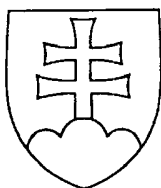


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **23. 6. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **199 33 421.8**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **16. 7. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 6. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **6/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/EP00/05820**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO01/05743**

(11), (21) Číslo dokumentu:

41-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

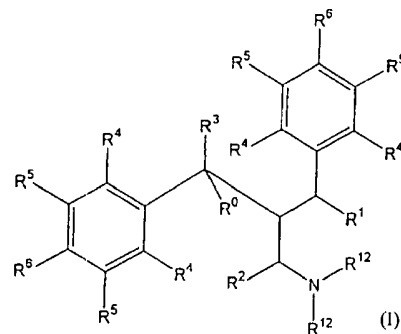
(51) Int. Cl.⁷ :

**C07C225/16,
C07C323/32,
C07C217/72,
C07C217/62,
C07C215/30,
C07C255/58,
C07C215/62,
C07C215/54,
A61K 31/137,
A61P 29/00**

- (71) Prihlasovateľ: **GRÜNENTHAL GMBH, Aachen, DE;**
(72) Pôvodca: **Sattlegger Michael, Bonn, DE;
Buschmann Helmut, Aachen, DE;
Koegel Babette-Yvonne, Langerwehe-Hamich, DE;**
(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu, spôsob ich výroby, liečivá tieto látky obsahujúce a ich použitie**

- (57) Anotácia:
Opísané sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom majú substituenty významy uvedené v opisnej časti, spôsob ich výroby, liečivá tieto látky obsahujúce a použitie týchto látok na výrobu liečiv.



SUBSTITUOVANÉ DERIVÁTY 3-AMINO-2-BENZYL-1-FENYL-PROPÁNU, SPÔSOB ICH VÝROBY, LIEČIVÁ TIETO LÁTKY OBSAHUJÚCE A ICH POUŽITIE

Oblasť techniky

Vynález sa týka substituovaných derivátov 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu, spôsobu ich výroby, liečiv tieto látky obsahujúcich a použitia týchto látok na výrobu liečiv.

Doterajší stav techniky

Bolesť patrí k základným symptómom v klinickej medicíne. V súčasnej dobe existuje celosvetová potreba účinnej terapie bolestivých stavov. Veľký dopyt po cieľovo orientovanom ošetrovaní chronických a nechronických bolestivých stavov, orientovaných pre pacientov, pričom pod tým sa rozumie úspešné a ku spokojnosti pacientov vedúce ošetrovanie, je dokumentované vo veľkom počte vedeckých prác, ktoré sa v poslednej dobe objavili v oblasti užívania analgetík, ako i v oblasti základného výskumu pre nocicepciu. Tak sú napríklad známe z DE-A-44 26 245 zlúčeniny 1-fenyl-3-dimetylamino-propánu s analgetickým účinkom.

Klasické opioidy, ako je napríklad morfín, sú pri terapii silných až veľmi silných bolestí účinné. Ako sprievodné javy však vykazujú okrem iného dýchacie problémy, zvracanie, útlmové stavy, obstipáciu, ako i vznik tolerancie. Okrem toho sú pri neuropatických alebo incidentálnych bolestiach, aké sa vyskytujú často hlavne u pacientov s nádormi, menej účinné.

Tramadolhydrochlorid - (1RS,2RS)-[(dimetylamino)metyl]-1-(3-metoxifenyl)cyclohexanol - zastáva medzi centrálne účinnými analgetikami zvláštnu pozíciu, lebo táto účinná látka vyvoláva silné potlačenie bolesti, bez toho, že by mala pre opioidy známe vedľajšie účinky (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 33 (1993)).

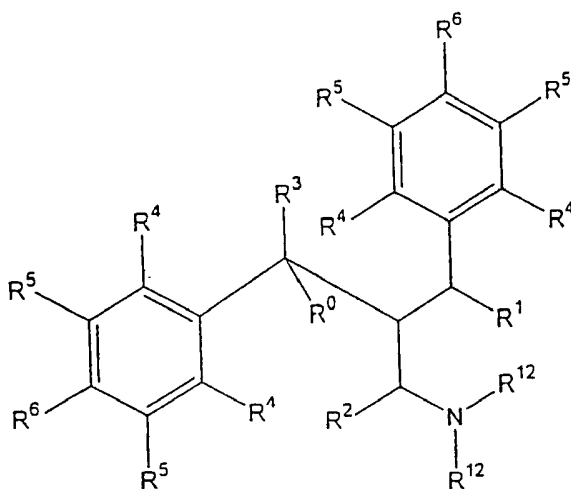
2-Benzyl-3-dimetylamino-1-fenyl-propán a zodpovedajúci metyljodid sú opísané v J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 5518-5521 ako medziprodukt gama-eliminačnej reakcie. Analgetický účinok derivátov 1,3-difenylpropánu a derivátov β -fenylpropiofenónu je opísaný v J. Med. Chem., 1964, 7, str. 716-721 a Bull. Soc. Chim. Fr., 1963, 12, 2747-2748, širšie skúmanie sa však na základe nežiaducich vedľajších účinkov nevykonávalo.

Úlohou predloženého vynálezu je objavenie nových analgeticky účinných substancií, ktoré by boli vhodné na ošetrovanie silných bolestí, obzvlášť na ošetrovanie chronických a neuropatických bolestí. Okrem toho by mali tieto účinné látky vykazovať pokiaľ možno málo vedľajších účinkov opioidných analgetík, ako je napríklad nevoľnosť, zvracanie, závislosť, dýchacie problémy a obštipácia.

Podstata vynálezu

Podľa predloženého vynálezu bola táto úloha vyriešená nájdením substituovaných 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánov všeobecného vzorca I, pričom tieto zlúčeniny majú výborný analgetický účinok.

Predmetom predloženého vynálezu sú substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I



v ktorom

- R^0 znamená vodíkový atóm, hydroxyskupinu alebo jednoduchú väzbu,
- R^1 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok, výhodne vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok,
- R^2 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok, výhodne vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok,
- R^3 znamená vodíkový atóm, hydroxyskupinu, aminoskupinu, atóm halogénu, skupinu OR^7 , OHR^8 alebo CHR^9 , alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok, výhodne vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 3 uhlíkovými atómami alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok,
- alebo spoločne s R^0 skupinu $=O$, $=CHR^{11}$ alebo $=N-OH$, výhodne $=O$,
- R^4 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, skupinu OR^7 alebo SR^7 , atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, skupinu $PO(OR^{10})_3$ -, arylovú skupinu, heterocyklylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový alebo heterocyklylový zvyšok, výhodne vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami viazaný arylový alebo heterocyklylový zvyšok,
- R^5 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, skupinu OR^7 alebo SR^7 , atóm halogénu, alkylovú skupinu

s 1 až 10 uhlíkovými atómy, skupinu $\text{PO}(\text{OR}^{10})_3$ -, arylovú skupinu, heterocyklylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový alebo heterocyklylový zvyšok, výhodne vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami viazaný arylový alebo heterocyklylový zvyšok.

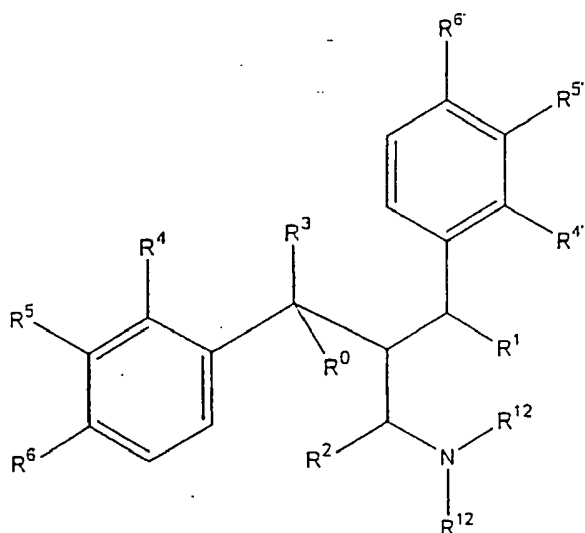
- R^6 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, skupinu OR^7 alebo SR^7 , atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, skupinu $\text{PO}(\text{OR}^{10})_3$ -, arylovú skupinu, heterocyklylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový alebo heterocyklylový zvyšok, výhodne vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami viazaný arylový alebo heterocyklylový zvyšok,
- R^7 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok, výhodne alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok,
- R^8 znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok, výhodne alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok,
- R^9 znamená hydroxyskupinu, atóm halogénu, skupinu OR^{10} alebo SR^{10} alebo alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, výhodne atóm fluóru alebo chlóru alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,
- R^{10} znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami alebo cykloalkylovú skupinu so 4 až 8 uhlíkovými atómami, výhodne alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

R^{11} znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, výhodne alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, a

R^{12} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, cykloalkylovú skupinu so 4 až 8 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok, výhodne alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami,

a/alebo ich enantioméry, diastereoméry, bázy alebo soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami,

s výnimkou zlúčenín všeobecného vzorca I'



v ktorom zvyšky R^0 až R^6 a zvyšky $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci metyljodid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu =O a R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, $R^{6'}$ znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, $R^{6'}$ znamená chlór, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne $=O$, $R^{5'}$ a $R^{6'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, R^4 , R^6 a $R^{6'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu, nerozvetvenú propylovú skupinu, nerozvetvenú pentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúce hydrochloridy,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená etylovú skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid a zodpovedajúci metyljodid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 znamená atóm chlóru, R^1 , R^2 , R^4 a R^5 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, $R^{6'}$

znamená atóm chlóru, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, $R^{6'}$ a $R^{5'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, $R^{6'}$ znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid a zodpovedajúci metyljodid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 a $R^{6'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm, R^3 znamená fenylovú skupinu a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm, R^3 a R^0 znamenajú spoločne skupinu $=CHR^{11}$ a zvyšok R^{11} a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm, R^3 a R^0 znamenajú spoločne skupinu $=N-OH$ a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid a

v ktorom R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a R^4' až R^6' znamenajú vodíkový atóm, R^3 a R^0 znamenajú spoločne skupinu $=O$ a zvyšky R^{12} znamenajú etylovú skupinu, ako hydrochlorid.

Pod alkylovými zvyškami sa rozumejú tiež aspoň jednoducho, výhodne halogénom, obzvlášť výhodne fluórom, substituované uhľovodíky. Keď tieto obsahujú viac ako jeden substituent, potom môžu byť tieto substituenty rovnaké alebo rôzne. Výhodné alkylové zvyšky sú metylová, etylová, propylová, 1-metyletylová, butylová, 1-metylpropylová, 2-metylpropylová, 1,1-dimetyletylová, pentylová, 1,1-dimetylpropylová, 1,2-dimetylpropylová, 2,2-dimetylpropylová, hexylová, 1-metylpentylová, heptylová, nonylová alebo dekanylová skupina.

Pod alkenylovými zvyškami sa rozumejú tiež aspoň jednoducho, výhodne halogénom, obzvlášť výhodne fluórom, substituované uhľovodíky, ktoré majú aspoň jednu dvojitú väzbu. Keď tieto obsahujú viac ako jeden substituent, potom môžu byť tieto substituenty rovnaké alebo rôzne. Výhodné alkenylové zvyšky sú 2-propenylová, 2-butenylová, 1-metyl-2-propenylová alebo 2-metyl-2-propenylová skupina.

Pod arylovým zvyškom sa rozumie tiež aspoň jednoducho hydroxyskupinou, atómom halogénu, výhodne fluóru a/alebo chlóru, trifluórmetylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, cykloalkoxyskupinou s až 7 uhlíkovými atómami, cykloalkylovou skupinou s 3 až 7 uhlíkovými atómami, alkylénovou skupinou s 2 až 6 uhlíkovými atómami alebo fenylovou skupinou substituované fenylové alebo naftylové zvyšky. Fenylové zvyšky môžu byť tiež kondenzované s ďalšími kruhmi.

Pod heterocyklylovým zvyškom sa rozumejú ako nasýtené, tak tiež nenasýtené heterocyklické zlúčeniny, výhodne päťčlenné až sedemčlenné heterocyklické zlúčeniny, ktoré obsahujú aspoň jeden heteroatóm, výhodne dusík, kyslík a/alebo síru, obzvlášť výhodne dusík a/alebo kyslík. Výhodne sú nasýtené heterocyklény 1,4-dioxán, tetrahydrofurán alebo 1,4-tioxán. Ďalej sú výhodné nenasýtené heterocyklény furán, tiofén, pyridín, pyrimidín, tiazol,

oxazol, izoxazol, pyridazín, pyrazín, chinolín, izochinolín, ftalazín alebo chinazolín.

Obzvlášť výhodné sú nasledujúce substituované deriváty 2-benzyl-3-dimetylamino-1-fenyl-propánu:

(E)-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimetylamino-2-(3-metoxyfenyl)-bután-2-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-[1-(1-benzyl-2-dimetylamino-etyl)vinyl]fenol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-1-(3-benzyloxy-fenyl)-2-dimetylamino-metyl-3-fenyl-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-1-dimetylamino-3-(3-metoxyfenyl)-pentán-3-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(3RS)-2-benzyl-1-(4-chlór-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-(3-benzyloxy-fenyl)-1-dimetyl-aminopentán-3-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-1-hydroxy-propyl)-fenol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(4RS)-3-benzyl-2-(3-benzyloxy-fenyl)-4-dimetylamino-bután-2-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-1-metyl-1-hydroxy-propyl)-fenol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-1-etyl-1-hydroxy-propyl)-fenol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(Z/E)-(2RS)-3-(1-(1-benzyl-2-dimetylamino-etyl)-propenyl]-fenol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-dimetylamino-2-(4-metoxy-benzyl)-1-(3-metoxyfenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

Z-(1RS)-(2RS)-2-benzyl-1-(4-chlór-fenyl)-3-dimetylamino-1-(3-metoxý-fenyl)-propán-1-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-(4-chlór-fenyl)-1-dimetylamino-pentán-3-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-2-(4-chlór-fenyl)-4-dimetylamino-1-fenyl-bután-2-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

Z-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-2-(4-chlór-fenyl)-4-dimetylamino-1-fenyl-bután-2-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1,1-bis-(3-metoxýfenyl)-propán-1-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-3-(3-metoxý-fenyl)-1-fenyl-hex-5-én-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-trifluórmetyl-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(3,5-dimetoxý-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dimetoxý-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(1RS)-(2RS)-2-benzyl-1-(3-metoxý-fenyl)-N,N-dimetylpropán-1,3-diamín alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,3-dimetoxý-fenyl)-3-dimetyl-aminopropán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(+)-(R)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ón alebo
zodpovedajúci hydrochlorid,

(-)-(S)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ón alebo
zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,3-dichlór-fenyl)-3-dimetylamino-1-propán-1-ón alebo
zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dichlór-fenyl)-3-dimetylamino-1-propán-1-ón alebo
zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2,3,4-trimetoxi-fenyl)-propán-1-ón alebo
zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3,4,5-trimetoxi-fenyl)-propán-1-ón alebo
zodpovedajúci hydrochlorid,

Z-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-metoxi-fenyl)-pent-3-enyl]-dimetyl-amin alebo
zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dihydroxy-fenyl)-3-dimetylamino-1-propán-1-ón alebo
zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-dimetylamino-1-(3-metoxi-fenyl)-1,3-difenyl-propán-1-ón
alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2-metoxi-fenyl)-propán-1-ón alebo
zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-naftalén-2-yl-propán-1-ón alebo
zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-fenanttrén-3-yl-propán-1-ón alebo
zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2-hydroxy-fenyl)-propán-1-ón alebo
zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2-fluór-fenyl)-propán-1-ón alebo
zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metylsulfanyl-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(E)-(2RS)-(3RS)-[2-benzyl-3-(3-metoxi-fenyl)-pentyl]-dimetyl-amín alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(Z/E)-(2RS)-(3RS)-[2-benzyl-3-(3-metoxi-fenyl)-pentyl]-dimetyl-amín alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2-hydroxy-5-metoxi-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-propionyl)-benzonitril alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3,3-tris-(3-metoxifenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-bifenyl-3-yl-3-dimetylamino-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(6-metoxi-naftalén-2-yl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3-bis-(3-metoxi-fenyl)-3-fenyl-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

Z-(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1-(3-metoxi-fenyl)-3,4-difenylbután-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(6-hydroxy-naftalén-2-yl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-1-etyl-propyl)-fenol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-bifenyl-2-yl-3-dimetylamino-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1-(3-metoxi-fenyl)-3-fenyl-pentán-1-ón zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2-chlór-4-fluór-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-dimetylaminometyl-1-[(1RS)-3-(1-hydroxy-3-fenyl-propyl)-fenyl]-3-fenyl-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-dimetylamino-2-(2-fluór-benzyl)-1-(3-metoxý-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-dimetylamino-2-(3-fluór-benzyl)-1-(3-metoxý-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-dimetylamino-2-(4-fluór-benzyl)-1-(3-metoxý-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-3,3-bis-(3-metoxý-fenyl)-1-naftalén-2-yl-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxý-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

Z-(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3-difenyl-pentán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3-difenyl-3-p-tolyl-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3,6-trifenyl-hexán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimetylamino-2-(3-metoxý-fenyl)-1-fenyl-bután-2-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimetylamino-1,1,1-trifluór-2-(3-metoxý-fenyl)-bután-2-ol,

