

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23.06.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.07.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19933421**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.05.2002**
(Věstník č. 5/2002)
(86) PCT číslo: **PCT/EP00/05820**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/05743**

(21) Číslo dokumentu:

2002 -185

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 225/16 A 61 P 29/00
C 07 C 323/32
C 07 C 217/62
C 07 C 215/30
C 07 C 255/58
C 07 C 215/62
C 07 C 215/54
A 61 K 31/137

(71) Přihlašovatel:
GRÜNENTHAL GMBH, Aachen, DE;

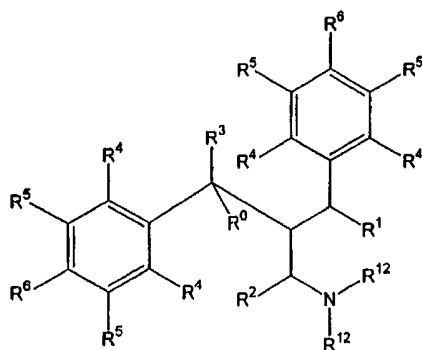
(72) Původce:
Sattlegger Michael, Bonn, DE;
Buschmann Helmut, Aachen, DE;
Koegel Babette-Yvonne, Langerwehe-Hamich, DE;

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

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-
propanu, způsob jejich výroby, léčiva tyto látky
obsahující a jejich použití**

(57) Anotace:

Řešení se týká substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I, ve kterém mají jednotlivé substituenty specifický význam, způsobu jejich výroby, léčiv tyto látky obsahujících a použití těchto látek pro výrobu léčiv.



**Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu,
způsob jejich výroby, léčiva tyto látky obsahující a jejich
použití**

Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu, způsobu jejich výroby, léčiv tyto látky obsahujících použití těchto látek pro výrobu léčiv.

Dosavadní stav techniky

Bolest patří k základním symptomům v klinické medicíně. V současné době existuje celosvětová potřeba účinné terapie bolestivých stavů. Velká poptávka po cílově orientovaném ošetření chronických a nechronických bolestivých stavů, orientované pro pacienty, přičemž pod tím se rozumí úspěšné a ke spokojenosti pacientů vedoucí ošetření, je dokumentována ve velkém počtu vědeckých prací, které se v poslední době objevily v oblasti užívaných analgetik, jakož i v oblasti základního výzkumu pro nocicepci. Tak jsou například známé z DE-A-44 26 245 sloučeniny 1-fenyl-3-dimethylamino-propanu s analgetickým účinkem.

Klasické opioidy, jako je například morfin, jsou při terapii silných až velmi silných bolestí účinné. Jako doprovodné jevy však vykazují mimo jiné dýchací potíže, zvracení, útlumové stavy, obstipaci, jakož i vznik tolerance. Kromě toho jsou při neuropatických nebo incidentiálních bolestech, jaké se vyskytují často obzvláště u pacientů s nádory, méně účinné.

Tramadolhydrochlorid - (1RS,2RS)-2-[(dimethylamino)-methyl]-1-(3-methoxyfenyl)-cyklohexanol - zaujímá mezi centrálně účinnými analgetiky zvláštní posici, neboť tato účinná látka vyvolává silné potlačení bolesti, bez toho, že by měla pro opioidy známé vedlejší účinky (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 33 (1993)).

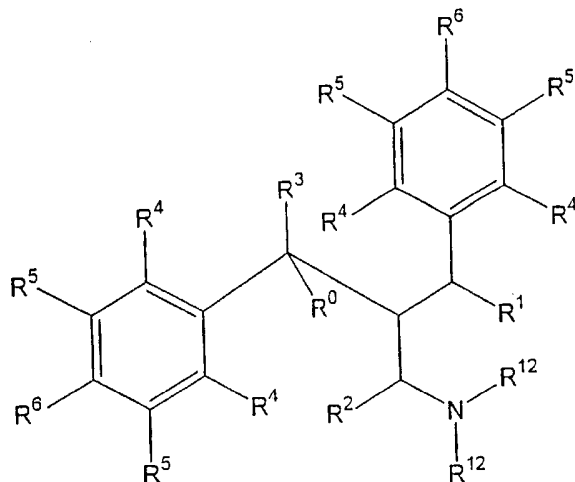
2-Benzyl-3-dimethylamino-1-fenyl-propan a odpovídající methyljodid jsou popsány v J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 5518-5521 jako meziprodukt gama-eliminační reakce. Analgetický účinek derivátů 1,3-difenylpropanu a derivátů β -fenylpropiofenonu je popsán v J. Med. Chem., 1964, 7, str. 716-721 a Bull. Soc. Chim. Fr., 1963, 12, 2747-2748, širší zkoumání se však na základě nežádoucích vedlejších účinků neprovádělo.

Úkolem předloženého vynálezu je objevení nových analgeticky účinných substancí, které by byly vhodné k ošetření silných bolestí, obzvláště pro ošetření chronických a neuropatických bolestí. Kromě toho by měly tyto účinné látky vykazovat pokud možno málo vedlejších účinků opioidních analgetik, jako je například nevolnost, zvracení, závislost, dýchací potíže a obstipace.

Podstata vynálezu

Podle předloženého vynálezu byl tento úkol vyřešen nalezením substituovaných 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanů obecného vzorce I, přičemž tyto sloučeniny mají výborný analgetický účinek.

Předmětem předloženého vynálezu jsou substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I



ve kterém

- R⁰ značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo jednoduchou vazbu,
- R¹ značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek, výhodně vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek,
- R² značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek, výhodně vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek,

R³ značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, aminoskupinu, atom halogenu, skupinu OR⁷, OHR⁸ nebo CHR⁹, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, alkenylovou skupinu se 2 až 10 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek, výhodně vodíkový atom, atom fluoru nebo chloru, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkenylovou skupinu se 2 až 3 uhlíkovými atomy nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek,

nebo společně s R⁰ skupinu =O, =CHR¹¹ nebo =N-OH, výhodně =O ,

R⁴ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, skupinu OR⁷ nebo SR⁷, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, skupinu PO(OR¹⁰)₃⁻, arylovou skupinu, heterocyklylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový nebo heterocyklylový zbytek, výhodně vodíkový atom, atom fluoru nebo chloru, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázaný arylový nebo heterocyklylový zbytek,

R⁵ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, skupinu OR⁷ nebo SR⁷, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, skupinu PO(OR¹⁰)₃⁻, arylovou skupinu, heterocyklylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový nebo heterocyklylový zbytek, výhodně vodíkový atom, atom fluoru nebo chloru, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy

nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázaný arylový nebo heterocyklylový zbytek,

R⁶ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, skupinu OR⁷ nebo SR⁷, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, skupinu PO(OR¹⁰)₃-, arylovou skupinu, heterocyklylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový nebo heterocyklylový zbytek, výhodně vodíkový atom, atom fluoru nebo chloru, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázaný arylový nebo heterocyklylový zbytek,

R⁷ jsou stejné nebo různé a značí alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek, výhodně alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek,

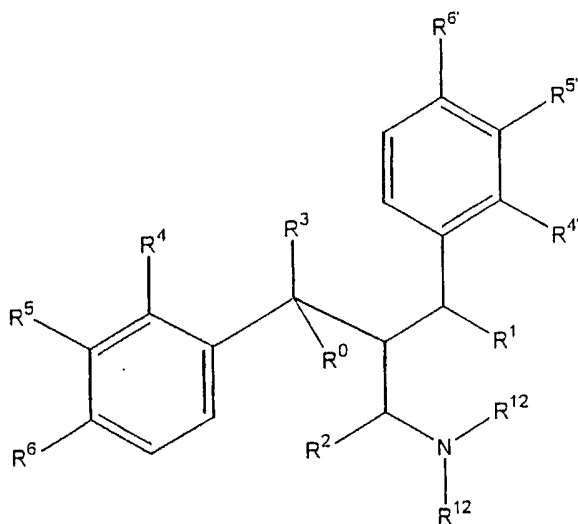
R⁸ značí alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek, výhodně alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek,

R⁹ značí hydroxyskupinu, atom halogenu, skupinu OR¹⁰ nebo SR¹⁰ nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, výhodně atom fluoru nebo chloru nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

- R^{10} značí alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 4 až 8 uhlíkovými atomy, výhodně alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,
- R^{11} značí alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, výhodně alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a
- R^{12} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 4 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek, výhodně alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

a/nebo jejich enantiomery, diastereomery, base nebo soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami,

s výjimkou sloučenin obecného vzorce I'



ve kterém zbytky R^0 až R^6 a zbytky R^4 až R^6 značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i

odpovídající methyljodid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$ a R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, R^6 značí chlor, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, $R^{5'}$ a $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, R^4 , R^6 a $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí vodíkový atom, methylovou skupinu, nerozvětvenou propylovou skupinu, nerozvětvenou pentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu,

fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochloridy,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí ethylovou skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid a odpovídající methyljodid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 značí atom chloru, R^1 , R^2 , R^4 a R^5 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 značí atom chloru, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 a $R^{5'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid a odpovídající methyljo-

did,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 a $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom, R^3 značí fenylovou skupinu a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom, R^3 a R^0 značí společně skupinu $=CHR^{11}$ a zbytek R^{11} a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom, R^3 a R^0 značí společně skupinu $=N-OH$ a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid a

ve kterém R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom, R^3 a R^0 značí společně skupinu $=O$ a zbytky R^{12} značí ethylovou skupinu, jako hydrochlorid.