E-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-metoxý-fenyl)-pent-3-enyl]-dimetyl-amín alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(+)-(R)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-dimetylamino-2-(3-metyl-benzyl)-1-(3-metoxi-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(-)-(S)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-dimetylamino-2-(3-fluór-benzyl)-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-dimetylamino-2-(3-metoxi-benzyl)-1-(3-metoxi-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(4-metoxi-2,3-dimetyl-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-(3-chlór-benzyl)-3-dimetylamino-1-(3-metoxi-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-dimetylamino-1-(3-metoxi-fenyl)-2-(3-metyl-benzyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2,4,6-trimetyl-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(S)-(-)-3-dimetylamino-1-(3-metoxi-fenyl)-2-(3-fluór-benzyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(R)-(+)-3-dimetylamino-1-(3-metoxi-fenyl)-2-(3-fluór-benzyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-3-dimetylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-2-(3-metyl-benzyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-2-benzyl-1-(2,4-dichlór-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-3-dimetylamino-2-(4-fluór-benzyl)-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-1-(3-metoxifenyl)-2-metylaminometyl-3-m-tolyl-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-2-(3-chlórbenzyl)-3-dimethylamino-1-(3-hydroxyfenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-3-(3,4-difluór-fenyl)-2-dimethylaminometyl-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-3-(3-fluór-fenyl)-1-(3-metoxyfenyl)-2-methylaminometyl-1-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-3-(3-fluór-fenyl)-1-(3-hydroxyfenyl)-2-methylaminometyl-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-6-yl)-2-dimetyl-aminometyl-3-fenyl-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-2-dimethylaminometyl-1-(3-fenoxy-fenyl)-3-fenyl-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-3-(3,4-difluór-fenyl)-2-dimethylaminometyl-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-2-dimethylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)-3-(3-trifluórmetyl-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-2-dimethylaminometyl-1-(3-hydroxyfenyl)-3-(3-trifluórmetyl-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

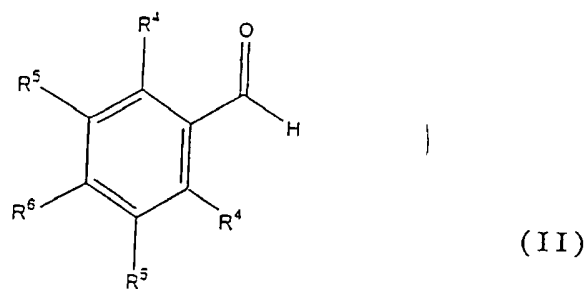
Z/E-(2RS)-(3RS)-1-(4-chlór-fenyl)-3-dimethylaminometyl-2-(3-metoxyfenyl)-4-fenyl-bután-2-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

Z/E-(2RS)-(3RS)-1-(3-chlór-fenyl)-3-dimethylaminometyl-2-(3-metoxyfenyl)-4-fenyl-bután-2-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

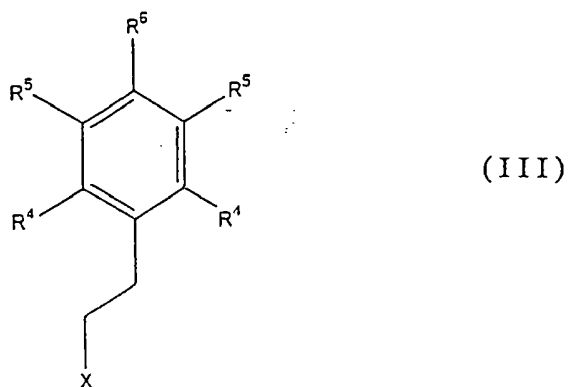
Z/E-(2RS)-(3RS)-1-(2-chlór-fenyl)-3-dimethylaminometyl-2-(3-metoxyfenyl)-4-fenyl-bután-2-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid.

Predmetom predloženého vynálezu je ďalej spôsob výroby substituovaných derivátov 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I, v ktorom znamená R^0 a R^3 spoločne skupinu $=O$ a R^1 znamená vodíkový atóm, pričom R^2 a R^4 až R^6 , ako i R^{12} majú u vzorca I uvedený

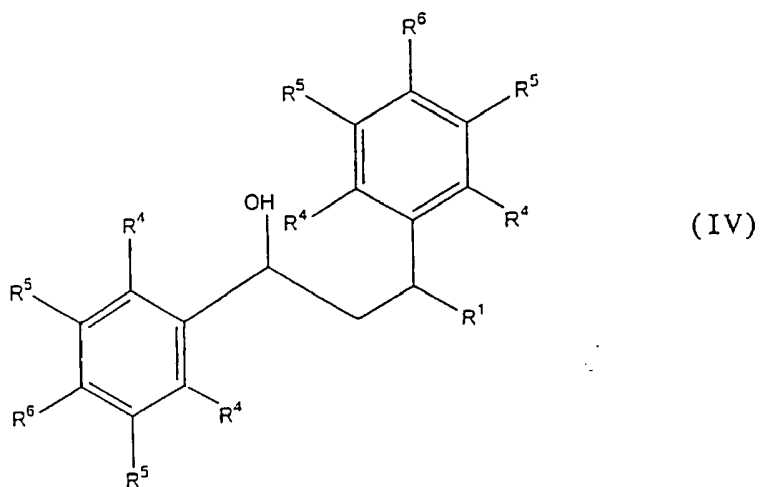
význam, ktorého podstata spočíva v tom, že sa nechajú reagovať
 substituované aldehydy všeobecného vzorca II



so zlúčeninami všeobecného vzorca III

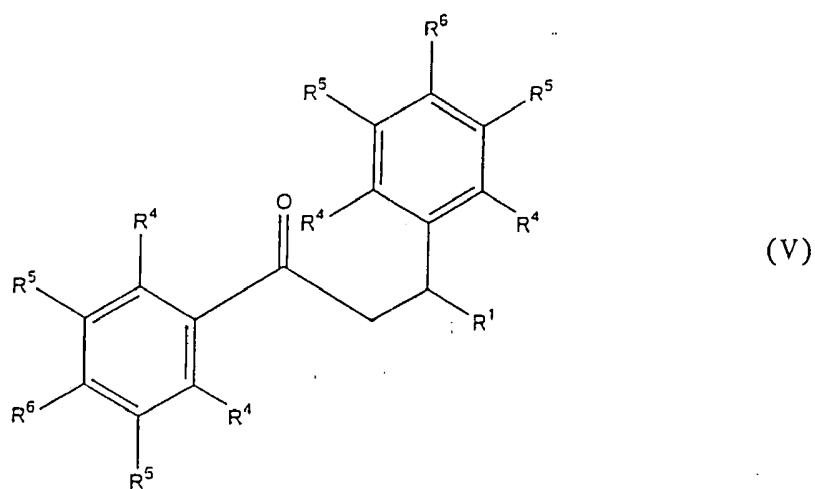


v ktorom znamená X atóm brómu, chlóru alebo jódu, výhodne brómu,
 v prítomnosti horčíka v Grignardovej reakcii na zlúčeniny všeobecného vzorca
 IV



a tieto sa pomocou obvyklých metód čistia a izolujú.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV sa oxidujú v roztoku, výhodne vo vodnom alebo éterickom roztoku, pomocou oxidačného činidla, výhodne anorganických solí, obzvlášť výhodne dvojchrómanu draselného alebo chlórnanu sodného, na zlúčeniny všeobecného vzorca V

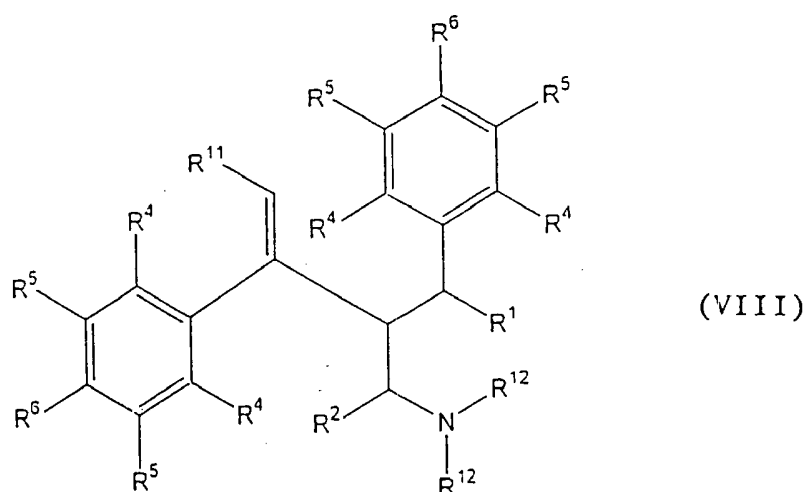


Zlúčeniny všeobecného vzorca V sa potom pomocou imíniovej soli z aldehydu a zlúčeniny všeobecného vzorca $\text{NH}(\text{R}^{12})_2 \cdot \text{HCl}$, v ktorom má R^{12} význam uvedený u všeobecného vzorca I, nechajú zreagovať v Mannichovej reakcii na zlúčeniny všeobecného vzorca VI

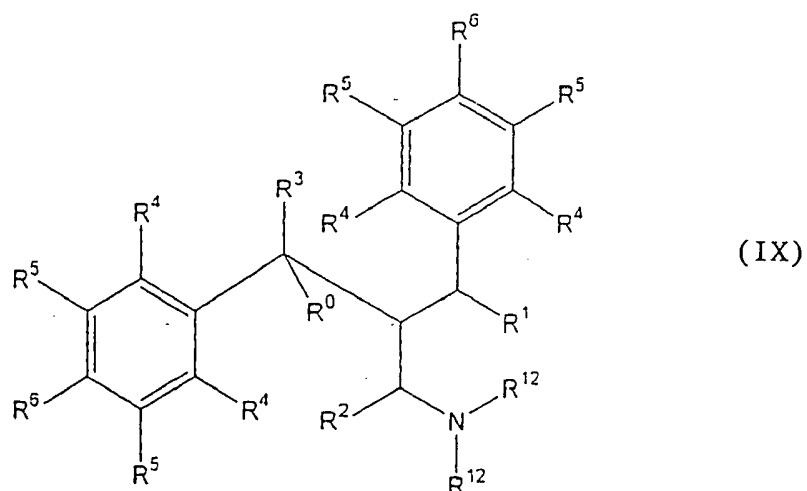
(VI)

Pri reakcii β -dimetylaminoketónu všeobecného vzorca VI s organokovovou zlúčeninou všeobecného vzorca R^3MX sa výhodne získajú terciárne alkoholy všeobecného vzorca VII s konfiguráciou, v ktorej je aminoskupina usporiadaná cis,treo (alebo Z,E) k hydroxyskupine. Rezultujúce terciárne alkoholy všeobecného vzorca VII sa dajú získať diastereomérne čisté delením pomocou stĺpcovej chromatografie alebo kryštalizáciou svojich solí, výhodne hydrochloridov.

Ďalej je predmetom predloženého vynálezu spôsob výroby substituovaných derivátov 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I, v ktorom R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=CHR^{11}$ a R^1 znamená vodíkový atóm a R^2 a R^4 až R^6 a R^{12} majú významy, uvedené u vzorca I, ktorého podstata spočíva v tom, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca VII spracujú bromovodíkom a izolujú sa zodpovedajúce olefiny všeobecného vzorca VIII ako soli fyziologicky prijateľných kyselín.

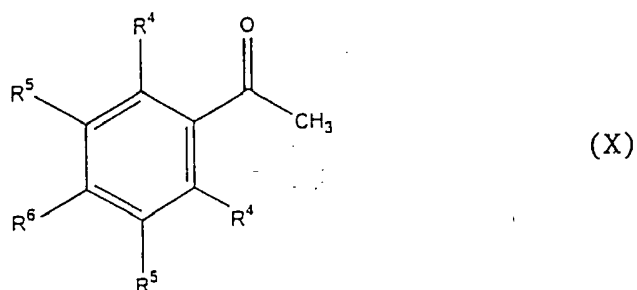


Ďalej je predmetom predloženého vynálezu spôsob výroby substituovaných derivátov 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I, v ktorom R^0 znamená vodíkový atóm a R^1 znamená vodíkový atóm a R^2 až R^6 a R^{12} majú významy, uvedené u vzorca I, ktorého podstata spočíva v tom, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca VIII hydrogenujú vodíkom za prítomnosti katalyzátora paládium/uhlík na zodpovedajúce alkány všeobecného

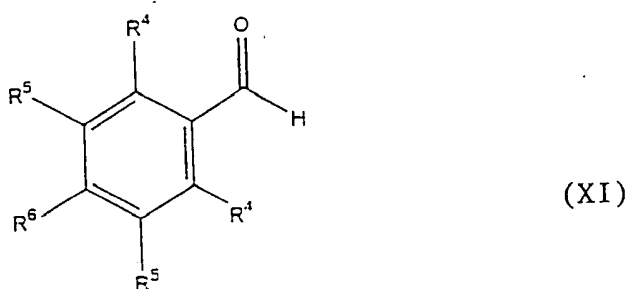


a tieto sa izolujú ako soli fyziologicky prijateľných kyselín.

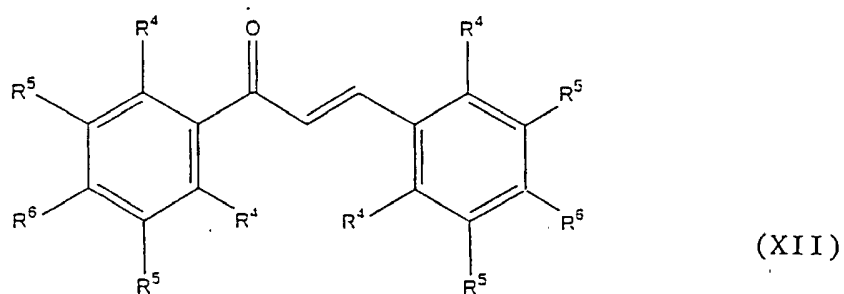
Ďalej je predmetom predloženého vynálezu spôsob výroby substituovaných derivátov 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I, v ktorom R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, R^1 neznamená vodíkový atóm a R^2 a R^4 až R^6 a R^{12} majú významy, uvedené u vzorca I, ktorého podstata spočíva v tom, že sa substituované acetaldehydy všeobecného vzorca X



nechajú reagovať so substituovanými benzaldehydmi všeobecného vzorca XI

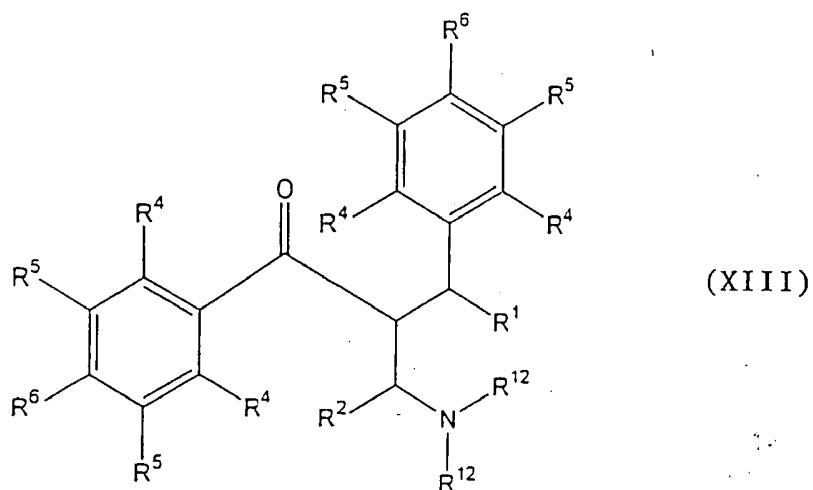


v aldolovej kondenzácii na substituované 1,3-difenyl-propenóny všeobecného vzorca XII



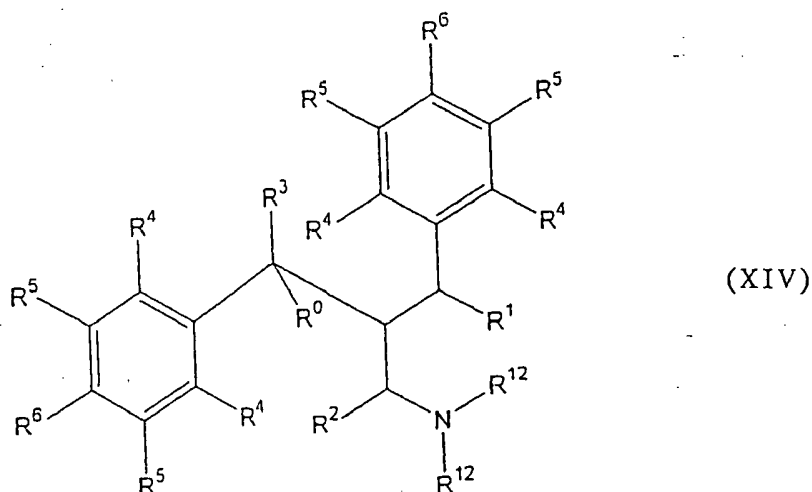
ktoré sa pomocou obvyklých metód čistia a izolujú.

Tieto zlúčeniny všeobecného vzorca XII sa nechajú reagovať so zlúčeninami, ktoré boli prevedené zo zlúčenín všeobecného vzorca R^1Br s horčíkom na Grignardovú zlúčeninu a transmetalizáciou s jodidom medným na zodpovedajúce kupráty, na enolát, ktorý sa potom nechá *in situ* reagovať s imíniovou soľou z aldehydu a zlúčeniny všeobecného vzorca $NH(R^{12})_2.HCl$, v ktorom má R^{12} významy uvedené u vzorca I. Takto získané zlúčeniny všeobecného vzorca XIII



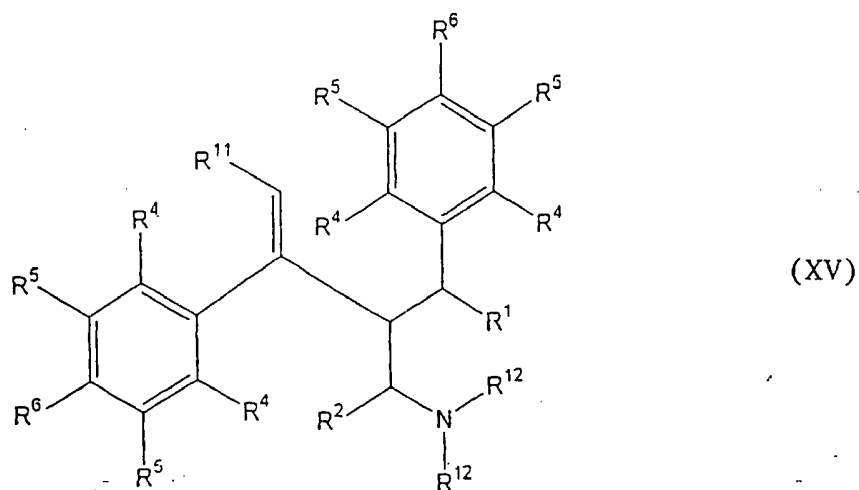
sa potom pomocou obvyklých metód čistia a izolujú sa ako soli fyziologicky prijateľných kyselín.

Ďalej je predmetom predloženého vynálezu spôsob výroby substituovaných derivátov 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I, v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^1 neznamená vodíkový atóm a R^2 až R^6 a R^{12} majú významy, uvedené u vzorca I, ktorého podstata spočíva v tom, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca XIII nechajú reagovať so zlúčeninami všeobecného vzorca R^3MX , v ktorom M znamená lítium, horčík alebo zinok a X znamená chlór, bróm alebo jód, takto získanej zlúčeniny všeobecného vzorca XIV



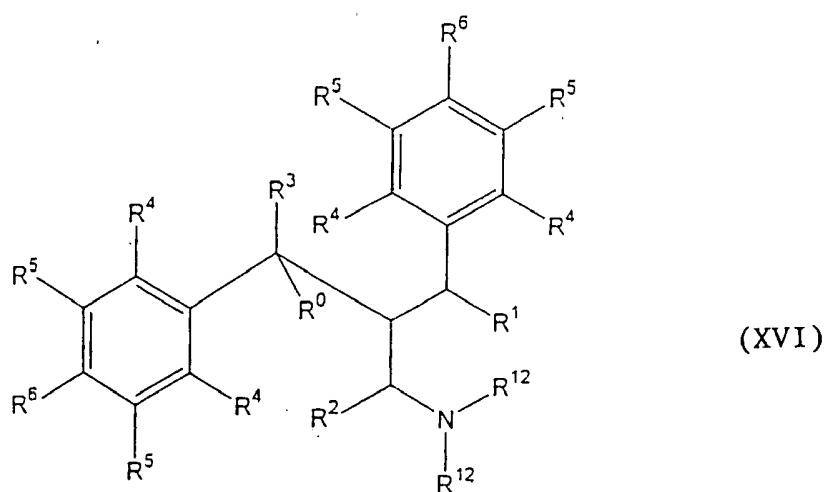
sa pomocou obvyklých metód čistia a izolujú sa ako soli fyziologicky prijateľných kyselín.

Ďalej je predmetom predloženého vynálezu spôsob výroby substituovaných derivátov 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I, v ktorom R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=CHR^{11}$, R^1 neznamená vodíkový atóm a R^2 a R^4 až R^6 a R^{12} majú významy, uvedené u vzorca I, ktorého podstata spočíva v tom, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca XIV spracujú bromovodíkom a zodpovedajúce olefiny všeobecného vzorca XV



sa čistia pomocou obvyklých metód a izolujú sa ako soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami.

Ďalej je predmetom predloženého vynálezu spôsob výroby substituovaných derivátov 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I, v ktorom R^0 znamená vodíkový atóm, R^1 neznamená vodíkový atóm a R^2 až R^6 a R^{12} majú významy, uvedené u vzorca I, ktorého podstata spočíva v tom, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca XV hydrogenujú vodíkom za prítomnosti katalyzátora paládium/uhlík na zodpovedajúce alkány všeobecného vzorca XVI



a tieto sa pomocou obvyklých metód čistia a izolujú sa ako soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami.

Ďalej je predmetom predloženého vynálezu spôsob výroby substituovaných derivátov 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I, v ktorom R^4 a/alebo R^5 a/alebo R^6 znamená hydroxyskupinu a R^0 až R^3 a R^{12} majú významy, uvedené u vzorca I, ktorého podstata spočíva v tom, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R^4 a/alebo R^5 a/alebo R^6 znamená metoxyskupinu a R^0 až R^3 a R^{12} majú významy, uvedené u vzorca I, spracujú metionínom v kyseline metánsulfónovej, obzvlášť pri teplote $\geq 60^\circ\text{C}$ (J. C. S. Perkin I 1977, 2288-2289).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa dajú za použitia fyziologicky prijateľných kyselín, ako je napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina metánsulfónová, kyselina mravčia, kyselina octová, kyselina šťaveľová, kyselina jantárová, kyselina vínna, kyselina mandľová, kyselina fumárová, kyselina mliečna, kyselina citrónová, kyselina glutámová a/alebo kyselina asparágová, previesť známym spôsobom na svoje soli. Výhodne sa tvorba soli uskutočňuje v rozpúšťadle, napríklad dietyléteri, diizopropyléteri, alkylesteroch kyseliny octovej, acetóne a/alebo 2-butanóne. Na výrobu hydrochloridov je okrem toho vhodný trimetylchlórsilán v metyletylketóne.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú toxikologicky neškodné, takže predstavujú vhodné farmaceutické účinné látky.

Ďalším predmetom predloženého vynálezu sú teda liečivá, ktoré obsahujú ako účinnú látku aspoň jeden substituovaný derivát 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I a/alebo jeho enantioméry, diastereoméry, bázy alebo soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami a prípadne ďalšie účinné a/alebo pomocné látky. Vylúčené sú zlúčeniny všeobecného vzorca I'

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=\text{O}$ a R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a R^4^{039} až R^6 znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú

skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, $R^{6'}$ znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, $R^{6'}$ znamená chlór, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, $R^{5'}$ a $R^{6'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, R^4 , R^6 a $R^{6'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu, nerozvetvenú propylovú skupinu, nerozvetvenú pentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúce hydrochloridy,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená etylovú skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid a zodpovedajúci metyljodid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, $R^{6'}$ znamená atóm chlóru, R^1 , R^2 , R^4 a R^5 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, $R^{6'}$ znamená atóm chlóru, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, $R^{6'}$ a $R^{5'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^6 a $R^{4'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, $R^{6'}$ znamená OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid a zodpovedajúci metyljodid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 a $R^{6'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 , R^1 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm, R^3 znamená fenylovú skupinu a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm, R^3 a R^0 znamenajú spoločne skupinu $=CHR^{11}$ a zvyšok R^{11} a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid a

v ktorom R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm, R^3 a R^0 znamenajú spoločne skupinu $=N-OH$ a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú

skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid.

Predmetom predloženého vynálezu je ďalej použitie aspoň jedného substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I a/alebo jeho enantiomérov, diastereomérov, báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými kyselinami na výrobu liečiva na ošetrovanie bolesti, pričom sú vylúčené zlúčeniny všeobecného vzorca I'

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$ a R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, $R^{6'}$ znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, $R^{6'}$ znamená chlór, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, $R^{5'}$ a $R^{6'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, R^4 , R^6 a $R^{6'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom R^{10} znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu, nerozvetvenú propylovú skupinu, nerozvetvenú pentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu, R^1 , R^2 , R^4

až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúce hydrochloridy,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená etylovú skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid a zodpovedajúci metyljodid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 znamená atóm chlóru, R^1 , R^2 , R^4 a R^5 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 znamená atóm chlóru, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, $R^{6'}$ a $R^{5'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid a zodpovedajúci metyljodid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, $R^{6'}$ znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu ako i zodpovedajúci hydrochlorid a zodpovedajúci metyljodid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 a $R^{6'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu,

ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm, R^3 znamená fenylovú skupinu a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid a

v ktorom R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm, R^3 a R^0 znamenajú spoločne skupinu $=CHR^{11}$ a zvyšok R^{11} a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

Predmetom predloženého vynálezu je ďalej použitie aspoň jedného substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I a/alebo jeho enantiomérov, diastereomérov, báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými kyselinami pri výrobe liečiva na ošetrovanie močovej inkontinencie, zápalov, alergií, depresí, zneužívania drog alebo alkoholu, gastritídy, diarea, kardiovaskulárnych ochorení, ochorení dýchacích ciest, kašľa, duševných ochorení alebo epilepsie.

Na prípravu zodpovedajúcich farmaceutických prípravkov sa použijú okrem aspoň jedného substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I nosiče, plnidlá, rozpúšťadlá, zriedňovacie činidlá, farbivá a/alebo spojivá. Voľba pomocných látok, ako i ich použité množstvá, závisia od toho, či sa má liečivo aplikovať orálne, intravenózne, intraperitoneálne, intradermálne, intramuskulárne, intranazálne, bukové alebo miestne, napríklad na infekciu na koži, sliznici a do očí. Na orálnu aplikáciu sú vhodné prípravky vo forme tabliet, dražé, kapsúl, granulátov, kvapiek, štiav a sirupov, na parenterálnu, topickú a inhalatívnu aplikáciu sú vhodné roztoky, suspenzie, ľahko rekonstituovateľné suché prípravky, ako i spreje. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I v depote, v rozpustenej forme alebo v náplastiach, prípadne za prídavku prostriedkov podporujúcich penetráciu kože, sú vhodné perkutánne aplikačné prípravky. Orálne alebo perkutánne aplikovateľné formy prípravkov môžu uvoľňovať zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu oneskorovane.

Množstvo účinnej látky, aplikovanej u pacientov, kolíše v závislosti od

hmotnosti pacienta, od aplikačnej formy, indikácií a ťažkostí pri ochorení. Obvykle sa aplikujú 50 mg/kg až 500 mg/kg aspoň jedného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady slúžia na bližšie objasnenie spôsobu podľa predloženého vynálezu, neobmedzujú však v žiadnom prípade všeobecnú myšlienku vynálezu.

Výtázky vyrobených zlúčenín nie sú nijak optimalizované.

Všetky teploty topenia sú nekorigované.

Pokiaľ nie je uvedené inak, používa sa petroléter s oblasťou teploty varu 50 až 70 °C.

Ako stacionárna fáza pre stĺpcovú chromatografiu sa používa silikagél Kieselgel 60 (0,040 až 0,063 mm) firmy E. Merck, Darmstadt.

Skúšky chromatografií na tenkej vrstve sa uskutočňujú za pomoci hotových doštičiek HPTLC, Kieselgel 60 F 254, firmy E. Merck, Darmstadt.

Delenie racemátov sa uskutočňuje na stĺpci Chiracelu OD.

Pomery miesenia pohyblivej fázy pre všetky chromatografické skúšky sú uvádzané vždy ako objem/objem.

Príklad 1

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxyfenyl)-propán-1-ónu

1. stupeň

1-(3-metoxy-fenyl)-3-fenyl-propán-1-ol

19,1 ml (0,14 mol) 2-fenyletylbromidu sa rozpustí v 100 ml dietyléteru a k suspenzii sa pridá 3,4 g (0,14 mol) horčička v 300 ml dietyléteru. Reakčná zmes sa mieša počas jednej hodiny pri teplote 40 °C a potom sa ochladí na teplotu 0 °C. Za chladenia ľadom sa pridá 20,4 g (0,15 mol) 3-metoxybenzaldehydu v 100 ml dietyléteru a cez noc sa mieša pri teplote 20 °C, na čo sa k reakčnému roztoku pri teplote 0 °C pridá 150 ml 20 % roztoku chloridu amónneho. Reakčný roztok sa potom trikrát extrahuje vždy 200 ml dietyléteru, éterové extrakty sa spoja a vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného. Rozpúšťadlo sa vo vákuu odstráni a po vysušení sa získa 28,5 g (98 %) 1-(3-metoxy-fenyl)-3-fenyl-propán-1-olu vo forme šedej olejovitej látky.

2. stupeň

1-(3-metoxy-fenyl)-3-fenyl-propán-1-ón

K roztoku 34 g (0,14 mol) 1-(3-metoxy-fenyl)-3-fenyl-propán-1-olu v 500 ml dietyléteru sa za chladenia ľadom pridá 14,9 g (0,05 mol) dvojchrómanu draselného v zmesi 50 ml vody a 10 ml koncentrovanej kyseliny sírovej a mieša sa cez noc pri teplote 20 °C. Vodná zelená fáza sa oddelí a dvakrát sa extrahuje vždy 100 ml dietyléteru. Spojené éterové extrakty sa vysušia pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa potom vo vákuu odstráni. Získa sa takto 28,0 g (83 %) 1-(3-metoxy-fenyl)-3-fenyl-propán-1-ónu vo forme žltej olejovitej látky, ktorá sa bez ďalšieho čistenia nechá ďalej reagovať.

3. stupeň

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxyfenyl)-propán-1-ónu

28 g (0,12 mol) 1-(3-metoxy-fenyl)-3-fenyl-propán-1-ónu sa rozpustí v 200 ml acetonitrilu a pod dusíkovou atmosférou sa zmieša s 11,3 g (0,12 mol) imíniovej soli z paraformaldehydu a dimetylamín-hydrochloridu, na čo sa reakčná zmes zahrieva počas jednej hodiny na teplotu 60 °C a potom sa ochladí na teplotu 20 °C. Produkt sa pri miešaní cez noc čiastočne vyzráža. Rozpúšťadlo sa potom vo vákuu odstráni a surový produkt sa rozpustí vo vode. Vodný roztok sa zmieša s hydrogenuhličitanom sodným až do dosiahnutia hodnoty pH 8 a trikrát sa extrahuje dietyléterom. Éterové extrakty sa spoja, vysušia sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa oddestiluje. (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ón sa rozpustí v 100 ml metyletylketónu a zmieša sa s dietyléterovým roztokom HCl až do dosiahnutia hodnoty pH 1. Získaná zrazenina sa odsaje, premyje sa dietyléterom a vo vákuu sa usuší. Získa sa takto 33,0 g (83 %) hydrochloridu 2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 130 °C.

Príklad 2

Hydrochlorid (2RS)-1-(3-benzyloxy-fenyl)-2-dimetylaminometyl-3-fenyl-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 60,0 g (0,24 mol) 3-benzyloxy-benzaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 48,0 g (53 %) cez tri stupne hydrochloridu 1-(3-benzyloxy-fenyl)-2-dimetylaminometyl-3-fenyl-propán-1-ónu s teplotou topenia 147 °C.

Príklad 3

Hydrochlorid (3RS)-2-benzyl-1-(4-chlór-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 16,9 g (0,12 mol) 4-chlórbenzaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k

celkovému výťažku 12,0 g (47 %) hydrochloridu (3RS)-2-benzyl-1-(4-chlórfenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ónu s teplotou topenia 164 °C.

Príklad 4

Hydrochlorid (2RS)-3-dimetylamino-2-(4-metoxý-benzyl)-1-(3-metoxý-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 2-fenyletylbromidu sa použije 30,1 g (0,14 mol) 2-(4-metoxýfenyl)-etylbromidu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 10,5 g (29 %) hydrochloridu (2RS)-3-dimetylamino-2-(4-metoxý-benzyl)-1-(3-metoxý-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 134 °C.

Príklad 5

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-trifluórmetyl-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxýbenzaldehydu sa použije 25,0 g (0,14 mol) 3-trifluórmetyl-benzaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 21,1 g (41 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-trifluórmetyl-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 104 °C.

Príklad 6

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje v štyroch stupňoch. Prvé tri stupne sa uskutočňujú podľa predpisu k príkladu 1 s identickými mólovými pomermi. Štvrtý reakčný stupeň je štiepenie metylesteru na zlúčeninu hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ónu pomocou metionínu a kyseliny metánsulfónovej. K tomu sa rozpustí 10,0 g (0,03 mol) metylesteru v

3,2 ml (0,033 mol) kyseliny metánsulfónovej a zahrieva sa počas 2 hodín na teplotu 75 °C so 4,5 g (0,6 mol) metionínu. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti, mieša sa cez noc, kyselina metánsulfónová sa vo vákuu odstráni a získaný zvyšok sa čistí pomocou stĺpcovej chromatografie s etylalkoholom. Výťažok predstavuje 0,8 g (2,4 mol, 8 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 169 °C.

Príklad 7

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-(3,5-dimetoxy-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 5,0 g (0,03 mol) 3,5-dimetoxy-benzaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 1,3 g (12 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-1-(3,5-dimetoxy-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ónu s teplotou topenia 151 °C.

Príklad 8

Hydrochlorid (2RS)-benzyl-1-(2,5-dimetoxy-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 12,5 g (0,075 mol) 2,5-dimetoxy-benzaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 4,3 g (15 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dimetoxy-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ónu s teplotou topenia 149 °C.

Príklad 9

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-(2,3-dimetoxy-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 12,5 g (0,075 mol) 2,3-dimetoxymetobenzaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 3,5 g (14 %) hydrochloridu 2-benzyl-1-(2,3-dimetoxymetofenyl)-3-dimetylaminopropán-1-ólu. Zlúčenina je hygroskopická.

Príklad 10

Hydrochlorid (+)-(R)-2-benzyl-3-dimetylaminopropán-1-ólu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1 s identickými mólovými pomermi. Potom sa takto získaný racemát delí chromatografiou na stĺpci Chiracelu OD za použitia zmesi etylalkoholu, etylesteru kyseliny octovej a nasýteného vodného roztoku amoniaku v pomere 1/1/0,05 na enantioméry a získa sa hydrochlorid (+)-(R)-2-benzyl-3-dimetylaminopropán-1-ólu.

Príklad 11

Hydrochlorid (-)-(S)-2-benzyl-3-dimetylaminopropán-1-ólu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1 s identickými mólovými pomermi. Potom sa takto získaný racemát delí chromatografiou na stĺpci Chiracelu OD použitím zmesi etylalkoholu, etylesteru kyseliny octovej a nasýteného vodného roztoku amoniaku v pomere 1/1/0,05 na enantioméry a získa sa hydrochlorid (-)-(S)-2-benzyl-3-dimetylaminopropán-1-ólu.