Pod alkylovými zbytky se rozumí také alespoň jednoduše, výhodně halogenem, obzvláště výhodně fluorem, substituované uhlovodíky. Když tyto obsahují více než jeden substituent, potom mohou být tyto substituenty stejné nebo různé. Výhodné alkylové zbytky jsou methylová, ethylová, propylová,

1-methylethylová, butylová, 1-methylpropylová, 2-methylpropylová, 1,1-dimethylethylová, pentylová, 1,1-dimethylpropylová, 1,2-dimethylpropylová, 2,2-dimethylpropylová, hexylová, 1-methylpentylová, heptylová, nonylová nebo dekanylová skupina.

Pod alkenylovými zbytky se rozumí také alespoň jednoduše, výhodně halogenem, obzvláště výhodně fluorem, substituované uhlovodíky, které mají alespoň jednu dvojnou vazbu. Když tyto obsahují více než jeden substituent, potom mohou být tyto substituenty stejné nebo různé. Výhodné alkenylové zbytky jsou 2-propenylová, 2-butenylová, 1-methyl-2-propenylová nebo 2-methyl-2-propenylová skupina.

Pod arylovým zbytkem se rozumí také alespoň jednoduše hydroxyskupinou, atomem halogenu, výhodně fluoru a/nebo chloru, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkoxyskupinou s až 7 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 uhlíkovými atomy, alkylenovou skupinou se 2 až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinou substituované fenylové nebo naftylové zbytky. Fenylové zbytky mohou být také kondensované s dalšími kruhy.

Pod heterocyklylovým zbytkem se rozumí jak nasycené, tak také nenasycené heterocyklické sloučeniny, výhodně pětičlenné až sedmičlenné heterocyklické sloučeniny, které obsahují alespoň jeden heteroatom, výhodně dusík, kyslík a/nebo síru, obzvláště výhodně dusík a/nebo kyslík. Výhodné jsou nasycené heterocykly 1,4-dioxan, tetrahydrofuran nebo 1,4-thioxan. Dále jsou výhodné nenasycené heterocykly furan, thiofen, pyridin, pyrimidin, thiazol, oxazol, isoxazol, pyridazin, pyrazin, chinolin, isochinolin, ftalazin

nebo chinazolin.

Obzvláště výhodné jsou následující substituované deriváty 2-benzyl-3-dimethylamino-1-fenyl-propanu :

(E)-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-fenyl)-butan-2-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-3-[1-(1-benzyl-2-dimethylamino-ethyl)-vinyl]-fenol nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-1-(3-benzyloxy-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-3-fenyl-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-1-dimethylamino-3-(3-methoxy-fenyl)-pentan-3-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

(3RS)-2-benzyl-1-(4-chlor-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-(3-benzyloxy-fenyl)-1-dimethylamino-pentan-3-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimethylamino-1-hydroxy-propyl)-fenol nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(4RS)-3-benzyl-2-(3-benzyloxy-fenyl)-4-dimethylamino-butan-2-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimethylamino-1-methyl-1-hydroxy-propyl)-fenol nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-

propyl)-fenol nebo odpovídající hydrochlorid,

(Z/E)-(2RS)-3-(1-(1-benzyl-2-dimethylamino-ethyl)-propenyl]-
-fenol nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-3-dimethylamino-2-(4-methoxy-benzyl)-1-(3-methoxy-
fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

Z-(1RS)-(2RS)-2-benzyl-1-(4-chlor-fenyl)-3-dimethyl-
amino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-ol nebo odpovídající
hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-(4-chlor-fenyl)-1-dimethyl-amino-
pentan-3-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-2-(4-chlor-fenyl)-4-dimethylamino-1-
-fenyl-butan-2-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

Z-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-2-(4-chlor-fenyl)-4-dimethylamino-1-
-fenyl-butan-2-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1,1-bis-(3-methoxy-
fenyl)-propan-1-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-fenyl)-1-
-fenyl-hex-5-en-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-trifluormethyl-fenyl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(3,5-dimethoxy-fenyl)-3-dimethylamino-
propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dimethoxy-fenyl)-3-dimethylamino-
propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(1RS)-(2RS)-2-benzyl-1-(3-methoxy-fenyl)-N,N-dimethyl-
propan-1,3-diamin nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,3-dimethoxy-fenyl)-3-dimethyl-amino-
propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(+)-(R)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(-)-(S)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,3-dichlor-fenyl)-3-dimethylamino-
propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dichlor-fenyl)-3-dimethylamino-
propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2,3,4-trimethoxy-fenyl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3,4,5-trimethoxy-fenyl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

Z-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-methoxy-fenyl)-pent-3-enyl]-
-dimethyl-amin nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dihydroxy-fenyl)-3-dimethylamino-
propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-fenyl)-
-1,3-difenyl-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2-methoxy-fenyl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-naftalin-2-yl-propan-1-on
nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-fenanthren-3-yl-propan-1-on
nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2-hydroxy-fenyl)-propan-
-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2-fluor-fenyl)-propan-1-on
nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methylsulfanyl-fenyl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(E)-(2RS)-(3RS)-[2-benzyl-3-(3-methoxy-fenyl)-pentyl]-
-dimethyl-amin nebo odpovídající hydrochlorid,

(Z/E)-(2RS)-(3RS)-[2-benzyl-3-(3-methoxy-fenyl)-pentyl]-
-dimethyl-amin nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2-hydroxy-5-methoxy-
fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-3-(2-benzyl-3-dimethylamino-propionyl)-benzonitril
nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3,3-tris-(3-methoxy-
fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-bifenyl-3-yl-3-dimethylamino-propan-1-on
nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(6-methoxy-naftalin-2-yl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3-bis-(3-methoxy-fenyl)-
-3-fenyl-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

Z-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-fenyl)-3,4-
-difenylbutan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(6-hydroxy-naftalin-2-yl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimethylamino-1-ethyl-propyl)-
-fenol nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-bifenyl-2-yl-3-dimethylamino-propan-1-on
nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-fenyl)-3-
-fenyl-pentan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2-chlor-4-fluor-fenyl)-3-dimethylamino-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-dimethylaminomethyl-1-[(1RS)-3-(1-hydroxy-3-fenyl-propyl)-fenyl]-3-fenyl-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-3-dimethylamino-2-(2-fluor-benzyl)-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-3-dimethylamino-2-(3-fluor-benzyl)-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-3-dimethylamino-2-(4-fluor-benzyl)-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-3,3-bis-(3-methoxy-fenyl)-1-naftalin-2-yl-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

Z-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3-difenyl-pentan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3-difenyl-3-p-tolyl-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3,6-trifenyl-hexan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-fenyl)-1-fenyl-butan-2-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimethylamino-1,1,1-trifluor-2-(3-

-methoxy-fenyl)-butan-2-ol,

E-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-methoxy-fenyl)-pent-3-enyl]-
-dimethyl-amin nebo odpovídající hydrochlorid,

(+)-(R)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-3-dimethylamino-2-(3-methyl-benzyl)-1-(3-methoxy-
fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(-)-(S)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-dimethylamino-2-(3-fluor-benzyl)-1-(3-hydroxy-
fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-3-dimethylamino-2-(3-methoxy-benzyl)-1-(3-methoxy-
fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(4-methoxy-2,3-dimethyl-
fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-(3-chloro-benzyl)-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-
fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-2-(3-methyl-
benzyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2,4,6-trimethyl-fenyl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(S)-(-)-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-2-(3-fluor-

benzyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(R) - (+) - 3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-2-(3-fluor-benzyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS) - 3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-2-(3-methyl-benzyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS) - 2-benzyl-1-(2,4-dichlor-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS) - 3-dimethylamino-2-(4-fluor-benzyl)-1-(3-hydroxy-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS) - 1-(3-methoxyfenyl)-2-methylaminomethyl-3-m-tolyl-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS) - 2-(3-chlorbenzyl)-3-dimethylamino-1-(3-hydroxyfenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS) - 3-(3,4-difluor-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS) - 3-(3-fluor-fenyl)-1-(3-methoxyfenyl)-2-methylaminomethyl-1-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS) - 3-(3-fluor-fenyl)-1-(3-hydroxyfenyl)-2-methylaminomethyl-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS) - 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-dimethylaminomethyl-3-fenyl-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-fenoxy-fenyl)-3-fenyl-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS)-3-(3,4-difluor-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-
-hydroxy-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyfenyl)-3-(3-tri-
fluormethylfenyl)propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyfenyl)-3-(3-tri-
fluormethylfenyl)propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