Príklad 12

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-(2,3-dichlórmetofenyl)-3-dimetylaminopropán-1-ólu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxymetobenzaldehydu sa použije 10,0 g (0,056 mol) 2,3-dichlórmetobenzaldehydu.

Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 0,17 g (1 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-1-(2,3-dichlór-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ónu s teplotou topenia 114 °C.

Príklad 13

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dichlór-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 5,0 g (0,028 mol) 2,5-dichlór-benzaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 1,4 g (14 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-1-(2,4-dichlór-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ónu s teplotou topenia 140 °C.

Príklad 14

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2,3,4-trimetoxy-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 10,0 g (0,05 mol) 2,3,4-trimetoxy-benzaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 6,2 g (26 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2,3,4-trimetoxy-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 141 °C.

Príklad 15

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3,4,5-trimetoxy-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 10,0 g (0,05 mol) 3,4,5-trimetoxy-benzaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova

reakcia viedli k celkovému výťažku 14,5 g (60 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3,4,5-trimetoxy-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 125 °C.

Príklad 16

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dihydroxy-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 6. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 12,5 g (0,075 mmol) 2,5-dimetoxybenzaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia, Mannichova reakcia a štiepenie éteru viedli k celkovému výťažku 0,6 g (2 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dihydroxy-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ónu s teplotou topenia 177 °C.

Príklad 17

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 50,0 g (0,37 mol) 2-metoxy-benzaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 4,7 g (3 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 159 °C.

Príklad 18

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-naftalén-2-yl-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 10,0 g (0,064 mol) naftalén-2-karbaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 3,7 g (15 % hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-naftalén-2-yl-propán-1-ónu s teplotou topenia 135,3 °C.

Príklad 19

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-fenantrén-3-yl-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 5,0 g (0,024 mol) fenantrén-2-karbaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 1,4 g (14 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-fenantrén-3-yl-propán-1-ónu s teplotou topenia 138,7 °C.

Príklad 20

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2-hydroxy-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 6. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 2-metoxy-benzaldehyd. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia, Mannichova reakcia a štiepenie éteru viedli k celkovému výťažku 2,0 g (2 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2-hydroxy-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 123 °C.

Príklad 21

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2-fluór-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 25,0 g (0,2 mol) 2-fluór-benzaldehydu.

Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 0,37 g (1 %) hydrochloridu 2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2-fluór-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 127 °C.

Príklad 22

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metylsulfanyl-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Ako edukty sa použijú 5,0 g (0,025 mmol) 3-brómtioanizolu a 6,7 g (0,025 mol) 3-fenylpropiónaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 0,4 (6 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-(3-metylsulfanyl-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 118 °C.

Príklad 23

Hydrochlorid (2RS)-3-dimetylamino-2-(3-metyl-benzyl)-1-(3-metoxi-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 2-fenylbromidu sa použije 5,2 g (0,026 mol) 1-(2-bróm-etyl)-3-metylbenzénu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 21 mg (0,3 %) hydrochloridu (2RS)-3-dimetylamino-2-(3-metyl-benzyl)-1-(3-metoxi-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 130,6 °C.

Príklad 24

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2-hydroxy-5-metoxi-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 8 s nasledujúcim štiepením éteru podľa príkladu 6. Získa sa takto 1,5 g (6 %) (2RS)-2-benzyl-3-

dimetylamino-1-(2-hydroxy-5-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 90 °C.

Príklad 25

Hydrochlorid (2RS)-3-dimetylamino-2-(3-metoxy-benzyl)-1-(3-metoxyfenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 2-fenylbromidu sa použije 15,3 g (0,07 mol) 1-(2-bróm-etyl)-3-metoxybenzénu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 2,3 g (5 %) hydrochloridu (2RS)-3-dimetylamino-2-(3-metoxybenzyl)-1-(3-metoxyfenyl)-propán-1-ónu.

Príklad 26

Hydrochlorid (2RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-propionyl)-benzonitrilu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 3,0 g (0,038 mol) 3-kyano-karbaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 1,3 g (10 %) hydrochloridu (2RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-propionyl)-benzonitrilu s teplotou topenia 154 °C.

Príklad 27

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-bifenyl-3-yl-3-dimetylamino-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Pritom sa používa 5,0 g (0,021 mmol) 3-brómbifenyly a 2,8 g (0,021 mol) 3-fenylpropiónaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 0,7 g (8 %) hydrochloridu 2-benzyl-1-bifenyl-3-yl-3-dimetylamino-propán-1-ónu s teplotou topenia 162 °C.

Príklad 28

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(6-metoxy-naftalén-2-yl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 25,0 g (0,134 mol) 6-metoxy-naftalén-2-karbaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 4,3 g (8 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(6-metoxy-naftalén-2-yl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 88 až 95 °C.

Príklad 29

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(6-hydroxy-naftalén-2-yl)-propán-1-ónu

Reakcia sa uskutočňuje štiepením z hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(6-metoxy-naftalén-2-yl)-propán-1-ónu z príkladu 28 podľa príkladu 6. Syntéza viedla k výťažku 9,5 g (40 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(6-hydroxy-naftalén-2-yl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 180 - 182 °C.

Príklad 30

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-bifenyl-2-yl-3-dimetylamino-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Pritom sa používa 5,0 g (0,021 mol) 2-brómbifenyly a 2,8 g (0,021 mol) 3-fenylpropionaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 2,8 g (35 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-1-bifenyl-2-yl-3-dimetylamino-propán-1-ónu s teplotou topenia 134 - 134,8 °C.

Príklad 31

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-(2-chlór-4-fluór-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 5,0 g (0,03 mol) 2-chlór-4-fluór-benzaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 2,6 g (24 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-1-(2-chlór-4-fluór-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ónu s teplotou topenia 150,3 °C.

Príklad 32

Hydrochlorid (2RS)-(2-dimetylaminometyl-1-[(1RS)-3-(1-hydroxy-3-fenyl-propyl)fenyl]-3-fenyl-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 10,0 g (0,075 mol) benzén-1,3-dikarbaldehydu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 2,0 g (6 %) hydrochloridu (2RS)-(2-dimetylaminometyl-1-[(1RS)-3-(1-hydroxy-3-fenyl-propyl)-3-fenyl-propán-1-ónu s teplotou topenia 135 °C.

Príklad 33

Hydrochlorid (+)-(R)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Potom sa uskutočňuje éterové štiepenie podľa príkladu 6 a delenie racemátu pomocou stĺpcovej chromatografie použitím etylalkoholu ako eluenta. Dosiahne sa takto celkový výťažok 20 mg (0,5 %) hydrochloridu (+)-(R)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ónu.

Príklad 34

Hydrochlorid (-)-(S)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Potom sa uskutočňuje éterové štiepenie podľa príkladu 6 a delenie racemátu pomocou stĺpcovej chromatografie použitím etylalkoholu ako eluenta. Dosiahne sa takto celkový výťažok 20 mg (0,5 %) hydrochloridu (-)-(R)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ónu.

Príklad 35

Hydrochlorid (2RS)-3-dimetylamino-2-(2-fluór-benzyl)-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 2-fenylbromidu sa použije 5,0 g (0,025 mol) 1-(2-bróm-etyl)-2-fluór-benzénu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 0,6 g (7 %) hydrochloridu (2RS)-3-dimetylamino-2-(2-fluór-benzyl)-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 111 °C.

Príklad 36

Hydrochlorid (2RS)-3-dimetylamino-2-(3-fluór-benzyl)-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 2-fenylbromidu sa použije 5,0 g (0,025 mol) 1-(2-bróm-etyl)-3-fluór-benzénu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 0,2 g (1 %) hydrochloridu (2RS)-3-dimetylamino-2-(3-fluór-benzyl)-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 141 °C.

Príklad 37

Hydrochlorid (2RS)-3-dimetylamino-2-(4-fluór-benzyl)-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu

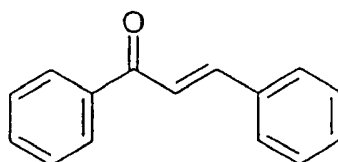
Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Namiesto 2-

fenylbromidu sa použije 5,0 g (0,025 mol) 1-(2-bróm-etyl)-4-fluór-benzénu. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia viedli k celkovému výťažku 0,6 g (7 %) hydrochloridu (2RS)-3-dimethylamino-2-(4-fluór-benzyl)-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 138 °C.

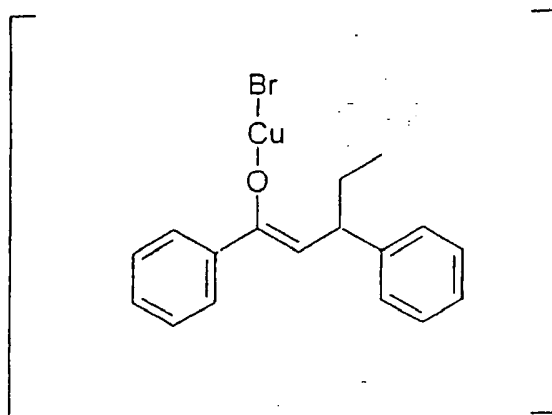
Príklad 38

Hydrochlorid Z-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminometyl-1,3-difenyl-pentán-1-ónu

Syntéza zlúčeniny sa neuskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Najprv sa uskutočňuje aldolová kondenzácia z benzaldehydu a acetofenónu v ekvimolárnych množstvách na 1,3-difenyl-propenón vzorca



Táto zlúčenina sa najprv nechá zreagovať s ekvimolárnym množstvom kuprátu etylbromidu v 1,4-adícii na zodpovedajúci enolát. Organomed'natá zlúčenina sa vyrába *in situ* z Grignardovej zlúčeniny, etylbromidu a horčička transmetalizáciou s jodidom med'natým.



Tento enolát sa nechá *in situ* ďalej reagovať. Na reakciu sa použije ekvimolárne množstvo Eschenmoserovej soli, reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote 20 °C a potom sa spracuje vo vodnom médiu. Vodná fáza sa zalkalizuje a produkt sa extrahuje dietyléterom. Hydrochlorid Z-(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3-difenyl-pentán-1-ónu sa potom vyzráža prídavkom trimetylsilylchloridu k voľnej báze v metyletylketóne.

Získa sa takto 2,6 g (71 % hydrochloridu Z-(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3-difenyl-pentán-1-ónu s teplotou topenia 177 °C. Výhradne sa vytvorí Z-(erytro)-diastereomér.

Príklad 39

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-3-(3-metoxi-fenyl)-1,3-difenyl-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 38. Namiesto etylbromidu sa ako komponent kuprátovej adície použije 3-brómanizol. Syntéza viedla k celkovému výťažku 7,5 g (48 %) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-3-(3-metoxi-fenyl)-1,3-difenyl-propán-1-ónu s teplotou topenia 192 °C. Výhradne sa vytvorí E-(treo)-diastereomér.

Príklad 40

Hydrochlorid (2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3,3-tris-(3-metoxi-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 38. Pri aldolovej kondenzácii sa používa 3-metoxy-acetofenón a 3-metoxybenzaldehyd v ekvimolárnom množstve. Chalkónderivát sa nechá reagovať s 3-brómanizolom v kuprátovej adícii, na čo sa uskutočňuje reakcia s Eschenmoserovou soľou. Syntéza viedla k celkovému výťažku 0,3 g (2 %) hydrochloridu (2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3,3-tris-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 165,1 °C.

Príklad 41

Hydrochlorid (2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3-bis-(3-metoxy-fenyl)-3-fenyl-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 38. Pri aldolovej kondenzácii sa používa 3-metoxy-acetofenón a 3-metoxybenzaldehyd v ekvimolárnom množstve. Chalkónderivát sa nechá reagovať s brómbenzénom v kuprátovej adícii, na čo sa uskutočňuje reakcia s Eschenmoserovou soľou. Syntéza viedla k celkovému výťažku cez tri stupne 4,5 g (17 %) hydrochloridu (2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3-bis-(3-metoxy-fenyl)-3-fenyl-propán-1-ónu s teplotou topenia 139,1 °C.

Príklad 42

Hydrochlorid (2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3-difenyl-3-p-tolyl-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 38. Chalkónderivát sa nechá reagovať so 4-brómtoluénom a nakoniec sa pridá Eschenmoszerova soľ v ekvimolárnom množstve. Syntéza viedla k celkovému výťažku 0,7 g (41 %) hydrochloridu (2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3-difenyl-3-p-tolyl-propán-1-ónu.

Príklad 43

Hydrochlorid (Z)-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminometyl-1-(3-metoxy-fenyl)-3,4-difenyl-bután-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 38. Pri aldolovej kondenzácii sa používa 3-metoxy-acetofenón a benzaldehyd v ekvimolárnom množstve. Chalkónderivát sa nechá reagovať s benzylbromidom. Syntéza viedla k celkovému výťažku 0,8 g (33 %) hydrochloridu (Z)-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminometyl-1-(3-metoxy-fenyl)-3,4-difenyl-bután-1-ónu s teplotou topenia 81,5 °C. Výhradne sa vytvorí Z-(erytro)-diastereomér.

Príklad 44

Hydrochlorid (2RS)-(3RS)-2-dimethylaminometyl-1,3,6-trifenyl-hexán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 38. Chalkónderivát sa nechá reagovať s 1-bróm-3-fenyl-propánom, na čo sa pridá Eschenmoserova soľ v ekvimolárnom množstve. Syntéza viedla k celkovému výťažku 0,9 g (44 %) hydrochloridu (2RS)-(3RS)-2-dimethylaminometyl-1,3,6-trifenyl-hexán-1-ónu.

Príklad 45

Hydrochlorid (2RS)-(3RS)-2-dimethylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)-3-fenyl-pentán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 38. Pri aldolovej kondenzácii sa používa 3-metoxy-acetofenón a benzaldehyd v ekvimolárnom množstve. Chalkónderivát sa nechá reagovať s etylbromidom pri kuprátovej adícii a potom sa uskutočňuje reakcia s Eschenmoserovou soľou. Syntéza viedla k celkovému výťažku 0,8 g (7 %) hydrochloridu (2RS)-(3RS)-2-dimethylaminometyl-1-(3-metoxy-fenyl)-3-fenyl-pentán-1-ónu s teplotou topenia 89,5 °C.

Príklad 46

Hydrochlorid (2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-3,3-bis-(3-metoxy-fenyl)-1-naftalén-2-yl-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 38. Pri aldolovej kondenzácii sa používa 1-naftalén-2-yl-etanón a 3-metoxybenzaldehyd v ekvimolárnom množstve. Chalkónderivát sa nechá reagovať s brómanizolom pri kuprátovej adícii a potom sa uskutočňuje reakcia s Eschermoserovou soľou. Syntéza viedla k celkovému výťažku 10,3 g (65 %) hydrochloridu (2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-3,3-bis-(3-metoxy-fenyl)-1-naftalén-2-yl-propán-1-ónu s teplotou topenia 192,8 °C.

Príklad 47

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimetylamino-2-(3-metoxy-fenyl)-bután-2-olu

Syntéza sa až do tretieho stupňa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 1, na čo sa uskutoční reakcia 10,0 g (0,03 mol) 2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu s 10 g (0,069 mmol) metylmagnéziumjodidu na E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimetylamino-2-(3-metoxy-fenyl)-bután-2-ol.

Grignardové činidlo sa vyrobí z metyljodidu a horčíka v 200 ml dietyléteru, ochladí sa na teplotu 0 °C a počas 30 minút sa prikvapká ketón 2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ón, rozpustený v 200 ml dietyléteru. Potom sa mieša cez noc pri teplote 20 °C, zvyšné Grignardové činidlo sa rozloží 20 % roztokom chloridu amónneho a extrahuje sa 900 ml dietyléteru. Rozpúšťadlo sa potom oddestiluje, získaný zvyšok sa rozpustí v metyletylketóne a zmieša sa s nadbytkom trimetylsilylchloridu. Pri prídavku dietyléteru sa vytvorí biela zrazenina, táto sa odsaje, premyje sa dietyléterom a usuší sa. Syntéza viedla k celkovému výťažku 8,4 g (80 %) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimetylamino-2-(3-metoxy-fenyl)-bután-2-olu s teplotou topenia 186 °C.

Príklad 48

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-1-dimetylamino-3-(3-metoxy-fenyl)-pentán-3-olu

Syntéza sa až do tretieho stupňa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 1, na čo sa uskutoční reakcia 2-benzyl-3-dimetyl-amino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu s etylmagnéziumbromidom. Grignardové činidlo sa v tomto príklade vyrobí z 1,2 g (11 mmol) etylbromidu a 0,27 g (11 mmol) horčíka v 50 ml dietyléteru, ochladí sa na teplotu 0 °C a nechá sa reagovať s 2,5 g (7,5 mmol) 2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu. Syntéza viedla k celkovému výťažku 1,87 g (71 %) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-1-dimetylamino-3-(3-metoxy-fenyl)-pentán-3-olu s teplotou topenia 186 °C.

Príklad 49

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimetylamino-2-(3-metoxy-fenyl)-1-fenyl-bután-2-olu

Syntéza sa až do tretieho stupňa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 1, na čo sa uskutoční reakcia 2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu s benzylmagnéziumbromidom. Grignardové činidlo sa v tomto príklade vyrobí z 1,5 g (8,75 mmol) benzylbromidu a 0,21 g (8,75 mmol) horčíka v 50 ml dietyléteru, ochladí sa na teplotu 0 °C a nechá sa reagovať s 2,5 g (7,5 mmol) 2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu. Syntéza viedla k celkovému výťažku 0,94 g (29 %) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimetylamino-2-(3-metoxy-fenyl)-1-fenyl-bután-2-olu s teplotou topenia 208,7 °C.

Príklad 50

Hydrochlorid Z-(1RS)-(2RS)-2-benzyl-1-(4-chlór-fenyl)-3-dimetyl-amino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-olu

Syntéza sa až do tretieho stupňa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 3, na čo sa uskutoční reakcia zlúčeniny (3RS)-2-benzyl-1-(4-chlór-fenyl)-3-dimetyl-amino-propán-1-ónu s anizolmagnéziumbromidom. Grignardové činidlo sa v tomto príklade vyrobí z 3,7 g (20 mmol) m-brómanizolu a 0,5 g (20 mmol) horčíka v 5 ml tetrahydrofuránu, ochladí sa na teplotu 0 °C a nechá sa reagovať s 5 g (15 mmol) 2-benzyl-3-dimetyl-amino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu v 10 ml tetrahydrofuránu. Syntéza viedla k celkovému výťažku 2,5 g (41 %) hydrochloridu Z-(1RS)-(2RS)-2-benzyl-1-(4-chlór-fenyl)-3-dimetyl-amino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-olu s teplotou topenia 145 °C.

Príklad 51

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-(4-chlór-fenyl)-1-dimetyl-amino-pentán-3-olu

Syntéza sa až do tretieho stupňa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 3, na čo sa uskutoční reakcia zlúčeniny (3RS)-2-benzyl-1-(4-chlór-fenyl)-3-dimetyl-amino-propán-1-ónu s etylmagnéziumbromidom. Grignardové činidlo sa v tomto príklade vyrobí z 1,5 g (20 mmol) etylbromidu a 0,5 g (20 mmol) horčíka v 10 ml dietyléteru, ochladí sa na teplotu 0 °C a nechá sa reagovať s 5 g (15 mmol) (3RS)-2-benzyl-1-(4-chlór-fenyl)-3-dimetyl-amino-propán-1-ónu v 10 ml dietyléteru. Syntéza viedla k celkovému výťažku 3,5 g (53 %) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-(4-chlór-fenyl)-1-dimetyl-amino-pentán-3-olu s teplotou topenia 237 °C.

Príklad 52

Hydrochlorid E-(2RS)-(4RS)-3-benzyl-2-(3-benzyloxy-fenyl)-4-dimetyl-amino-bután-2-olu

Syntéza sa až do tretieho stupňa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 2, na čo sa uskutoční reakcia zlúčeniny 1-(3-benzyloxy-fenyl)-2-dimetylaminometyl-3-fenyl-propán-1-ónu s metylmagnéziumbromidom. Grignardové činidlo sa v tomto prípade vyrobí z 3,2 g (22,5 mmol) metyljodidu a 0,45 g (20 mmol) horčíka v 50 ml dietyléteru, ochladí sa na teplotu 0 °C a nechá sa reagovať s 5 g (12,2 mmol) 1-(3-benzyloxy-fenyl)-2-dimetylaminometyl-3-fenyl-propán-1-ónu v 100 ml dietyléteru. Syntéza viedla k celkovému výťažku 4,2 g (81 %) produktu s teplotou topenia 215 °C.

Príklad 53

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-(3-benzyloxy-fenyl)-1-dimetyl-amino-pentán-3-olu

Syntéza sa až do tretieho stupňa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 2, na čo sa uskutoční reakcia zlúčeniny 1-(3-benzyloxy-fenyl)-2-dimetylaminometyl-3-fenyl-propán-1-ónu s etylmagnéziumbromidom. Grignardové činidlo sa v tomto prípade vyrobí z 1,5 g (14,0 mmol) etylbromidu v 50 ml dietyléteru s 0,27 g (11,0 mmol) horčíka. Syntéza viedla k celkovému výťažku 1,8 g (60 %) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-(3-benzyloxy-fenyl)-1-dimetyl-amino-pentán-3-olu s teplotou topenia 233 °C.

Príklad 54

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-3-(3-metoxi-fenyl)-1-fenyl-hex-5-én-3-olu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 47. Grignardové činidlo sa vyrobí z 2,3 g (19,0 mmol) alylbromidu v 50 ml dietyléteru s 0,41 g (18,0 mmol) horčíka a nechá sa reagovať s 5 g (15,0 mmol) 2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxi-fenyl)-propán-1-ónu pri teplote 0 °C. Celkový výťažok syntézy predstavuje 0,6 g (9 %) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-3-(3-metoxi-fenyl)-1-fenyl-hex-5-én-3-olu s teplotou topenia 140 - 145 °C.

Príklad 55

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1,1-bis-(3-metoxi-fenyl)-propán-1-olu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 47. Grignardové činidlo sa vyrobí zo 6,2 g (34 mmol) 3-brómanizolu v 100 ml tetrahydrofuránu s 0,5 g (20 mmol) horčíka a nechá sa reagovať s 5 g (15,0 mmol) 2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxi-fenyl)-propán-1-ónu pri teplote 0 °C. Celkový výťažok syntézy predstavuje 4,6 g (71 %) hydrochloridu E-(1RS)-(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1,1-bis-(3-metoxifenylyl)-propán-1-olu s teplotou topenia 177 - 179 °C.

Príklad 56

(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimetylamino-1,1,1-trifluór-2-(3-metoxi-fenyl)-bután-2-ol

Syntéza sa až do tretieho stupňa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 1. Pri teplote -10 °C sa v 25 ml tetrahydrofuránu zmieša 2,0 g 2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxi-fenyl)-propán-1-ónu s 0,97 g (6,8 mmol) trifluórmetyl-trimetylsilánu a reakčná zmes sa mieša počas jednej hodiny. Potom sa roztok zahreje na teplotu miestnosti a mieša sa cez noc. Spracovanie sa uskutočňuje podľa predpisu pre príklad 1. Celkový výťažok syntézy predstavuje 1,2 g (3 mmol, 44 %) (2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimetylamino-1,1,1-trifluór-2-(3-metoxi-fenyl)-bután-2-olu vo forme voľnej bázy.

Príklad 57

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-1-hydroxy-propyl)-fenolu

Syntéza sa až do tretieho stupňa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 1 a potom sa 2,2 g (5,8 mmol) 2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-benzyloxy-fenyl)-

propán-1-ónu hydrogénuje za prítomnosti 0,2 g Pd/C (10 %) vodíkom za tlaku 0,1 MPa v etylalkohole počas 24 hodín. Potom sa katalyzátor odfiltruje a rozpúšťadlo sa vo vákuu odparí. Izoluje sa takto po zrážaní s chlorovodíkom 0,9 g (30 %) hydrochloridu E-(1RS)-(2RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-1-hydroxy-propyl)-fenolu s teplotou topenia 108 °C.

Príklad 58

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-1-hydroxy-1-metyl-propyl)-fenolu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 52 s nasledujúcim éterovým štiepením vodíkom podľa príkladu 57. Získa sa takto 1,2 g (44 %) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-1-hydroxy-1-metyl-propyl)-fenolu s teplotou topenia 196 °C.

Príklad 59

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-1-etyl-1-hydroxy-propyl)-fenolu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 53 s nasledujúcim éterovým štiepením vodíkom podľa príkladu 57. Získa sa takto 1,2 g (44 %) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-1-hydroxy-1-etyl-propyl)-fenolu s teplotou topenia 158,7 °C.

Príklad 60

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-2-(4-chlór-fenyl)-4-dimetylamino-1-fenyl-bután-2-olu

Syntéza sa uskutočňuje do tretieho kroku podľa predpisu k príkladu 3. 2,6 g hydrochloridu (3RS)-2-benzyl-1-(4-chlórfenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ónu sa dá pri teplote 10 °C k roztoku 0,5 g (0,02 mol) horčíka a 2,3 ml (0,02

mmol) benzylchloridu v 40 ml dietyléteru. Potom sa roztok zahreje na teplotu miestnosti a cez noc sa mieša. Spracovanie sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 1. Získa sa takto 0,52 g (12 %) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-2-(4-chlór-fenyl)-4-dimetylamino-1-fenyl-bután-2-olu s teplotou topenia 226,8 °C.

Príklad 61

Hydrochlorid Z-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-2-(4-chlór-fenyl)-4-dimetylamino-1-fenyl-bután-2-olu

Syntéza sa uskutočňuje až do tretieho kroku podľa predpisu k príkladu 3. 2,6 g hydrochloridu (3RS)-2-benzyl-1-(4-chlórfenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ónu sa dá pri teplote 10 °C k roztoku 0,5 g (0,02 mol) horčíka a 2,3 ml (0,02 mmol) benzylchloridu v 40 ml dietyléteru. Potom sa roztok zahreje na teplotu miestnosti a cez noc sa mieša. Spracovanie sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 1. Získa sa takto 0,2 g (5 %) hydrochloridu Z-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-2-(4-chlórfenyl)-4-dimetylamino-1-fenyl-bután-2-olu s teplotou topenia 266,1 °C.

Príklad 62

Hydrochlorid (2RS)-3-[1-(1-benzyl-2-dimetylamino-etyl)-vinyl]-fenolu

Syntéza sa uskutočňuje až do štvrtého kroku podľa predpisu k príkladu 47. Potom sa mieša 0,5 g (1,6 mmol) E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimetylamino-2-(3-metoxi-fenyl)-bután-2-olu s 15 ml 33 % roztoku bromovodíka v ľadovej kyseline octovej pri teplote 20 °C počas 3 dní. Ďalej sa rozpúšťadlo a zvyšný bromovodík vo vákuu oddestiluje a získaný zvyšok sa vyberie do 25 ml etylmetylketónu a zahrieva sa počas 6,5 hodín na teplotu 70 °C. Potom sa rozpúšťadlo vo vákuu odstráni, získaný zvyšok sa vyberie do metyletylketónu a voľná báza sa vyzráža ako hydrochlorid trimetylsilylchloridom. Získa sa takto 0,19 g (38 %) hydrochloridu (2RS)-3-[1-(1-benzyl-2-dimetylamino-etyl)-vinyl]-fenolu.

Príklad 63

Hydrochlorid Z/E-(2RS)-3-[1-(1-benzyl-2-dimetylamino-etyl)-propenyl]-fenolu

Syntéza sa uskutočňuje až do štvrtého kroku podľa predpisu k príkladu 48. Potom sa mieša 1,0 g (2,75 mmol) E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-1-dimetylamino-3-(3-metoxy-fenyl)-pentán-3-olu ako hydrochlorid s 10 ml 33 % roztoku bromovodíka v ľadovej kyseline octovej počas 24 hodín pri teplote 20 °C. Ďalej sa rozpúšťadlo a zvyšný bromovodík vo vákuu oddestiluje a získaný zvyšok sa vyberie do 25 ml etylmetylketónu a zahrieva sa počas 2 hodín na teplotu 70 °C. Potom sa rozpúšťadlo vo vákuu odstráni, získaný zvyšok sa vyberie do metyletylketónu a voľná báza sa vyzráža ako hydrochlorid trimetylsilylchloridom. Získa sa takto 0,09 g (10 %) hydrochloridu Z/E-(2RS)-3-[1-(1-benzyl-2-dimetylamino-etyl)-propenyl]-fenolu.

Príklad 64

Hydrochlorid E-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-metoxy-fenyl)-pent-3-enyl]-dimetyl-amínu

Syntéza sa uskutočňuje až do štvrtého kroku podľa predpisu k príkladu 48. Potom sa mieša 5,2 g (14,3 mmol) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-1-dimetylamino-3-(3-metoxy-fenyl)-pentán-3-olu sa 7,5 ml tionylchloridu počas 5 hodín pri teplote 20 °C. Zvyšný tionylchlorid sa vo vákuu oddestiluje a získaný zvyšok sa vyberie do 75 ml dietyléteru. Vytvorená zrazenina sa premyje dietyléterom. Výťažok predstavuje 4,3 g (78 %). 3,6 g (9,4 mmol) vzniknutého chloridu sa hydrogenuje vodíkom za prítomnosti 0,36 g 10 % Pd/C za tlaku 0,2 MPa. Po odfiltrovaní katalyzátora sa substancia vyzráža ako hydrochlorid.

Ako reakčná zmes sa získajú obidva stereoizoméry Z a E vzhľadom k dvojitej väzbe. Môžu sa rozdeliť pomocou stĺpcovej chromatografie (pohyblivá fáza etylester kyseliny octovej). Získa sa takto 0,79 g (24 %) hydrochloridu E-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-metoxy-fenyl)-pent-3-enyl]-dimetyl-amínu.

Príklad 65

Hydrochlorid Z-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-metoxy-fenyl)-pent-3-enyl]-dimetyl-amínu

Syntéza sa uskutočňuje až do štvrtého kroku podľa predpisu k príkladu 64. Z-izomér sa frakcionuje, zatiaľ čo E-izomér sa vyzráža. Získa sa takto 0,4 g (1,1 mmol, 4 %) hydrochloridu Z-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-metoxy-fenyl)-pent-3-enyl]-dimetyl-amínu s teplotou topenia 165 °C.

Príklad 66

Hydrochlorid (Z/E)-(2RS)-(3RS)-[2-benzyl-3-(3-metoxy-fenyl)-pentyl]-dimetylaminu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 64 pre východiskový produkt hydrogenizácie. Z 10 g (24 mmol) hydrochloridu Z-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-metoxy-fenyl)-pent-3-enyl]-dimetyl-amínu sa získa hydrogenáciou za prítomnosti 1,0 g 10 % Pd/C a za tlaku vodíka 0,2 MPa 3,3 g zmesi izomérov. Výťažok predstavuje 36 %, teplota topenia je 141,8 °C.

Príklad 67

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-[2-benzyl-3-(3-metoxy-fenyl)-pentyl]-dimetyl-amínu

Syntéza sa uskutočňuje až do štvrtého kroku podľa predpisu k príkladu 66. Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-[2-benzyl-3-(3-metoxy-fenyl)-pentyl]-dimetylaminu s teplotou topenia 125 °C sa izoluje zo zmesi izomérov delením pomocou stĺpcovej chromatografie s použitím zmesi etylalkoholu a etylesteru kyseliny octovej 4 : 1.

Príklad 68

Hydrochlorid (2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-1-etyl-propyl)-fenolu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 66. Potom sa uskutočňuje štiepenie metyléru dibutylalumiňhydridom (DIBAH). Pritom sa

2,8 g (8,0 mmol) hydrochloridu (2RS)-(3RS)-[2-benzyl-3-(3-metoxy-fenyl)-pentyl]-dimetylamínu najprv prevedie na voľnú bázu a potom sa v 20 ml toluénu zmieša s 25 ml DIBAH, zahrieva sa počas 3 hodín na teplotu 110 °C a mieša sa cez noc pri teplote 20 °C. Po spracovaní (prídavok etylalkoholu, vody a etylesteru kyseliny octovej) sa organická fáza zahustí a získaný zvyšok sa vyberie do metyletylketónu. Po prídavku trimetylsilylchloridu až do kyslej reakcie sa získa 1,3 g (48 %) hydrochloridu (2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-1-etyl-propyl)-fenolu s teplotou topenia 166 - 173 °C.

Príklad 69

Hydrochlorid (1RS)-(2RS)-2-benzyl-1-(3-metoxy-fenyl)-N,N-dimetyl-propán-1,3-diamínu

Syntéza sa uskutočňuje až do tretieho kroku podľa predpisu k príkladu 1. Hydrochlorid 2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu sa potom s hydrochloridom hydroxylamínu nechá zreagovať na zodpovedajúci oxid. K tomu sa 5 g (0,015 mol) 2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu s 2,1 g (0,03 mol) hydrochloridu hydroxylamínu rozpustí v 15 ml vody a 20 ml etylalkoholu. Reakčný čas je 5 minút, výťažok oxímu je 1,7 g (33 %).

Táto zlúčenina sa usuší a hydrogenuje sa v etylalkohole vodíkom za tlaku 0,1 MPa za prítomnosti 1,0 g Pd/C počas 48 hodín. Získa sa takto 1,1 g (50 %) hydrochloridu (1RS)-(2RS)-2-benzyl-1-(3-metoxyfenyl)-N,N-dimetyl-propán-1,3-diamínu. Rozklad začína pri teplote 133 °C.

Príklad 70

Hydrochlorid (2RS)-2-dimetylamino-2-(3-fluór-benzyl)-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 36, na čo sa uskutočňuje éterové štiepenie podľa predpisu k príkladu 68. Získa sa takto 107

mg (0,5 %) hydrochloridu (2RS)-2-dimetylamino-2-(3-fluór-benzyl)-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 153,9 °C.

Príklad 71

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(4-metoxy-2,3-dimetyl-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 4-metoxy-2,3-dimetyl-benzaldehyd. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia vedú k 6,0 g hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(4-metoxy-2,3-dimetyl-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 154,9 °C.

Príklad 72

Hydrochlorid (2RS)-2-(3-chlór-benzyl)-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 1. Namiesto 2-fenyletylbromidu sa použije 1-(2-bróm-etyl)-3-chlór-benzén. Reakčné kroky Grignardova reakcia, oxidácia a Mannichova reakcia vedú k 22 mg hydrochloridu (2RS)-2-(3-chlór-benzyl)-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 148,7 °C.

Príklad 73

Hydrochlorid (2RS)-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-2-(3-metyl-benzyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 1. Namiesto 2-fenyletylbromidu sa použije 1-(2-brómetyl)-3-metyl-benzén. Reakcia vedie ku 21 mg hydrochloridu (2RS)-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-2-(3-metyl-benzyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 130,6 °C.

Príklad 74

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2,4,6-trimetyl-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 2,4,6-trimetylbenzaldehyd. Získa sa takto 4,7 g hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2,4,6-trimetyl-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 165 - 167 °C.

Príklad 75

Hydrochlorid (S)-(-)-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-2-(3-fluór-benzyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 36. Potom sa uskutočňuje HPLC-delenie racemátu na obidva enantioméry. Ako stacionárna fáza sa použije stĺpec Chirapak AD (10 µm) a ako eluent zmes hexán : izopropanol : dietylamin = 990 : 10 : 1. Získa sa takto 22 mg produktu s hodnotou otáčavosti -37,45°. Teplota topenia predstavuje 154 - 156 °C.