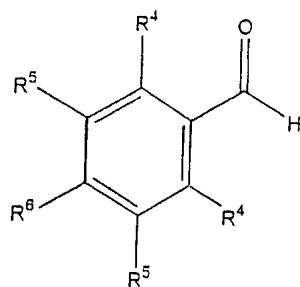
Z/E-(2RS) (3RS)-1-(4-chlor-fenyl)-3-dimethylaminomethyl-2-
-(3-methoxyfenyl)-4-fenyl-butan-2-ol nebo odpovídající
hydrochlorid,

Z/E-(2RS) (3RS)-1-(3-chlor-fenyl)-3-dimethylaminomethyl-2-
-(3-methoxyfenyl)-4-fenyl-butan-2-ol nebo odpovídající
hydrochlorid,

Z/E-(2RS) (3RS)-1-(2-chlor-fenyl)-3-dimethylaminomethyl-2-
-(3-methoxyfenyl)-4-fenyl-butan-2-ol nebo odpovídající
hydrochlorid.

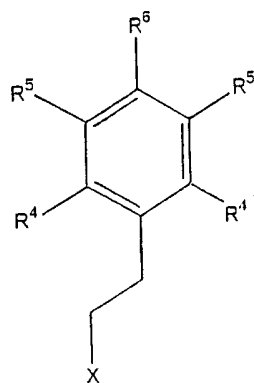
Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby
substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu
obecného vzorce I , ve kterém značí R^0 a R^3 společně sku-
pinu =O a R^1 značí vodíkový atom, přičemž R^2 a R^4 až R^6 ,
jakož i R^{12} mají u vzorce I uvedený význam, jehož podstata
spočívá v tom, že se nechají reagovat

substituované aldehydy obecného vzorce II



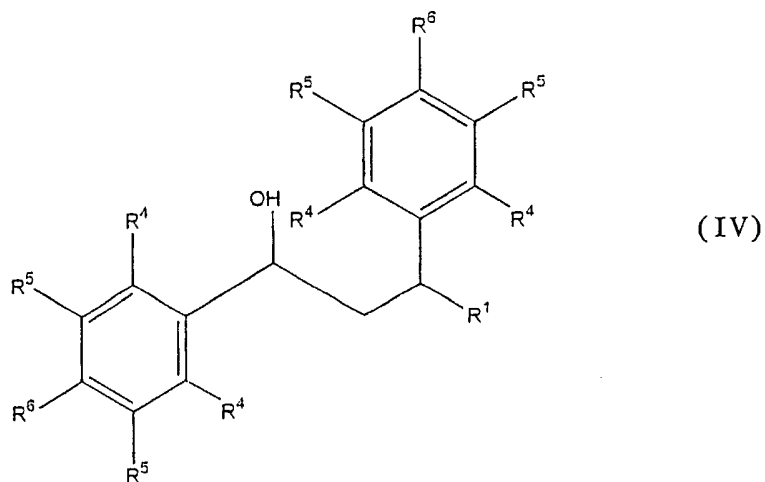
(II)

se sloučeninami obecného vzorce III



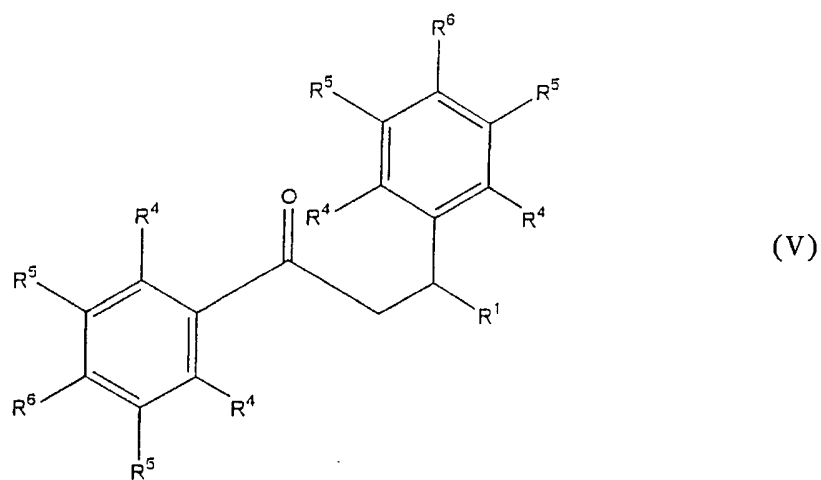
(III)

ve kterém značí X atom bromu, chloru nebo jodu, výhodně
bromu,
za přítomnosti hořčíku v Grignardově reakci na sloučeniny
obecného vzorce IV



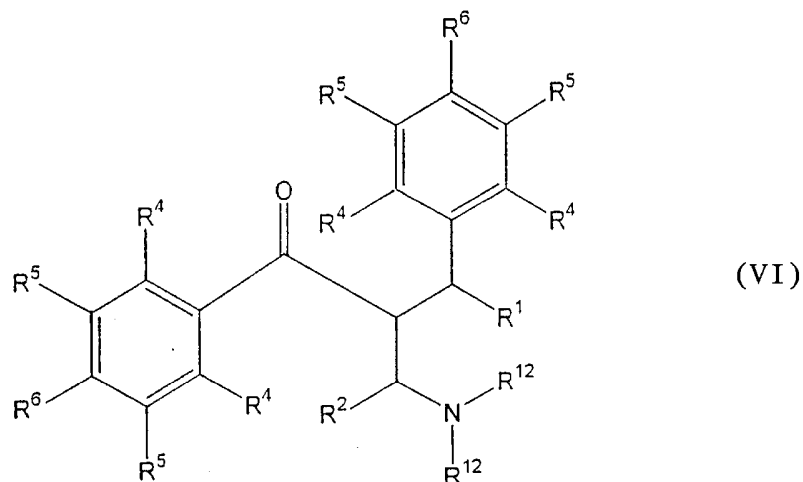
a tyto se pomocí obvyklých metod čistí a izolují.

Sloučeniny obecného vzorce IV se oxidují v roztoku, výhodně ve vodném nebo etherickém roztoku, pomocí oxidačního činidla, výhodně anorganických solí, obzvláště výhodně dvojchromanu draselného nebo chlornanu sodného, na sloučeniny obecného vzorce V



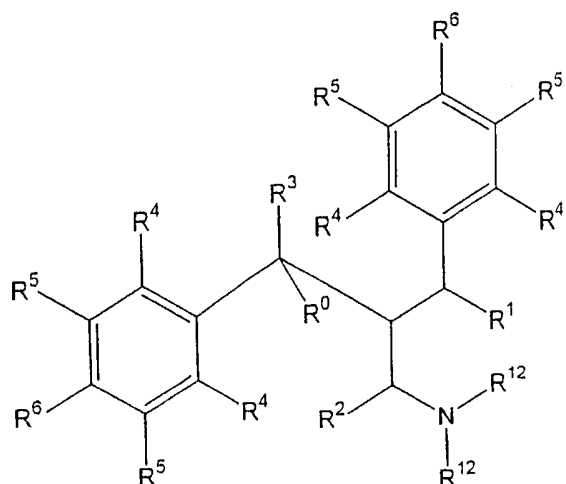
Sloučeniny obecného vzorce V se potom pomocí iminiové soli z aldehydu a sloučeniny obecného vzorce $\text{NH}(\text{R}^{12})_2 \cdot \text{HCl}$,

ve kterém má R^{12} význam uvedený u obecného vzorce I , nechají zreagovat v Mannichově reakci na sloučeniny obecného vzorce VI



a pomocí obvyklých metod se čistí a izolují se jako soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami.