Príklad 76

Hydrochlorid (R)-(+)-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-2-(3-fluór-benzyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 36. Potom sa uskutočňuje HPLC-delenie racemátu na obidva enantioméry. Ako stacionárna fáza sa použije stĺpec Chirapak AD (10 μ m) a ako eluent zmes hexán : izopropanol : dietylamin = 990 : 10 : 1. Získa sa takto 18 mg produktu s hodnotou otáčavosti +37,03°. Teplota topenia predstavuje 154 - 156 °C.

Príklad 77

Hydrochlorid (RS)-3-dimetylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-2-(3-metyl-benzyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 73. Potom sa získaná zlúčenina nechá reagovať v kyseline metánsulfónovej s metionínom na 3-dimetylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-2-(3-metyl-benzyl)-propán-1-ón s výťažkom 0,7 g. Teplota topenia predstavuje 147 °C.

Príklad 78

Hydrochlorid (RS)-2-benzyl-1-(2,4-dichlór-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa použije 2,4-dichlórbenzaldehyd. Výťažok predstavuje 2,0 g produktu s teplotou topenia 122 °C.

Príklad 79

Hydrochlorid (RS)-3-dimetylamino-2-(4-fluór-benzyl)-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 1. Potom sa získaná zlúčenina nechá reagovať v kyseline metánsulfónovej s metionínom na

hydrochlorid (RS)-3-dimetylamino-2-(4-fluór-benzyl)-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 179 - 182 °C pri výťažku 2,1 g.

Príklad 80

Hydrochlorid (RS)-1-(3-metoxifyenyl)-2-metylaminometyl-3-m-tolyl-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 73. Namiesto hydrochloridu dimetylamínu sa v treťom stupni použije hydrochlorid metylamínu. Získa sa takto 0,2 g hydrochloridu (RS)-1-(3-metoxifyenyl)-2-metylaminometyl-3-m-tolyl-propán-1-ón s teplotou topenia 118 - 120 °C.

Príklad 81

Hydrochlorid (RS)-2-(3-chlórbenzyl)-3-dimetylamino-1-(3-hydroxyfenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 72. Zlúčenina sa potom štiepi pomocou metionínu v kyseline metánsulfónovej na hydrochlorid (RS)-2-(3-chlórbenzyl)-3-dimetylamino-1-(3-hydroxyfenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 189 °C. Výťažok predstavuje 0,75 g.

Príklad 82

Hydrochlorid (RS)-3-(3,4-difluór-fenyl)-2-dimetylamino-metyl-1-(3-metoxifyenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 1. Namiesto 2-fenyletylbromidu sa použije 4-(2-brómetyl)-3,4-difluór-benzén. Reakcia vedie k 0,2 g hydrochloridu (RS)-3-(3,4-difluór-fenyl)-2-dimetylaminometyl-1-(3-metoxifyenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 128 °C.

Príklad 83

Hydrochlorid (RS)-3-(3-fluór-fenyl)-1-(3-metoxyfenyl)-2-metylaminometyl-1-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 36. Namiesto hydrochloridu dimetylaminu sa v 3. stupni použije hydrochlorid metylaminu. Získa sa takto 0,5 g hydrochloridu (RS)-3-(3-fluór-fenyl)-1-(3-metoxyfenyl)-2-metylaminometyl-1-propán-1-ónu s teplotou topenia 115 - 117 °C.

Príklad 84

Hydrochlorid (RS)-3-(3-fluór-fenyl)-1-(3-hydroxyfenyl)-2-metylaminometyl-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 83. Potom sa uskutočňuje éterové štiepenie pomocou metionínu v kyseline metánsulfónovej. Získa sa takto 0,6 g hydrochloridu (RS)-3-(3-fluór-fenyl)-1-(3-hydroxyfenyl)-2-metylaminometyl-propán-1-ónu s teplotou topenia 81 - 85 °C.

Príklad 85

Hydrochlorid (RS)-1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-6-yl)-2-dimetylaminometyl-3-fenyl-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa v Grignardovej reakcii použije 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-6-karbaldehyd. Získa sa takto 1,0 g hydrochloridu (RS)-1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-6-yl)-2-dimetylaminometyl-3-fenyl-propán-1-ónu s teplotou topenia 157 °C.

Príklad 86

Hydrochlorid (RS)-2-dimetylaminometyl-1-(3-fenoxy-fenyl)-3-fenyl-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 1. Namiesto 3-metoxybenzaldehydu sa v Grignardovej reakcii použije 3-fenoxybenzaldehyd.

Získa sa takto 0,2 g hydrochloridu (RS)-2-dimetylaminometyl-1-(3-fenoxy-fenyl)-3-fenyl-propán-1-ónu s teplotou topenia 135 °C.

Príklad 87

Hydrochlorid (RS)-3-(3,4-difluór-fenyl)-2-dimetylaminometyl-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 82. Metyléter sa štiepi pomocou metionínu v kyseline metánsulfónovej na fenol. Získa sa takto hydrochlorid (RS)-3-(3,4-difluór-fenyl)-2-dimetylaminometyl-1-(3-hydroxyfenyl)-propán-1-ónu vo forme hnedej olejovitej kvapaliny.

Príklad 88

Hydrochlorid (RS)-2-dimetylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)-3-(3-trifluórmetyl-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 1. Namiesto 2-fenyletylbromidu sa v Grignardovej reakcii použije 1-(2-brómetyl)-3-trifluórmetyl-benzén. Reakcia vedie k 0,3 g hydrochloridu (RS)-2-dimetylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)-3-(3-trifluórmetylfenyl)-propán-1-ónu s teplotou topenia 138 - 146 °C.

Príklad 89

Hydrochlorid (RS)-2-dimetylaminometyl-1-(3-hydroxyfenyl)-3-(3-trifluórmetyl-fenyl)-propán-1-ónu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 88. Potom sa uskutočňuje éterové štiepenie pomocou metionínu v kyseline metánsulfónovej. Získa sa takto 0,4 g hydrochloridu (RS)-2-dimetylaminometyl-(3-hydroxyfenyl)-3-(3-trifluórmetylfenyl)-propán-1-ónu.

Príklad 90

Hydrochlorid Z/E-(2RS)-(3RS)-1-(4-chlór-fenyl)-3-dimetylaminometyl-2-(3-metoxifyenyl)-4-fenyl-bután-2-olu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 88. Namiesto benzylmagnéziumbromidu sa použije 4-chlórbenzylmagnéziunchlorid. Pritom sa rozpustí 4,78 g (30 mmol) v 20 ml tetrahydrofuránu a zmieša sa s 0,74 g (30 mmol) horčíka. Hotové Grignardové činidlo sa nechá reagovať s 7,5 g (25 mmol) 2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxifyenyl)-propán-1-ónu pri teplote 0 °C. Získa sa takto 9,5 g (89 %) hydrochloridu Z/E-(2RS)-(3RS)-1-(4-chlór-fenyl)-3-dimetylaminometyl-2-(3-metoxifyenyl)-4-fenyl-bután-2-olu.

Príklad 91

Hydrochlorid Z/E-(2RS)-(3RS)-1-(3-chlór-fenyl)-3-dimetylaminometyl-2-(3-metoxifyenyl)-4-fenyl-bután-2-olu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 49. Namiesto benzylmagnéziumbromidu sa použije 3-chlórbenzylmagnéziunchlorid. Pritom sa rozpustí 4,87 g (30 mmol) v 20 ml tetrahydrofuránu a zmieša sa s 0,74 g (30 mmol) horčíka. Hotové Grignardové činidlo sa nechá reagovať so 7,5 g (25 mmol) 2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxifyenyl)-propán-1-ónu pri teplote 0 °C. Získa sa takto 7,0 g (66 %) hydrochloridu Z/E-(2RS)-(3RS)-1-(3-chlór-fenyl)-3-dimetylaminometyl-2-(3-metoxifyenyl)-4-fenyl-bután-2-olu (po delení pomocou stĺpcovej chromatografie).

Príklad 92

Hydrochlorid Z/E-(2RS)-(3RS)-1-(2-chlór-fenyl)-3-dimetylaminometyl-2-(3-metoxifyenyl)-4-fenyl-bután-2-olu

Syntéza sa uskutočňuje podľa predpisu k príkladu 49. Namiesto benzylmagnéziumbromidu sa použije 2-chlórbenzylmagnéziunchlorid. Pritom sa rozpustí 4,87 g (30 mmol) v 20 ml tetrahydrofuránu a zmieša sa so 0,74 g

(30 mmol) horčíka. Hotové Grignardové činidlo sa nechá reagovať so 7,5 g (25 mmol) 2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ónu pri teplote 0 °C. Získa sa takto 7,6 g (72 %) hydrochloridu Z/E-(2RS)-(3RS)-1-(2-chlór-fenyl)-3-dimetylaminometyl-2-(3-metoxyfenyl)-4-fenyl-bután-2-olu.

Farmakologické skúšky

Skúška Writhingovým testom na myšiach

Analgetická účinnosť zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa skúša fenylichinómom indukovaným Writhing-testom na myšiach, modifikovaným podľa I. C. Hendershota a J. Forsaitha, opísaným v J. Pharmacol. Exptl. Ther. 125, 237 až 240 (1959). Na to sa použijú samce myši s hmotnosťou v rozpätí 25 až 30 g. Skupiny vždy po 10 zvieratách dostanú dávku substancie 10 minút po intravenóznom podaní zlúčeniny podľa predloženého vynálezu pre myš 0,3 ml 0,02 % vodného roztoku fenylichinónu (fenylbenzochinón, firma Sigma, Deisenhofen; výroba roztoku za prídavku 5 % etylalkoholu a udržiavanie vo vodnom kúpeli pri teplote 45 °C), aplikované intraperitoneálne. Potom sa zvieratá umiestnia jednotlivo do pozorovacích kliebok. Pomocou tlačidlového počítadla sa 5 až 20 minút po podaní fenylichinónu zisťuje počet bolestí indukovaných natáhovacích pohybov (Writhingova reakcia = pretlačenie tela s vylúčením vedľajších extrémov). Ako kontrola sa používajú zvieratá, ktoré dostanú len fyziologický roztok chloridu sodného s fenylichinómom.

Všetky substancie sa testujú v štandardných dávkach 100 mg/kg. Percentuálna inhibícia (% inhibície) Whritingovej reakcie substancií sa vypočíta podľa nasledujúceho vzorca:

$$\% \text{ inhibície} = 100 - \frac{\text{Whritingova reakcia ošetrených zvierat} \cdot 100}{\text{Whritingova reakcia kontrolných zvierat}}$$

Všetky skúmané zlúčeniny podľa predloženého vynálezu vykazovali

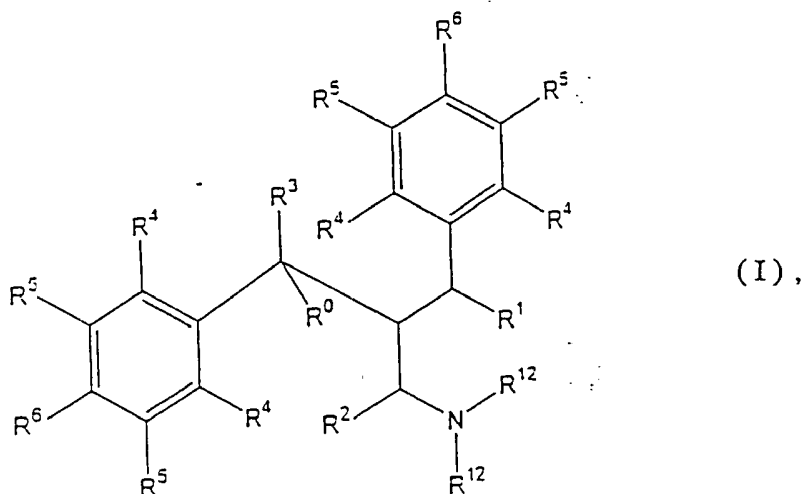
stredne silný až silný analgetický účinok. Získané výsledky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke 1.

Tabuľka 1 - Skúška analgézy Writhingovým testom na myšiach

Príklad	Inhibícia Writhingovej reakcie pri 10 mg/kg intravenózne
2	85
65	100
6	84
7	75
8	92
72	85
11	90
13	70
22	62
26	79
29	82
71	94

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I



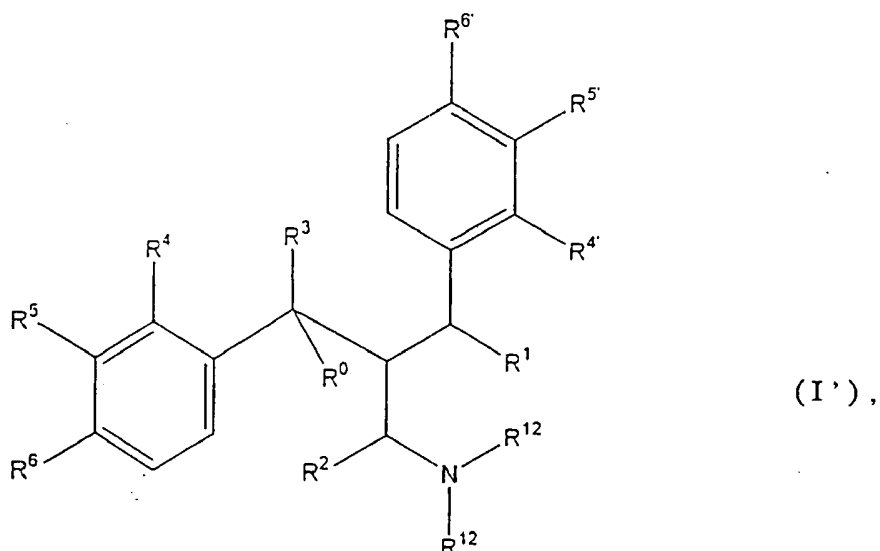
v ktorom

- R^0 znamená vodíkový atóm, hydroxyskupinu alebo jednoduchú väzbu,
- R^1 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok,
- R^2 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok,
- R^3 znamená vodíkový atóm, hydroxyskupinu, aminoskupinu, atóm halogénu, skupinu OR^7 alebo CHR^9 , alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, alkenylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok,
- alebo spoločne s R^0 skupinu $=O$, $=CHR^{11}$ alebo $=N-OH$,

- R^4 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, skupinu OR^7 alebo SR^7 , atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, skupinu $PO(OR^{10})_3$, arylovú skupinu, heterocyklylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový alebo heterocyklylový zvyšok,
- R^5 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, skupinu OR^7 alebo SR^7 , atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, skupinu $PO(OR^{10})_3$, arylovú skupinu, heterocyklylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový alebo heterocyklylový zvyšok,
- R^6 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, skupinu OR^7 alebo SR^7 , atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, skupinu $PO(OR^{10})_3$, arylovú skupinu, heterocyklylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový alebo heterocyklylový zvyšok,
- R^7 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok,
- R^8 znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok,
- R^9 znamená hydroxyskupinu, atóm halogénu, skupinu OR^{10} alebo SR^{10} alebo alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami,
- R^{10} znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami alebo cykloalkylovú skupinu so 4 až 8 uhlíkovými atómami,
- R^{11} znamená alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami a
- R^{12} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atómami, cykloalkylovú skupinu so 4 až 8 uhlíkovými atómami, arylovú skupinu alebo cez alkylénovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok,

a/alebo ich enantioméry, diastereoméry, bázy alebo soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami,

s výnimkou zlúčenín všeobecného vzorca I'



v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$ a R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, $R^{6'}$ znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, $R^{6'}$ znamená chlór, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, $R^{5'}$ a $R^{6'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12}

znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, R^4 , R^6 a $R^{6'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu, nerozvetvenú propylovú skupinu, nerozvetvenú pentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúce hydrochloridy,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená etylovú skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid a zodpovedajúci metyljodid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 znamená atóm chlóru, R^1 , R^2 , R^4 a R^5 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, $R^{6'}$ znamená atóm chlóru, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, $R^{6'}$ a $R^{5'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, $R^{6'}$ znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid a

zodpovedajúci metyljodid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 a $R^{6'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm, R^3 a R^0 znamenajú spoločne skupinu $=CHR^{11}$ a zvyšok R^{11} a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm, R^3 a R^0 znamenajú spoločne skupinu $=N-OH$ a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid a

v ktorom R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm, R^3 a R^0 znamenajú spoločne skupinu $=O$ a zvyšky R^{12} znamenajú etylovú skupinu, ako hydrochlorid.

2. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 znamená vodíkový atóm a R^0 a R^2 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

3. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 znamená alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami a R^0 a R^2 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

4. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 znamená cez alkylénovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok a R^0 a R^2 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

5. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa

jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 4 všeobecného vzorca I, v ktorom R^2 znamená vodíkový atóm a R^0 a R^3 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

6. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 4 všeobecného vzorca I, v ktorom R^2 znamená alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami a R^0 a R^3 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

7. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 4 všeobecného vzorca I, v ktorom R^2 znamená cez alkylénovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok a R^0 a R^3 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

8. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 7 všeobecného vzorca I, v ktorom R^3 znamená vodíkový atóm a R^0 a R^4 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

9. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 7 všeobecného vzorca I, v ktorom R^3 znamená atóm fluóru alebo chlóru a R^0 a R^4 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

10. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 7 všeobecného vzorca I, v ktorom R^3 znamená alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami a R^0 a R^4 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

11. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 7 všeobecného vzorca I, v ktorom R^3 znamená alkenylovú skupinu s 2 až 3 uhlíkovými atómami a R^0 a R^4 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

12. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 7 všeobecného vzorca I, v ktorom R^3 znamená cez alkylénovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok a R^0 a R^4 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

13. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa

jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 7 všeobecného vzorca I, v ktorom R^3 znamená spoločne s R^0 skupinu $=O$ a R^4 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

14. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 13 všeobecného vzorca I, v ktorom R^4 znamená vodíkový atóm a R^0 a R^5 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

15. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 13 všeobecného vzorca I, v ktorom R^4 znamená atóm fluóru alebo chlóru a R^0 a R^5 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

16. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 13 všeobecného vzorca I, v ktorom R^4 znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami a R^0 a R^5 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

17. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 13 všeobecného vzorca I, v ktorom R^4 znamená cez alkylénovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami viazaný arylový alebo heterocyklylový zvyšok a R^0 a R^5 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

18. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 17 všeobecného vzorca I, v ktorom R^5 znamená vodíkový atóm a R^0 a R^6 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

19. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 17 všeobecného vzorca I, v ktorom R^5 znamená atóm fluóru alebo chlóru a R^0 a R^6 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

20. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 17 všeobecného vzorca I, v ktorom R^5 znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami a R^0 a R^6 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

21. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 17 všeobecného vzorca I, v ktorom R^5 znamená cez alkylénovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami viazaný arylový alebo heterocyklylový zvyšok a R^0 a R^6 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

22. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 21 všeobecného vzorca I, v ktorom R^6 znamená vodíkový atóm a R^0 a R^7 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

23. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 21 všeobecného vzorca I, v ktorom R^6 znamená atóm fluóru alebo chlóru a R^0 a R^7 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

24. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 21 všeobecného vzorca I, v ktorom R^6 znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami a R^0 a R^7 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

25. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 21 všeobecného vzorca I, v ktorom R^6 znamená cez alkylénovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami viazaný arylový alebo heterocyklylový zvyšok a R^0 a R^7 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

26. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 25 všeobecného vzorca I, v ktorom R^7 znamená alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami a R^0 a R^8 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

27. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 25 všeobecného vzorca I, v ktorom R^7 znamená cez alkylénovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok a R^0 a R^8 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

28. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa

jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 27 všeobecného vzorca I, v ktorom R^8 znamená alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami a R^0 a R^9 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

29. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 27 všeobecného vzorca I, v ktorom R^8 znamená cez alkylénovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami viazaný arylový zvyšok a R^0 a R^9 až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

30. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 29 všeobecného vzorca I, v ktorom R^9 znamená atóm fluóru alebo chlóru a R^0 a R^{10} až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

31. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 29 všeobecného vzorca I, v ktorom R^9 znamená alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami a R^0 a R^{10} až R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

32. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 31 všeobecného vzorca I, v ktorom R^{10} znamená alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami a R^0 , R^{11} a R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam.

33. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 32 všeobecného vzorca I, v ktorom R^{11} znamená alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami a R^{12} má v nároku 1 uvedený význam.

34. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 33 všeobecného vzorca I, v ktorom R¹² znamená alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami.

35. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, ktorými sú

(E)-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimetylamino-2-(3-metoxifynyl)-bután-2-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-[1-(1-benzyl-2-dimetylamino-etyl)-vinyl]-fenol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-1-(3-benzyloxy-fenyl)-2-dimetylaminometyl-3-fenyl-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-1-dimetylamino-3-(3-metoxy-fenyl)-pentán-3-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(3RS)-2-benzyl-1-(4-chlór-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-(3-benzyloxy-fenyl)-1-dimetylamino-pentán-3-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-1-hydroxy-propyl)-fenol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(4RS)-3-benzyl-2-(3-benzyloxy-fenyl)-4-dimetylamino-bután-2-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-1-metyl-1-hydroxy-propyl)-fenol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-1-etyl-1-hydroxypropyl)-fenol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(Z/E)-(2RS)-3-(1-(1-benzyl-2-dimetylamino-etyl)-propenyl]-fenol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-dimetylamino-2-(4-metoxy-benzyl)-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ón

alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

Z-(1RS)-(2RS)-2-benzyl-1-(4-chlór-fenyl)-3-dimetylamino-1-(3-metoxi-fenyl)-propán-1-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-(4-chlór-fenyl)-1-dimetyl-aminopentán-3-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-2-(4-chlór-fenyl)-4-dimetylamino-1-fenyl-bután-2-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

Z-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-2-(4-chlór-fenyl)-4-dimetylamino-1-fenyl-bután-2-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1,1-bis-(3-metoxifenyl)-propán-1-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-3-(3-metoxi-fenyl)-1-fenyl-hex-5-én-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-trifluórmetyl-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(3,5-dimetoxi-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dimetoxi-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(1RS)-(2RS)-2-benzyl-1-(3-metoxi-fenyl)-N,N-dimetylpropán-1,3-diamín alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,3-dimetoxi-fenyl)-3-dimetyl-aminopropán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(+)-(R)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxi-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(-)-(S)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxi-fenyl)-propán-1-ón alebo

zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,3-dichlór-fenyl)-3-dimetylaminopropán-1-ón alebo

zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dichlór-fenyl)-3-dimetylamo-propán-1-ón alebo

zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamo-1-(2,3,4-trimetoxy-fenyl)-propán-1-ón alebo

zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamo-1-(3,4,5-trimetoxy-fenyl)-propán-1-ón alebo

zodpovedajúci hydrochlorid,

Z-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-metoxy-fenyl)-pent-3-enyl]-dimetyl-amín alebo

zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dihydroxy-fenyl)-3-dimetylamo-propán-1-ón alebo

zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-3-(3-metoxy-fenyl)-1,3-difenyl-propán-1-ón

alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamo-1-(2-metoxy-fenyl)-propán-1-ón alebo

zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamo-1-naftalén-2-yl-propán-1-ón alebo

zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamo-1-fenantren-3-yl-propán-1-ón alebo

zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamo-1-(2-hydroxy-fenyl)-propán-1-ón alebo

zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamo-1-(2-fluór-fenyl)-propán-1-ón alebo

zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamo-1-(3-metylsulfanyl-fenyl)-propán-1-ón alebo

zodpovedajúci hydrochlorid,

(E)-(2RS)-(3RS)-[2-benzyl-3-(3-metoxy-fenyl)-pentyl]-dimetyl-amín alebo

zodpovedajúci hydrochlorid,

(Z/E)-(2RS)-(3RS)-[2-benzyl-3-(3-metoxy-fenyl)-pentyl]-dimetyl-amín alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2-hydroxy-5-metoxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-propionyl)-benzonitril alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3,3-tris-(3-metoxyfenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-bifenyl-3-yl-3-dimetylamino-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(6-metoxy-naftalén-2-yl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3-bis-(3-metoxy-fenyl)-3-fenyl-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

Z-(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1-(3-metoxy-fenyl)-3,4-difenylbután-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(6-hydroxy-naftalén-2-yl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimetylamino-1-etyl-propyl)-fenol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-bifenyl-2-yl-3-dimetylamino-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1-(3-metoxy-fenyl)-3-fenyl-pentán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2-chlór-4-fluór-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-dimetylaminometyl-1-[(1RS)-3-(1-hydroxy-3-fenyl-propyl)-fenyl]-3-fenyl-

propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-dimetylamino-2-(2-fluór-benzyl)-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-dimetylamino-2-(3-fluór-benzyl)-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-dimetylamino-2-(4-fluór-benzyl)-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-3,3-bis-(3-metoxy-fenyl)-1-naftalén-2-yl-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

Z-(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3-difenyl-pentán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3-difenyl-3-p-tolyl-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimetylaminometyl-1,3,6-trifenyl-hexán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimetylamino-2-(3-metoxy-fenyl)-1-fenyl-bután-2-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimetylamino-1,1,1-trifluór-2-(3-metoxy-fenyl)-bután-2-ol,

E-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-metoxy-fenyl)-pent-3-enyl]-dimetyl-amín alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(+)-(R)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-dimetylamino-2-(3-metyl-benzyl)-1-(3-metoxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(-)-(S)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ón alebo

zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-dimetylamino-2-(3-fluór-benzyl)-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-dimetylamino-2-(3-metoxi-benzyl)-1-(3-metoxi-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(4-metoxi-2,3-dimetyl-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-(3-chlór-benzyl)-3-dimetylamino-1-(3-metoxi-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-3-dimetylamino-1-(3-metoxi-fenyl)-2-(3-metylbenzyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimetylamino-1-(2,4,6-trimetyl-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(S)-(-)-3-dimetylamino-1-(3-metoxi-fenyl)-2-(3-fluór-benzyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(R)-(+)-3-dimetylamino-1-(3-metoxi-fenyl)-2-(3-fluór-benzyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-3-dimetylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-2-(3-metyl-benzyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-2-benzyl-1-(2,4-dichlór-fenyl)-3-dimetylamino-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-3-dimetylamino-2-(4-fluór-benzyl)-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-1-(3-metoxifyenyl)-2-metylaminometyl-3-m-tolyl-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-2-(3-chlórbenzyl)-3-dimetylamino-1-(3-hydroxyfenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-3-(3,4-difluór-fenyl)-2-dimetylaminometyl-1-(3-metoxi-fenyl)-propán-1-ón

alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-3-(3-fluór-fenyl)-1-(3-metoxyfenyl)-2-metylamino-metyl-1-propán-1-ón

alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-3-(3-fluór-fenyl)-1-(3-hydroxyfenyl)-2-metylamino-metyl-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxín-6-yl)-2-dimetylaminometyl-3-fenyl-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-2-dimetylaminometyl-1-(3-fenoxy-fenyl)-3-fenyl-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-3-(3,4-difluór-fenyl-2-dimetylaminometyl-1-(3-hydroxy-fenyl)-propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

(RS)-2-dimetylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)-3-(3-trifluórmetylfenyl)propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

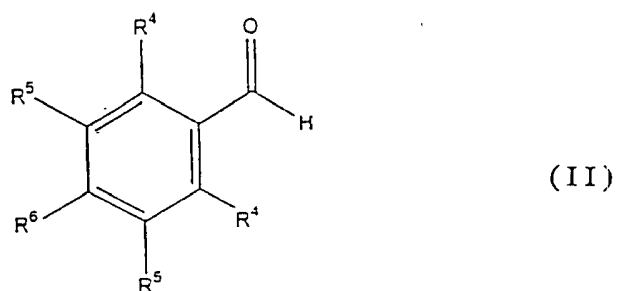
(RS)-2-dimetylaminometyl-1-(3-hydroxyfenyl)-3-(3-trifluórmetylfenyl)propán-1-ón alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

Z/E-(2RS) (3RS)-1-(4-chlór-fenyl)-3-dimetylaminometyl-2-(3-metoxyfenyl)-4-fenyl-bután-2-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

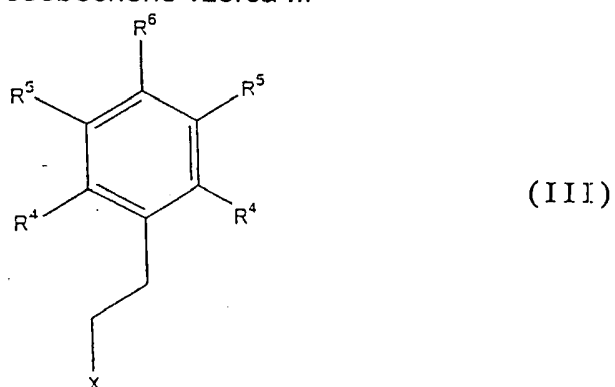
Z/E-(2RS) (3RS)-1-(3-chlór-fenyl)-3-dimetylaminometyl-2-(3-metoxyfenyl)-4-fenyl-bután-2-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

Z/E-(2RS) (3RS)-1-(2-chlór-fenyl)-3-dimetylaminometyl-2-(3-metoxyfenyl)-4-fenyl-bután-2-ol alebo zodpovedajúci hydrochlorid,

36. Spôsob výroby substituovaných derivátov 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom znamená R^0 a R^3 spoločne skupinu =O a R^1 znamená vodíkový atóm, pričom R^2 a R^4 až R^6 , ako i R^{12} majú v nároku 1 uvedený význam, **vyznačujúci sa tým**, že sa nechajú reagovať substituované aldehydy všeobecného vzorca II

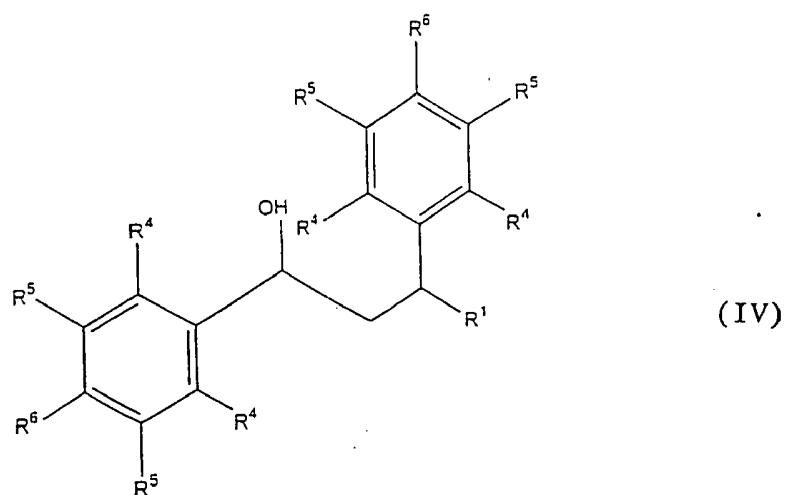


so zlúčeninami všeobecného vzorca III



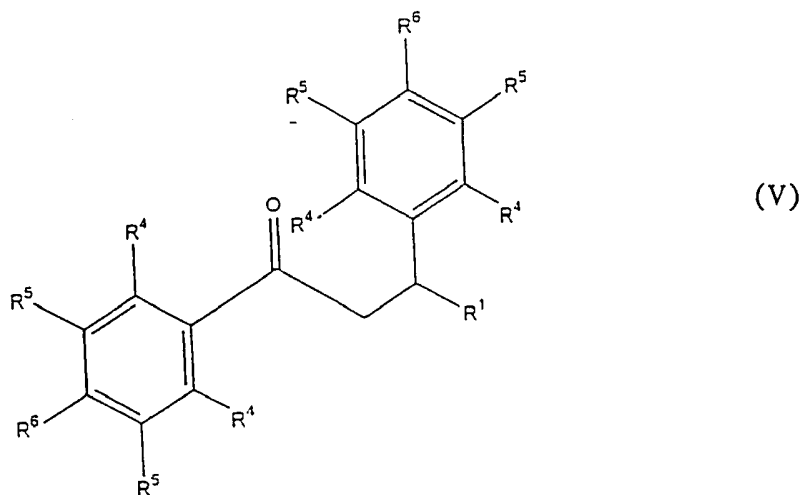
v ktorom znamená X atóm brómu, chlóru alebo jódu,

za prítomnosti horčíka v Grignardovej reakcii na zlúčeniny všeobecného vzorca IV

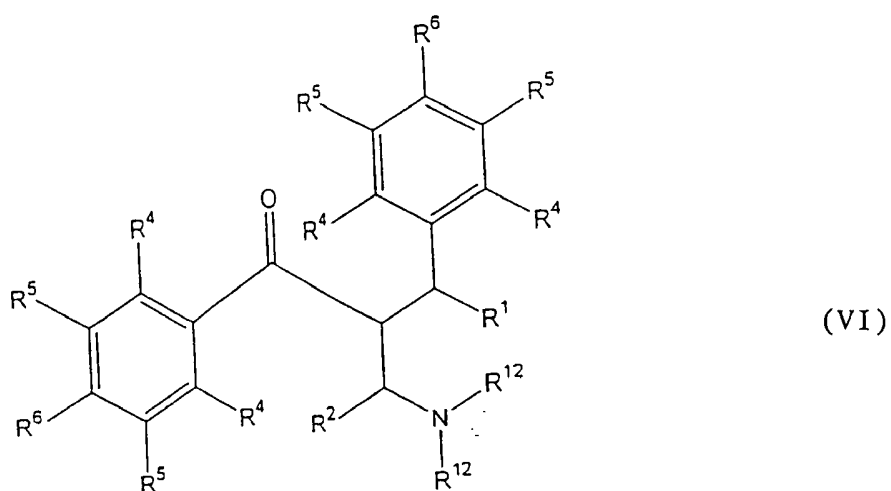


a tieto sa pomocou zvyčajných metód čistia a izolujú,

zlúčeniny všeobecného vzorca IV sa oxidujú v roztoku pomocou oxidačného činidla na zlúčeniny všeobecného vzorca V



zlúčeniny všeobecného vzorca V sa potom pomocou imíniovej soli z aldehydu a zlúčeniny všeobecného vzorca $\text{NH}(\text{R}^{12})_2 \cdot \text{HCl}$, v ktorom má R^{12} význam uvedený v nároku 1, nechajú zreagovať v Mannichovej reakcii na zlúčeniny všeobecného vzorca VI



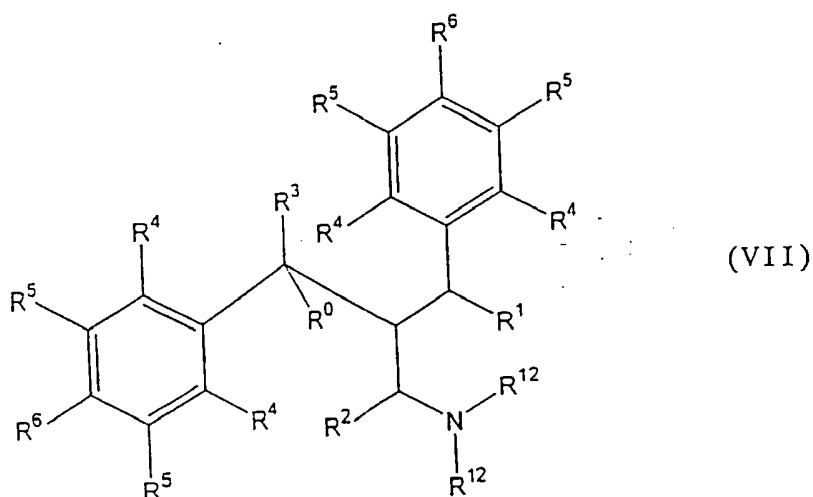
a tieto zlúčeniny všeobecného vzorca VI sa pomocou zvyčajných metód čistia a izolujú sa ako soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami.