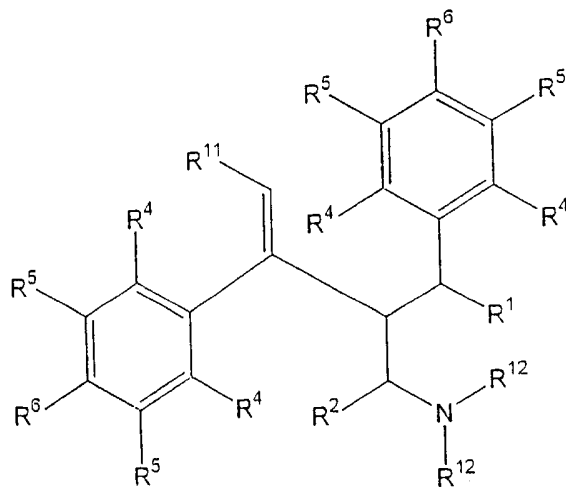
Dále je předmětem předloženého vynálezu způsob výroby substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I , ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu a R^1 značí vodíkový atom a R^2 až R^6 a R^{12} mají významy, uvedené u vzorce I , jehož podstata spočívá v tom, že se nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce VI s organokovovou sloučeninou obecného vzorce R^3MX , přičemž M značí lithium, hořčík nebo zinek a X značí chlor, brom ebo jod, na sloučeniny obecného vzorce VII



(VII)

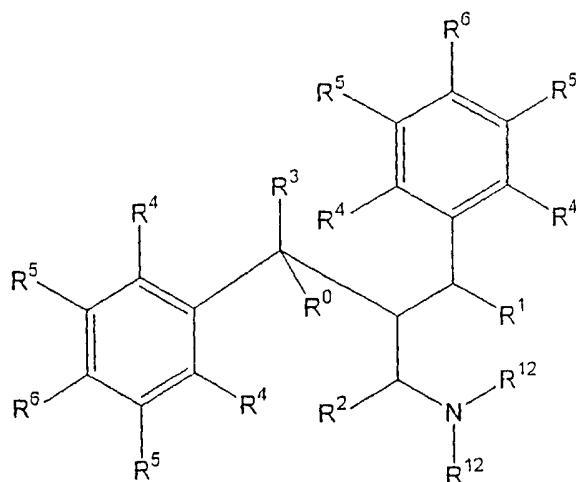
Při reakci β -dimethylaminoketonu obecného vzorce VI s organokovovou sloučeninou obecného vzorce R^3MX se výhodně získají terciární alkoholy obecného vzorce VII s konfigurací, ve které je aminoskupina uspořádána cis, threo (nebo Z, E) k hydroxyskupině. Resultující terciární alkoholy obecného vzorce VII se dají získat diastereomerně čisté dělením pomocí sloupcové chromatografie nebo krystalisací svých solí, výhodně hydrochloridů.

Dále je předmětem předloženého vynálezu způsob výroby substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I, ve kterém R^0 a R^3 značí společně skupinu $=CHR^{11}$ a R^1 značí vodíkový atom a R^2 a R^4 až R^6 a R^{12} mají významy, uvedené u vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se sloučeniny obecného vzorce VII zpracují bromovodíkem a izolují se odpovídající olefiny obecného vzorce VIII jako soli fyziologicky přijatelných kyselin.



(VIII)

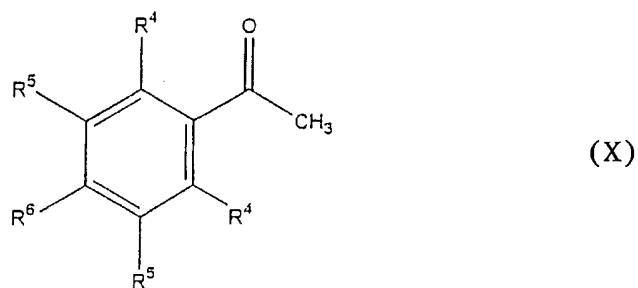
Dále je předmětem předloženého vynálezu způsob výroby substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I , ve kterém R⁰ značí vodíkový atom a R¹ značí vodíkový atom a R² až R⁶ a R¹² mají významy, uvedené u vzorce I , jehož podstata spočívá v tom, že se sloučeniny obecného vzorce VIII hydrogenují vodíkem za přítomnosti katalyzátoru palladium/uhlík na odpovídající alkany obecného vzorce IX



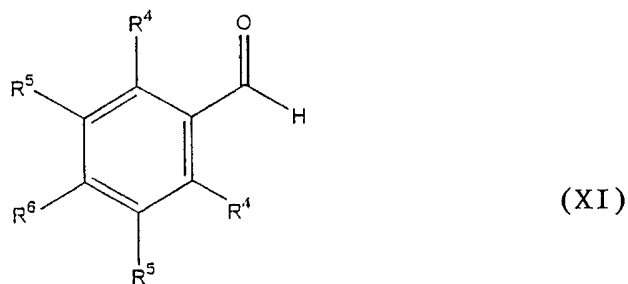
(IX)

a tyto se izolují jako soli fyziologicky přijatelných kyselin.

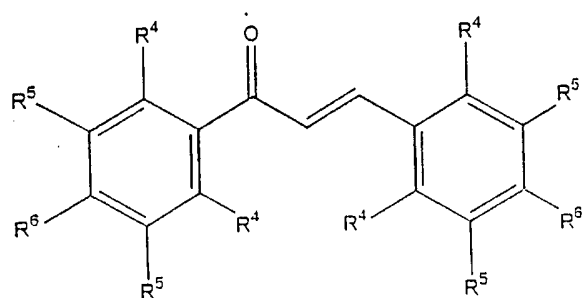
Dále je předmětem předloženého vynálezu způsob výroby substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I , ve kterém R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, R^1 neznačí vodíkový atom a R^2 a R^4 až R^6 a R^{12} mají významy, uvedené u vzorce I , jehož podstata spočívá v tom, že se substituované acetaldehydy obecného vzorce X



nechají reagovat se substituovanými benzaldehydy obecného vzorce XI



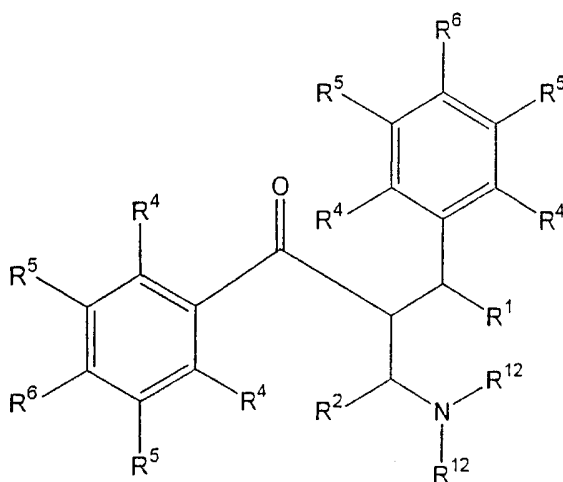
v aldolové kondensaci na substituované 1,3-difenyl-propeny obecného vzorce XII



(XII)

které se pomocí obvyklých metod čistí a izolují.

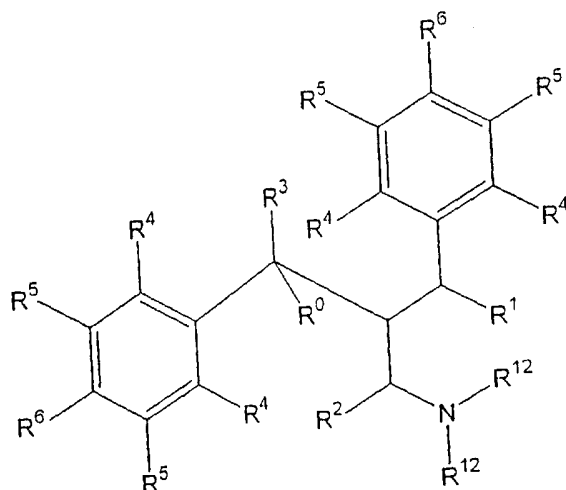
Tyto sloučeniny obecného vzorce XII se nechají reagovat se sloučeninami, které byly převedeny ze sloučenin obecného vzorce R¹Br s hořčíkem na Grignardovu sloučeninu a transmetalizací s jodidem měďným na odpovídající kupráty, na enolát, který se potom nechá in situ reagovat s iminiovou solí z aldehydu a sloučeniny obecného vzorce NH(R¹²)₂.HCl, ve kterém má R¹² významy uvedené u vzorce I . Takto získané sloučeniny obecného vzorce XIII



(XIII)

se potom pomocí obvyklých metod čistí a izolují se jako soli fyziologicky přijatelných kyselin.

Dále je předmětem předloženého vynálezu způsob výroby substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I , ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^1 neznačí vodíkový atom a R^2 až R^6 a R^{12} mají významy, uvedené u vzorce I , jehož podstata spočívá v tom, že se sloučeniny obecného vzorce XIII nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce R^3MX , ve kterém M značí lithium, hořčík nebo zinek a X značí chlor, brom nebo jod, takto získané sloučeniny obecného vzorce XIV

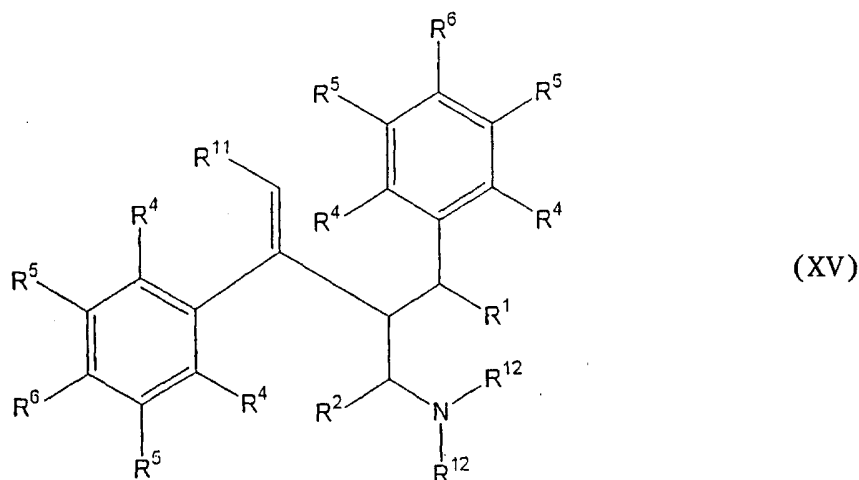


(XIV)

se pomocí obvyklých metod čistí a izolují se jako soli fyziologicky přijatelných kyselin.

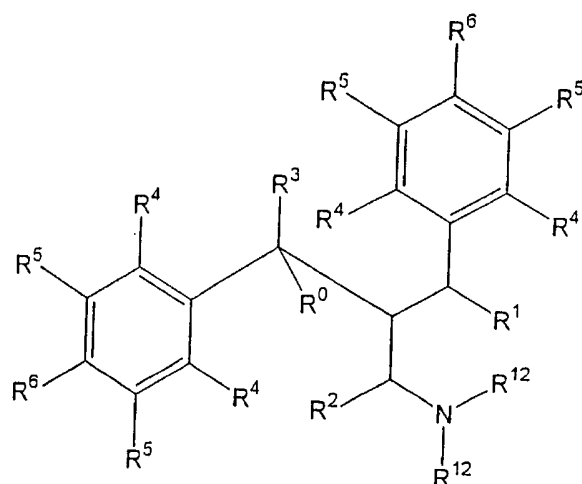
Dále je předmětem předloženého vynálezu způsob výroby substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I , ve kterém R^0 a R^3 značí společně skupinu $=CHR^{11}$, R^1 neznačí vodíkový atom a R^2 a R^4 až R^6 a R^{12} mají významy, uvedené u vzorce I , jehož podstata spočívá v tom,

že se sloučeniny obecného vzorce XIV zpracují bromovodíkem a odpovídající olefiny obecného vzorce XV



se čistí pomocí obvyklých metod a izolují se jako soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami.

Dále je předmětem předloženého vynálezu způsob výroby substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I , ve kterém R⁰ značí vodíkový atom, R¹ neznačí vodíkový atom a R² až R⁶ a R¹² mají významy, uvedené u vzorce I , jehož podstata spočívá v tom, že se sloučeniny obecného vzorce XV hydrogenují vodíkem za přítomnosti katalyzátoru palladium/uhlík na odpovídající alkany obecného vzorce XVI



(XVI)

a tyto se pomocí obvyklých metod čistí a izolují se jako soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami.

Dále je předmětem předloženého vynálezu způsob výroby substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I, ve kterém R⁴ a/nebo R⁵ a/nebo R⁶ značí hydroxyskupinu a R⁰ až R³ a R¹² mají významy, uvedené u vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R⁴ a/nebo R⁵ a/nebo R⁶ značí methoxyskupinu a R⁰ až R³ a R¹² mají významy, uvedené u vzorce I, zpracují methioninem v kyselině methansulfonové, obzvláště při teplotě ≥ 60 °C (J. C. S. Perkin I 1977, 2288-2289).

Sloučeniny obecného vzorce I se dají za použití fyziologicky přijatelných kyselin, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina methansulfonová, kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina jantarová, kyselina vinná, kyselina mandlová, kyselina fumarová,

kyselina mléčná, kyselina citronová, kyselina glutamová a/nebo kyselina asparagová, převést o sobě známým způsobem na své soli. Výhodně se tvorba solí provádí v rozpouštědle, například diethyletheru, diisopropyletheru, alkylesterech kyseliny octové, acetonu a/nebo 2-butanonu. Pro výrobu hydrochloridů je kromě toho vhodný trimethylchlorsilan v methylethylketonu.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou toxikologicky neškodné, takže představují vhodné farmaceutické účinné látky.

Dalším předmětem předloženého vynálezu jsou tedy léčiva, která obsahují jako účinnou látku alespoň jeden substituovaný derivát 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I a/nebo jeho enantiomery, diastereomery, base nebo soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami a popřípadě další účinné a/nebo pomocné látky. Vyloučené jsou sloučeniny obecného vzorce I'

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$ a R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a R^5 značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, $R^{6'}$ značí chlor, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, $R^{5'}$ a $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, R^4 , R^6 a $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí vodíkový atom, methylovou skupinu, nerozvětvenou propylovou skupinu, nerozvětvenou pentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochloridy,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí ethylovou skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid a odpovídající methyljodid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 značí atom chloru, R^1 , R^2 , R^4 a R^5 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou sku-

pinu, $R^{6'}$ značí atom chloru, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, $R^{6'}$ a $R^{5'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid a odpovídající methyljodid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 a $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom, R^3 značí fenylovou skupinu a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom, R^3 a R^0 značí společně skupinu $=CHR^{11}$ a zbytek R^{11} a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid a

ve kterém R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom, R^3 a R^0 značí společně skupinu $=N-OH$ a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid.

Předmětem předloženého vynálezu je dále použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I a/nebo jeho enantiomerů, diastereomerů, basí nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami pro výrobu léčiva pro ošetření bolestí, přičemž jsou vyloučeny sloučeniny obecného vzorce I'

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$ a R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, $R^{6'}$ značí chlor, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu =O , $R^{5'}$ a $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu =O , R^4 , R^6 a $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí vodíkový atom, methylovou skupinu, nerozvětvenou propylovou skupinu, nerozvětvenou pentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochloridy,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí ethylovou skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid a odpovídající methyljodid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 značí atom chloru, R^1 , R^2 , R^4 a R^5 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 značí atom chloru, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, $R^{6'}$ a $R^{5'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid a odpovídající methyljodid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 a $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom, R^3 značí fenylovou skupinu a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid a

ve kterém R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom, R^3 a R^0 značí společně skupinu $=CHR^{11}$ a zbytek R^{11} a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid.

Předmětem předloženého vynálezu je dále použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I a/nebo jeho enantiomerů, diastereomerů, basí nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami pro výrobu léčiva pro ošetření močové inkontinence, zánětů, alergií, depresí, zneužívání drog nebo alkoholu, gastritis, diarrhoe, kardiovaskulárních onemocnění, onemocnění dýchacích cest, kašle, duševních onemocnění nebo epilepsie.

Pro přípravu odpovídajících farmaceutických přípravků se použijí vedle alespoň jednoho substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I nosiče, plnidla, rozpouštědla, zředovací činidla, barviva a/nebo pojiva. Volba pomocných látek, jakož i jejich použitá množství, závisí na tom, zda se má léčivo aplikovat orálně, intravenosně, intraperitoneálně, intradermálně, intramuskulárně, intranasálně, buccálně nebo místně, například na infekce na kůži, sliznici a do očí. Pro orální aplikaci jsou vhodné přípravky ve formě tablet, dražé, kapslí, granulátů, kapek, šťáv a sirupů, pro parenterální, topickou a inhalativní aplikaci jsou vhodné roztoky, suspense, lehce rekonstituovatelné suché přípravky, jakož i spreje. Sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I v depotu, v rozpuštěné formě nebo v náplastech, popřípadě za přídavku prostředků podporujících penetraci kůží, jsou vhodné perkutání aplikační přípravky. Orálně nebo perkutáně aplikovatelné formy přípravků mohou uvolňovat sloučeniny obecného vzorce I podle předloženého vynálezu protrahovaně.

Množství účinné látky, aplikované u pacientů, kolísá v závislosti na hmotnosti pacienta, na aplikační formě, indikaci a tíži onemocnění. Obvykle se aplikuje 50 mg/kg až

500 mg/kg alespoň jednoho derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I .

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady slouží k bližšímu objasnění způsobu podle předloženého vynálezu, neomezují však nijak všeobecnou myšlenku vynálezu.

Výtěžky vyrobených sloučenin nejsou nijak optimalisovány.

Všechny teploty tání jsou nekorigované.

Pokud není uvedeno jinak, používá se petrolether s oblastí teploty varu 50 až 70 °C .

Jako stacionární fáze pro sloupcovou chromatografii se používá silikagel Kieselgel 60 (0,040 až 0,063 mm) firmy E. Merck, Darmstadt.