37. Spôsob podľa nároku 36, **vyznačujúci sa tým**, že sa použijú zlúčeniny všeobecného vzorca III, v ktorom X znamená atóm brómu.

38. Spôsob podľa nároku 36 alebo 37, **vyznačujúci sa tým**, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca IV oxidujú vo vodnom alebo éterickom roztoku.

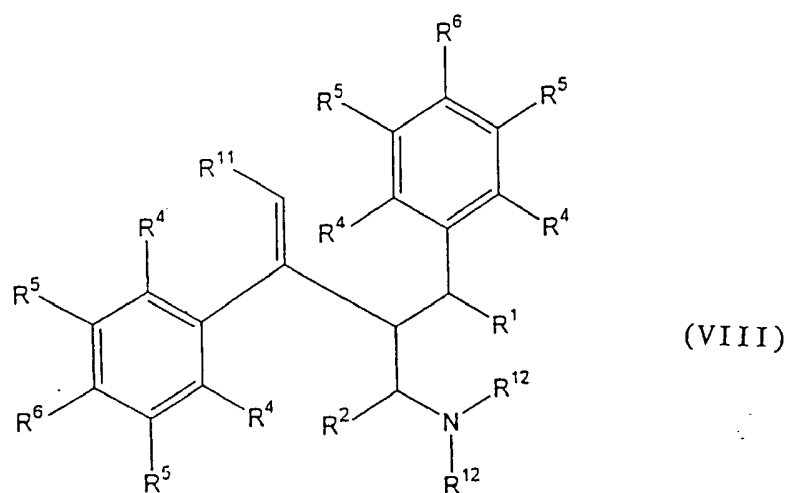
39. Spôsob podľa jedného alebo viacerých z nárokov 36 až 38, **vyznačujúci sa tým**, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca IV oxidujú anorganickými soľami, výhodne dvojchromanom draselným a/alebo chlórnanom sodným.

40. Spôsob výroby substituovaných derivátov 3-amino-2-benzyl-1-fenylpropánu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu a R^1 znamená vodíkový atóm a R^2 až R^6 a R^{12} majú významy, uvedené v nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca VI podľa nároku 36 s organokovovou zlúčeninou všeobecného vzorca R^3MX , pričom M znamená lítium, horčík alebo zinok a X znamená chlór, bróm alebo jód, na zlúčeniny všeobecného vzorca VII



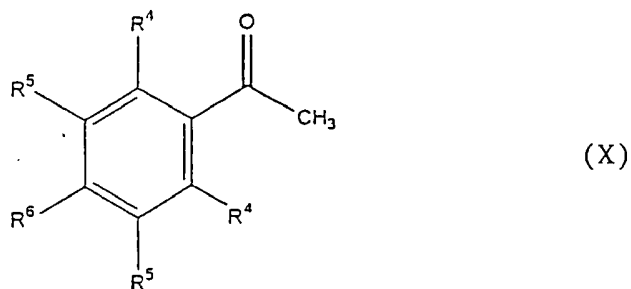
a tieto zlúčeniny všeobecného vzorca VII sa pomocou zvyčajných metód čistia a izolujú sa ako soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami.

41. Spôsob výroby substituovaných derivátov 3-amino-2-benzyl-1-fenylpropánu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=CHR^{11}$ a R^1 znamená vodíkový atóm a R^2 a R^4 až R^6 a R^{12} majú významy, uvedené v nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca VII podľa nároku 40 spracujú bromovodíkom a zodpovedajúce olefiny všeobecného vzorca VIII

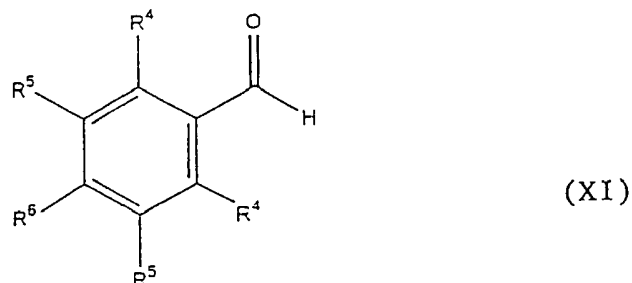


sa izolujú ako soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami.

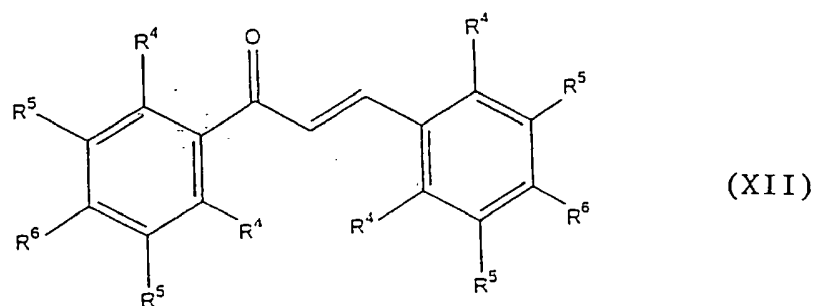
42. Spôsob výroby substituovaných derivátov 3-amino-2-benzyl-1-fenylpropánu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, R^1 neznamena vodíkový atóm a R^2 a R^4 až R^6 a R^{12} majú významy, uvedené v nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa substituované acetaldehydy všeobecného, vzorca X



nechajú reagovať so substituovanými benzaldehydmi všeobecného vzorca XI

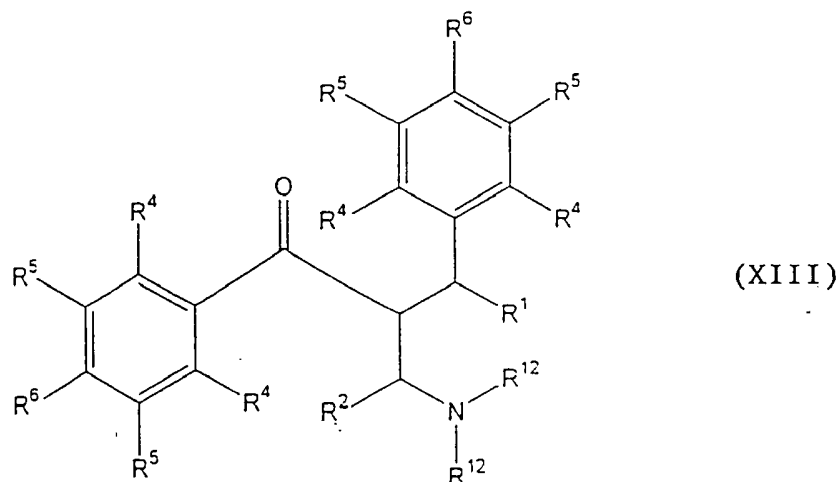


v aldolovej kondenzácii na substituované 1,3-difenyl-propenóny všeobecného vzorca XII



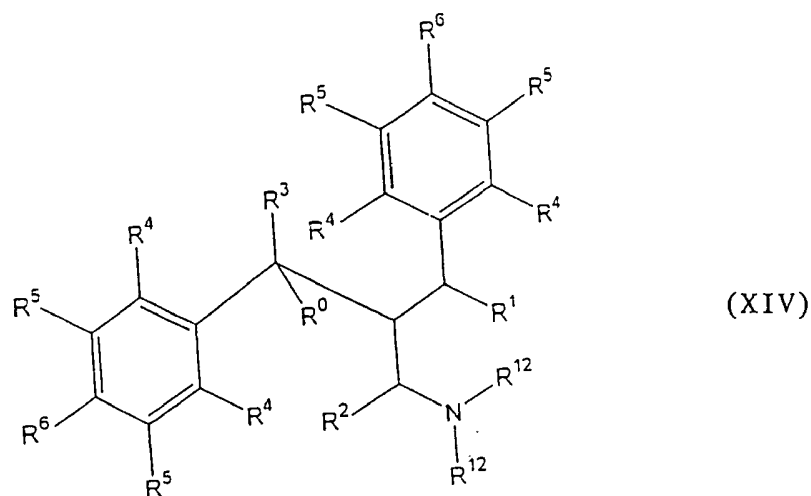
ktoré sa pomocou zvyčajných metód čistia a izolujú,

tieto zlúčeniny všeobecného vzorca XII sa nechajú reagovať so zlúčeninami, ktoré boli prevedené zo zlúčenín všeobecného vzorca R^1Br s horčíkom na Grignardovú zlúčeninu a transmetalizáciou s jodidom meďnatým na zodpovedajúce kupráty, na enolát, ktorý sa potom nechá *in situ* reagovať s imíniovou soľou z aldehydu a zlúčeniny všeobecného vzorca $NH(R^{12})_2 \cdot HCl$, v ktorom má R^{12} významy uvedené v nároku 1, takto získané zlúčeniny všeobecného vzorca XIII



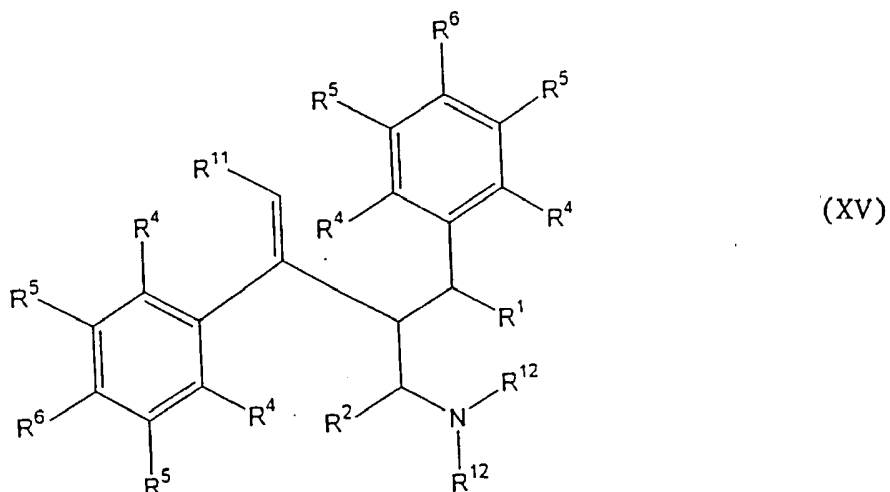
sa potom pomocou zvyčajných metód čistia a izolujú sa ako soli fyziologicky prijateľných kyselín.

43. Spôsob výroby substituovaných derivátov 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I, v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^1 neznamená vodíkový atóm a R^2 až R^6 a R^{12} majú významy, uvedené v nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca XIII podľa nároku 42 nechajú reagovať so zlúčeninami všeobecného vzorca R^3MX , v ktorom M znamená lítium, horčík alebo zinok a X znamená chlór, bróm alebo jód, takto získané zlúčeniny všeobecného vzorca XIV



s pomocou zvyčajných metód čistia a izolujú sa ako soli fyziologicky prijateľných kyselín.

44. Spôsob výroby substituovaných derivátov 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=CHR^{11}$, R^1 neznamená vodíkový atóm a R^2 a R^4 až R^6 a R^{12} majú významy, uvedené v nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca XIV podľa nároku 43 spracujú bromovodíkom a zodpovedajúce olefiny všeobecného vzorca XV



sa čistia pomocou zvyčajných metód a izolujú sa ako soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami.

45. Spôsob výroby substituovaných derivátov 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom R^4 a/alebo R^5 a/alebo R^6 znamenajú hydroxyskupinu a R^0 až R^3 a R^{12} majú významy, uvedené v nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R^4 a/alebo R^5 a/alebo R^6 znamenajú metoxyskupinu a R^0 až R^3 a R^{12} majú významy, uvedené v nároku 1, spracujú metionínom v kyseline metánsulfónovej, obzvlášť pri teplote $\geq 60^\circ\text{C}$.

46. Liečivo, obsahujúce ako účinnú látku aspoň jeden substituovaný derivát 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1

a/alebo jeho enantioméry, diastereoméry, bázy alebo soli s fyziologicky prijateľnými kyselinami a prípadne ďalšie účinné a/alebo pomocné látky, s výnimkou zlúčenín všeobecného vzorca I' podľa nároku 1,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$ a R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, $R^{6'}$ znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, $R^{6'}$ znamená chlór, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, $R^{5'}$ a $R^{6'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, R^4 , R^6 a $R^{6'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu, nerozvetvenú propylovú skupinu, nerozvetvenú pentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúce hydrochloridy,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená etylovú skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú

skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid a zodpovedajúci metyljodid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 znamená atóm chlóru, R^1 , R^2 , R^4 a R^5 , a R^4' až R^6' znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 znamená atóm chlóru, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a R^4' a R^5' znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 a R^5' znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a R^4' znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a R^4' až R^6' znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a R^4' a R^5' znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid a zodpovedajúci metyljodid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 a R^6' znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a R^4' a R^5' znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 až R^6 a R^4' a R^5' znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a R^4' až R^6' znamenajú vodíkový atóm, R^3 a R^0 znamenajú spoločne skupinu $=CHR^{11}$ a zvyšok R^{11} a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid a

v ktorom R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm, R^3 a R^0 znamenajú spoločne skupinu $=N-OH$ a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

a prípadne ďalšie účinné a/alebo pomocné látky.

47. Liečivo podľa nároku 46 na ošetrovanie bolestí.

48. Liečivo podľa nároku 46 na ošetrovanie močovej inkontinencie.

49. Použitie aspoň jedného substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo jeho enantiomérov, diastereomérov, báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými kyselinami, pričom sú vylúčené zlúčeniny všeobecného vzorca I' podľa nároku 1,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$ a R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, $R^{6'}$ znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, $R^{6'}$ znamená chlór, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, $R^{5'}$ a $R^{6'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom zvyšky R^0 a R^3 znamenajú spoločne skupinu $=O$, R^4 , R^6 a $R^{6'}$

znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^5 a $\text{R}^{4'}$ a $\text{R}^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu, nerozvetvenú propylovú skupinu, nerozvetvenú pentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $\text{R}^{4'}$ až $\text{R}^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúce hydrochloridy,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená etylovú skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $\text{R}^{4'}$ až $\text{R}^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid a zodpovedajúci metyljodid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 znamená atóm chlóru, R^1 , R^2 , R^4 a R^5 , a $\text{R}^{4'}$ až $\text{R}^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, $\text{R}^{6'}$ znamená atóm chlóru, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $\text{R}^{4'}$ a $\text{R}^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, $\text{R}^{6'}$ a $\text{R}^{5'}$ znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $\text{R}^{4'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $\text{R}^{4'}$ až $\text{R}^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, $\text{R}^{6'}$ znamená skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $\text{R}^{4'}$ a $\text{R}^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid a zodpovedajúci metyljodid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^3 znamená fenylovú skupinu, R^6 a $\text{R}^{6'}$

znamenajú skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $\text{R}^{4'}$ a $\text{R}^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid,

v ktorom R^0 znamená hydroxyskupinu, R^6 znamená skupinu OCH_3 , R^1 až R^6 a $\text{R}^{4'}$ a $\text{R}^{5'}$ znamenajú vodíkový atóm a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako i zodpovedajúci hydrochlorid, a

v ktorom R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $\text{R}^{4'}$ až $\text{R}^{6'}$ znamenajú vodíkový atóm, R^3 a R^0 znamenajú spoločne skupinu $=\text{CHR}^{11}$ a zvyšok R^{11} a zvyšky R^{12} znamenajú metylovú skupinu, ako hydrochlorid,

na výrobu liečiva na ošetrovanie bolesti.

50. Použitie aspoň jedného substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo jeho enantiomérov, diastereomérov, báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými kyselinami, na výrobu liečiva na ošetrovanie močovej inkontinencie.

51. Použitie aspoň jedného substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo jeho enantiomérov, diastereomérov, báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými kyselinami, na výrobu liečiva na ošetrovanie zápalov.

52. Použitie aspoň jedného substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo jeho enantiomérov, diastereomérov, báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými kyselinami, na výrobu liečiva na ošetrovanie alergií.

53. Použitie aspoň jedného substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo jeho enantiomérov, diastereomérov, báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými kyselinami, na výrobu liečiva na ošetrovanie depresii.

54. Použitie aspoň jedného substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo jeho enantiomérov, diastereomérov, báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými

kyselinami, na výrobu liečiva na ošetrovanie zneužívania drog alebo alkoholu.

55. Použitie aspoň jedného substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo jeho enantiomérov, diastereomérov, báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými kyselinami, na výrobu liečiva na ošetrovanie gastritídy.

56. Použitie aspoň jedného substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo jeho enantiomérov, diastereomérov, báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými kyselinami, na výrobu liečiva na ošetrovanie diarey.

57. Použitie aspoň jedného substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo jeho enantiomérov, diastereomérov, báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými kyselinami, na výrobu liečiva na ošetrovanie kardiovaskulárnych ochorení.

58. Použitie aspoň jedného substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo jeho enantiomérov, diastereomérov, báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými kyselinami, na výrobu liečiva na ošetrovanie ochorení dýchacích ciest.

59. Použitie aspoň jedného substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo jeho enantiomérov, diastereomérov, báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými kyselinami, na výrobu liečiva na ošetrovanie kašľa.

60. Použitie aspoň jedného substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo jeho enantiomérov, diastereomérov, báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými kyselinami, na výrobu liečiva na ošetrovanie duševných ochorení.

61. Použitie aspoň jedného substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo jeho enantiomérov, diastereomérov, báz alebo solí s fyziologicky prijateľnými kyselinami, na výrobu liečiva na ošetrovanie epilepsie.