Zkoušky chromatografií na tenké vrstvě se provádějí za pomoci hotových destiček HPTLC , Kieselgel 60 F 254 , firmy E. Merck, Darmstadt.

Dělení racemátů se provádí na sloupci Chiracelu OD.

Poměry mísení pohyblivé fáze pro všechny chromatografické zkoušky jsou uváděné vždy jako objem/objem.

P ř í k l a d 1

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu

1. stupeň

1-(3-methoxy-fenyl)-3-fenyl-propan-1-ol

19,1 ml (0,14 mol) 2-fenylethylbromidu se rozpustí ve 100 ml diethyletheru a k suspensi se přidá 3,4 g (0,14 mol) hořčíku ve 300 ml diethyletheru. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 40 °C a potom se ochladí na teplotu 0 °C. Za chlazení ledem se přidá 20,4 g (0,15 mol) 3-methoxybenzaldehydu ve 100 ml diethyletheru a přes noc se míchá při teplotě 20 °C, načež se k reakčnímu roztoku při teplotě 0 °C přidá 150 ml 20% roztoku chloridu amonného. Reakční roztok se potom třikrát extrahuje vždy 200 ml diethyletheru, etherové extrakty se spojí a vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného. Rozpouštědlo se ve vakuu odstraní a po vysušení se získá 28,5 g (98 %) 1-(3-methoxy-fenyl)-3-fenyl-propan-1-olu ve formě šedé olejovité látky.

2. stupeň

1-(3-methoxy-fenyl)-3-fenyl-propan-1-on

K roztoku 34 g (0,14 mol) 1-(3-methoxy-fenyl)-3-fenyl-propan-1-olu v 500 ml diethyletheru se za chlazení ledem přidá 14,9 g (0,05 mol) dvojchromanu draselného ve směsi 50 ml vody a 10 ml koncentrované kyseliny sírové a míchá se přes noc při teplotě 20 °C. Vodná zelená fáze se oddělí a dvakrát se extrahuje vždy 100 ml diethyletheru. Spojené

etherové extrakty se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se potom ve vakuu odstraní. Získá se takto 28,0 g (83 %) 1-(3-methoxy-fenyl)-3-fenyl-propan-1-onu ve formě žluté olejovité látky, která se bez dalšího čištění nechá dále reagovat.

3. stupeň

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu

28 g (0,12 mol) 1-(3-methoxy-fenyl)-3-fenyl-propan-1-onu se rozpustí ve 200 ml acetonitrilu a pod dusíkovou atmosférou se smísí s 11,3 g (0,12 mol) iminiové soli z paraformaldehydu a dimethylamin-hydrochloridu, načež se reakční směs zahřívá po dobu jedné hodiny na teplotu 60 °C a potom se ochladí na teplotu 20 °C. Produkt se při míchání přes noc částečně vysráží. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odstraní a surový produkt se rozpustí ve vodě. Vodný roztok se smísí s hydrogenuhlíčanem sodným až do dosažení hodnoty pH 8 a třikrát se extrahuje diethyletherem. Etherové extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se oddestiluje. (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-on se rozpustí ve 100 ml methylethylketonu a smísí se s diethyletherovým roztokem HCl až do dosažení hodnoty pH 1. Získaná sraženina se odsaje, promyje se diethyletherem a ve vakuu se usuší. Získá se takto 33,0 g (83 %) hydrochloridu 2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 130 °C.

P ř í k l a d 2

Hydrochlorid (2RS)-1-(3-benzyloxy-fenyl)-2-dimethylamino-

methyl-3-fenyl-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 60,0 g (0,24 mol) 3-benzyloxy-benzaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 48,0 g (53 %) přes tři stupně hydrochloridu 1-(3-benzyloxy-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-3-fenyl-propan-1-onu s teplotou tání 147 °C.

P ř í k l a d 3

Hydrochlorid (3RS)-2-benzyl-1-(4-chlorfenyl)-3-dimethyl-amino-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 16,9 g (0,12 mol) 4-chlorbenzaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 12,0 g (47 %) hydrochloridu (3RS)-2-benzyl-1-(4-chlorfenyl)-3-dimethyl-amino-propan-1-onu s teplotou tání 164 °C .

P ř í k l a d 4

Hydrochlorid (2RS)-3-dimethylamino-2-(4-methoxy-benzyl)-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 2-fenylethylbromidu se použije 30,1 g (0,14 mol) 2-(4-methoxyfenyl)-ethylbromidu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 10,5 g (29 %) hydrochloridu (2RS)-3-dimethylamino-2-(4-methoxy-benzyl)-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 134 °C .

P ř í k l a d 5

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-trifluor-methyl-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 25,0 g (0,14 mol) 3-trifluormethyl-benzaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 21,1 g (41 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-trifluormethyl-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 104 °C.

P ř í k l a d 6

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá ve čtyřech stupních. První tři stupně se provádějí podle předpisu k příkladu 1 s identickými molaritými poměry. Čtvrtý reakční stupeň je štěpení methylesteru na sloučeninu hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propan-1-onu pomocí methioninu a kyseliny methansulfonové. K tomu se rozpustí 10,0 g (0,03 mol) methylesteru ve 3,2 ml (0,033 mol) kyseliny methansulfonové a zahřívá se po dobu 2 hodin na teplotu 75 °C se 4,5 g (0,6 mol) methioninu. Potom se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, míchá se přes noc, kyselina methansulfonová se ve vakuu odstraní a získaný zbytek se čistí pomocí sloupcové chromatografie s ethylalkoholem. Výtěžek činí 0,8 g (2,4 mmol, 8 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 169 °C.

P ř í k l a d 7

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-(3,5-dimethoxy-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 5,0 g (0,03 mol) 3,5-dimethoxy-benzaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 1,3 g (12 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-1-(3,5-dimethoxy-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu s teplotou tání 151 °C.

P ř í k l a d 8

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dimethoxy-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 12,5 g (0,075 mol) 2,5-dimethoxy-benzaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 4,3 g (15 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dimethoxy-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu s teplotou tání 149 °C.

P ř í k l a d 9

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-(2,3-dimethoxy-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 12,5 g (0,075 mol) 2,3-dimethoxy-benzaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 3,5 g

(14 %) hydrochloridu 2-benzyl-1-(2,3-dimethoxy-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu. Sloučenina je hygroskopická.

P ř í k l a d 10

Hydrochlorid (+)-(R)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1 s identickými molovými poměry. Potom se takto získaný racemát dělí chromatografií na sloupci Chiracelu OD za použití směsi ethylalkoholu, ethylesteru kyseliny octové a nasyceného vodného roztoku amoniaku v poměru 1/1/0,05 na enantiomery a získá se hydrochlorid (+)-(R)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu.

P ř í k l a d 11

Hydrochlorid (-)-(S)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1 s identickými molovými poměry. Potom se takto získaný racemát dělí chromatografií na sloupci Chiracelu OD za použití směsi ethylalkoholu, ethylesteru kyseliny octové a nasyceného vodného roztoku amoniaku v poměru 1/1/0,05 na enantiomery a získá se hydrochlorid (-)-(S)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu.

P ř í k l a d 12

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-(2,3-dichlor-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 10,0 g (0,056 mol) 2,3-dichlor-benzaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 0,17 g (1 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-1-(2,3-dichlor-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu s teplotou tání 114 °C.

P ř í k l a d 13

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dichlor-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 5,0 g (0,028 mol) 2,5-dichlor-benzaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 1,4 g (14 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-1-(2,4-dichlor-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu s teplotou tání 140 °C.

P ř í k l a d 14

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2,3,4-trimethoxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 10,0 g (0,05 mol) 2,3,4-trimethoxy-benzaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 6,2 g

(26 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2,3,4-trimethoxy-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 141 °C.

P ř í k l a d 15

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3,4,5-trimethoxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 10,0 g (0,05 mol) 3,4,5-trimethoxy-benzaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 14,5 g (60 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3,4,5-trimethoxy-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 125 °C .

P ř í k l a d 16

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dihydroxy-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 6. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 12,5 g (0,075 mol) 2,5-dimethoxy-benzaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace, Mannichova reakce a štěpení etheru vedly k celkovému výtěžku 0,6 g (2 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dihydroxy-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu s teplotou tání 177 °C.

P ř í k l a d 17

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2-methoxy-
-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 50,0 g (0,37 mol) 2-methoxybenzaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 4,7 g (3 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2-methoxy-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 159 °C.

P ř í k l a d 18

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-naftalin-2-yl-
-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 10,0 g (0,064 mol) naftalen-2-karbaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 3,7 g (15 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-naftalen-2-yl-propan-1-onu s teplotou tání 135,3 °C.

P ř í k l a d 19

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-fenanthren-3-
-yl-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 5,0 g (0,024 mol) fenanthren-2-karbaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 1,4 g

(14 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-fenanthren-3-yl-propan-1-onu s teplotou tání 138,7 °C.

P ř í k l a d 20

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2-hydroxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 6. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 2-methoxy-benzaldehyd. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace, Mannichova reakce a štěpení etheru vedly k celkovému výtěžku 2,0 g (2 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2-hydroxy-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 123 °C.

P ř í k l a d 21

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2-fluor-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 25,0 g (0,2 mol) 2-fluor-benzaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 0,37 g (1 %) hydrochloridu 2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2-fluor-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 127 °C.

P ř í k l a d 22

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methyl-sulfanyl-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Jako

edukty se použije 5,0 g (0,025 mol) 3-bromthioanisolu a 6,7 g (0,025 mol) 3-fenylpropionaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 0,4 g (6 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methylsulfanyl-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 118 °C.

P ř í k l a d 23

Hydrochlorid (2RS)-3-dimethylamino-2-(3-methyl-benzyl)-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 2-fenylbromidu se použije 5,2 g (0,026 mol) 1-(2-brom-ethyl)-3-methylbenzenu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 21 mg (0,3 %) hydrochloridu (2RS)-3-dimethylamino-2-(3-methyl-benzyl)-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 130,6 °C.

P ř í k l a d 24

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2-hydroxy-5-methoxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 8 s následujícím štěpením etheru podle příkladu 6 . Získá se takto 1,5 g (6 %) (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2-hydroxy-5-methoxy-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 90 °C.

P ř í k l a d 25

Hydrochlorid (2RS)-3-dimethylamino-2-(3-methoxy-benzyl)-1-

-(3-methoxyfenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 2-fenylbromidu se použije 15,3 g (0,07 mol) 1-(2-brom-ethyl)-3-methoxybenzenu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 2,3 g (5 %) hydrochloridu (2RS)-3-dimethylamino-2-(3-methoxybenzyl)-1-(3-methoxyfenyl)-propan-1-onu

P ř í k l a d 26

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

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 3,0 g (0,038 mol) 3-kyano-karbaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 1,3 g (10 %) hydrochloridu (2RS)-3-(2-benzyl-3-dimethylamino-propionyl)-benzonitrilu s teplotou tání 154 °C .

P ř í k l a d 27

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-bifenyl-3-yl-3-dimethylamino-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Při tom se používá 5,0 g (0,021 mol) 3-brombifenyly a 2,8 g (0,021 mol) 3-fenylpropionaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 0,7 g (8 %) hydrochloridu 2-benzyl-1-bifenyl-3-yl-3-dimethylamino-propan-1-onu s teplotou tání 162 °C .

P ř í k l a d 28

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(6-methoxy-naftalin-2-yl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 25,0 g (0,134 mol) 6-methoxy-naftalen-2-karbaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 4,3 g (8 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(6-methoxy-naftalin-2-yl)-propan-1-onu s teplotou tání 88 až 95 °C .

P ř í k l a d 29

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(6-hydroxy-naftalin-2-yl)-propan-1-onu

Reakce probíhá etherovým štěpením z hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(6-methoxy-naftalen-2-yl)-propan-1-onu z příkladu 28 podle příkladu 6 . Syntesa vedla k výtěžku 9,5 g (40 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(6-hydroxy-naftalin-2-yl)-propan-1-onu s teplotou tání 180 - 182 °C .

P ř í k l a d 30

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-bifenyl-2-yl-3-dimethylamino-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Při tom se používá 5,0 g (0,021 mol) 2-brombifenyly a 2,8 g (0,021 mol) 3-fenylpropionaldehydu. Reakční kroky Grignardova re-

akce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 2,8 g (35 %) Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-bifenyl-2-yl-3-dimethylamino-propan-1-onu s teplotou tání 134 - 134,8 °C.

P ř í k l a d 31

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-1-(2-chlor-4-fluor-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 5,0 g (0,03 mol) 2-chlor-4-fluor-benzaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 2,6 g (24 %) hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-1-(2-chlor-4-fluor-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu s teplotou tání 150,3 °C.

P ř í k l a d 32

Hydrochlorid (2RS)-(2-dimethylaminomethyl-1-[(1RS)-3-(1-hydroxy-3-fenyl-propyl)-fenyl]-3-fenyl-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 10,0 g (0,075 mol) benzen-1,3-dikarbaldehydu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 2,0 g (6 %) hydrochloridu (2RS)-(2-dimethylaminomethyl-1-[(1RS)-3-(1-hydroxy-3-fenyl-propyl)-fenyl]-3-fenyl-propan-1-onu s teplotou tání 135 °C.

P ř í k l a d 33

Hydrochlorid (+)-(R)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Potom se provádí etherové štěpení podle příkladu 6 a dělení racemátu pomocí sloupcové chromatografie za použití ethylalkoholu jako eluentu. Dosáhne se takto celkového výtěžku 20 mg (0,5 %) hydrochloridu (+)-(R)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propan-1-onu.

P ř í k l a d 34 .

Hydrochlorid (-)-(S)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Potom se provádí etherové štěpení podle příkladu 6 a dělení racemátu pomocí sloupcové chromatografie za použití ethylalkoholu jako eluentu. Dosáhne se takto celkového výtěžku 20 mg (0,5 %) hydrochloridu (-)-(R)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propan-1-onu.

P ř í k l a d 35

Hydrochlorid (2RS)-3-dimethylamino-2-(2-fluor-benzyl)-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 2-fenylbromidu se použije 5,0 g (0,025 mol) 1-(2-brom-ethyl)-2-fluor-benzenu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 0,6 g (7 %) hydrochloridu (2RS)-3-dimethylamino-2-(2-fluor-benzyl)-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 111 °C.

P ř í k l a d 36

Hydrochlorid (2RS)-3-dimethylamino-2-(3-fluor-benzyl)-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 2-fenylbromidu se použije 5,0 g (0,025 mol) 1-(2-brom-ethyl)-3-fluor-benzenu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 0,2 g (1 %) hydrochloridu (2RS)-3-dimethylamino-2-(3-fluorbenzyl)-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 141 °C .

P ř í k l a d 37

Hydrochlorid (2RS)-3-dimethylamino-2-(4-fluor-benzyl)-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu

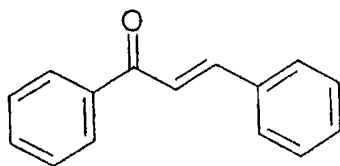
Syntesa probíhá podle předpisu pro příklad 1. Namísto 2-fenylbromidu se použije 5,0 g (0,025 mol) 1-(2-brom-ethyl)-4-fluor-benzenu. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedly k celkovému výtěžku 0,6 g (7 %) hydrochloridu (2RS)-3-dimethylamino-2-(4-fluorbenzyl)-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 138 °C .

P ř í k l a d 38

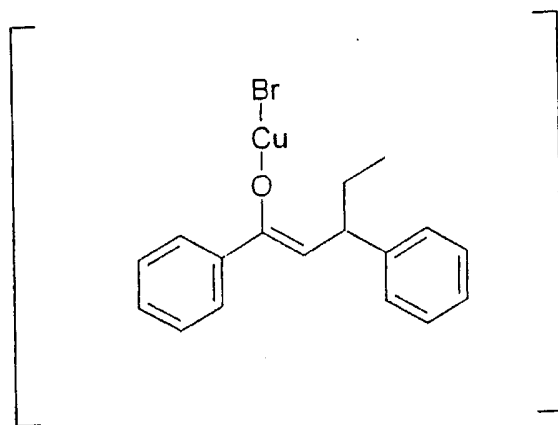
Hydrochlorid Z-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3-difenyl-pentan-1-onu

Syntesa sloučeniny neprobíhá podle předpisu pro příklad 1. Nejprve se provádí aldolová kondensace z benzaldehydu a acetofenonu v ekvimolárních množstvích na 1,3-dife-

nyl-propenon vzorce



Tato sloučenina se nejprve nechá zreagovat s ekvimolárním množstvím kuprátu ethylbromidu v 1,4-adici na odpovídající enolát. Organoměďnatá sloučenina se vyrobí in situ z Grignardovy sloučeniny, ethylbromidu a hořčíku transmatalisací s jodidem měďným.



Tento enolát se nechá in situ dále reagovat. K reakci se použije ekvimolární množství Eschenmoserovy soli, reakční směs se míchá přes noc při teplotě 20 °C a potom se zpracuje ve vodném mediu. Vodná fáze se zalkalísuje a produkt se extrahuje diethyletherem. Hydrochlorid Z-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3-difenyl-pentan-1-onu se potom vysráží přidávkem trimethylsilylchloridu k volné basi v methylethylketonu.

Získá se takto 2,6 g (71 %) hydrochloridu Z-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3-difenyl-pentan-1-onu

s teplotou tání 177 °C . Výhradně se vytvoří Z-(erythro)-
-diastereomer.

P ř í k l a d 39

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-3-(3-
-methoxy-fenyl)-1,3-difenyl-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 38. Na-
místo ethylbromidu se jako komponenta kuprátové adice pou-
žije 3-bromanisol. Syntesa vedla k celkovému výtěžku 7,5 g
(48 %) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-
-3-(3-methoxy-fenyl)-1,3-difenyl-propan-1-onu s teplotou
tání 192 °C . Výhradně se vytvoří E-(threo)-diastereomer.

P ř í k l a d 40

Hydrochlorid (2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3,3-tris-
-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 38. Při
aldolové kondensaci se používá 3-methoxy-acetofenon a 3-
-methoxybenzaldehyd v ekvimolárním množství. Chalconderi-
vát se nechá reagovat s 3-bromanisolem v kuprátové adici,
načež se provádí reakce s Eschenmoserovou solí. Syntesa
vedla k celkovému výtěžku 0,3 g (2 %) hydrochloridu (2RS)-
-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3,3-tris-(3-methoxy-fenyl)-
-propan-1-onu s teplotou tání 165,1 °C .

P ř í k l a d 41

Hydrochlorid (2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3-bis-(3-
-methoxy-fenyl)-3-fenyl-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 38. Při aldolové kondensaci se používá 3-methoxy-acetofenon a 3-methoxybenzaldehyd v ekvimolárním množství. Chalconderivát se nechá reagovat s brombenzenem v kuprátové adici, načež se provádí reakce s Eschenmoserovou solí. Syntesa vedla k celkovému výtěžku přes tři stupně 4,5 g (17 %) hydrochloridu (2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3-bis-(3-methoxy-fenyl)-3-fenyl-propan-1-onu s teplotou tání 139,1 °C .

P ř í k l a d 42

Hydrochlorid (2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3-difenyl-3-p-tolyl-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 38. Chalconderivát se nechá reagovat se 4-bromtoluenem a nakonec se přidá Eschenmoserova sůl v ekvimolárním množství. Syntesa vedla k celkovému výtěžku 0,7 g (41 %) hydrochloridu (2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3-difenyl-3-p-tolyl-propan-1-onu.

P ř í k l a d 43

Hydrochlorid (Z)-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-fenyl)-3,4-difenyl-butan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 38. Při aldolové kondensaci se používá 3-methoxy-acetofenon a benzaldehyd v ekvimolárním množství. Chalconderivát se nechá reagovat s benzylbromidem. Syntesa vedla k celkovému výtěžku 0,8 g (33 %) hydrochloridu (Z)-(2RS)-(3RS)-2-dimet-

hylaminomethyl-1-(3-methoxy-fenyl)-3,4-difenyl-butan-1-onu s teplotou tání 81,5 °C . Výhradně se vytvoří Z-(erythro)-diastereomer.

P ř í k l a d 44

Hydrochlorid (2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3,6-trifenyl-hexan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 38. Chalconderivát se nechá reagovat s 1-brom-3-fenyl-propanem, načež se přidá Eschenmoserova sůl v ekvimolárním množství. Syntesa vedla k celkovému výtěžku 0,9 g (44 %) hydrochloridu (2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3,6-trifenyl-hexan-1-onu.

P ř í k l a d 45

Hydrochlorid (2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-fenyl)-3-fenyl-pentan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 38. Při aldolové kondensaci se používá 3-methoxy-acetofenon a benzaldehyd v ekvimolárním množství. Chalconderivát se nechá reagovat s ethylbromidem při kuprátové adici a potom se provádí reakce s Eschenmoserovou solí. Syntesa vedla k celkovému výtěžku 0,8 g (7 %) hydrochloridu (2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-fenyl)-3-fenyl-pentan-1-onu s teplotou tání 89,5 °C .

P ř í k l a d 46

Hydrochlorid (2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-3,3-bis-(3-

-methoxy-fenyl)-1-naftalin-2-yl-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 38. Při aldolové kondensaci se používá 1-naftalen-2-yl-ethanon a 3-methoxybenzaldehyd v ekvimolárním množství. Chalconderivát se nechá reagovat s bromanisolem při kuprátové adici a potom se provádí reakce s Eschermoserovou solí. Syntesa vedla k celkovému výtěžku 10,3 g (65 %) hydrochloridu (2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-3,3-bis-(3-methoxy-fenyl)-1-naftalen-2-yl-propan-1-onu s teplotou tání 192,8 °C .

P ř í k l a d 47

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-fenyl)-butan-2-olu

Syntesa se až do třetího stupně provádí podle předpisu k příkladu 1 , načež se provede reakce 10,0 g (0,03 mol) 2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu s 10 g (0,069 mol) methylmagnesiumjodidu na E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-fenyl)-butan-2-ol. Grignardovo činidlo se vyrobí z methyljodidu a hořčíku ve 200 ml diethyletheru, ochladí se na teplotu 0 °C a v průběhu 30 minut se přikape keton 2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-on, rozpuštěný ve 200 ml diethyletheru. Potom se míchá přes noc při teplotě 20 °C , přebytečné Grignardovo činidlo se rozloží 20% roztokem chloridu amonného a extrahuje se 900 ml diethyletheru. Rozpouštědo se potom oddestiluje, získaný zbytek se rozpustí v methylethylketonu a smísí se s přebytkem trimethylsilylchloridu. Při přidávku diethyletheru se vytvoří bílá sraženina, tato se odsaje, promyje se diethyletherem a usuší se. Syntesa vedla k celkovému výtěžku 8,4 g (80 %) hydro-

chloridu E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-fenyl)-butan-2-olu s teplotou tání 186 °C .

P ř í k l a d 48

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-1-dimethylamino-3-(3-methoxy-fenyl)-pentan-3-olu

Syntesa se až do třetího stupně provádí podle předpisu k příkladu 1 , načež se provede reakce 2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu s ethylmagnesiumbromidem. Grignardovo činidlo se v tomto příkladě vyrobí z 1,2 g (11 mmol) ethylbromidu a 0,27 g (11 mmol) hořčíku v 50 ml diethyletheru, ochladí se na teplotu 0 °C a nechá se reagovat se 2,5 g (7,5 mmol) 2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu. Syntesa vedla k celkovému výtěžku 1,87 g (71 %) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-1-dimethylamino-3-(3-methoxy-fenyl)-pentan-3-olu s teplotou tání 186,0 °C .

P ř í k l a d 49

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-fenyl)-1-fenyl-butan-2-olu

Syntesa se až do třetího stupně provádí podle předpisu k příkladu 1 , načež se provede reakce 2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu s benzylmagnesiumbromidem. Grignardovo činidlo se v tomto příkladě vyrobí z 1,5 g (8,75 mmol) benzylbromidu a 0,21 g (8,75 mmol) hořčíku v 50 ml diethyletheru, ochladí se na teplotu 0 °C a nechá se reagovat se 2,5 g (7,5 mmol) 2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu. Syntesa vedla

k celkovému výtěžku 0,94 g (29 %) hydrochloridu E-(2RS)-
-(3RS)-3-benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-fenyl)-1-fe-
nyl-butan-2-olu s teplotou tání 208,7 °C.

P ř í k l a d 50

Hydrochlorid Z-(1RS)-(2RS)-2-benzyl-1-(4-chlor-fenyl)-3-
-dimethyl-amino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-olu

Syntesa se až do třetího stupně provádí podle předpisu
k příkladu 3 , načež se provede reakce sloučeniny (3RS)-2-
-benzyl-1-(4-chlorfenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu s
anisolmagnesiumbromidem. Grignardovo činidlo se v tomto
příkladě vyrobí ze 3,7 g (20 mmol) m-bromanisolu a 0,5 g
(20 mmol) hořčíku v 5 ml tetrahydrofuranu, ochladí se na
teplotu 0 °C a nechá se reagovat se 5 g (15 mmol)
2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu
v 10 ml tetrahydrofuranu. Syntesa vedla k celkovému výtěžku
2,5 g (41 %) Hydrochlorid Z-(1RS)-(2RS)-2-benzyl-1-(4-
-chlor-fenyl)-3-dimethyl-amino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-
-1-olu s teplotou tání 145 °C .

P ř í k l a d 51

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-(4-chlor-fenyl)-1-
-dimethyl-amino-pentan-3-olu

Syntesa se až do třetího stupně provádí podle předpisu
k příkladu 3 , načež se provede reakce sloučeniny (3RS)-2-
-benzyl-1-(4-chlorfenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu s
ethylmagnesiumbromidem. Grignardovo činidlo se v tomto
příkladě vyrobí z 1,5 g (20 mmol) ethylbromidu a 0,5 g (20
mmol) hořčíku v 10 ml diethyletheru, ochladí se na teplotu

0 °C a nechá se reagovat s 5 g (15 mmol) (3RS)-2-benzyl-1-(4-chlorfenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu v 10 ml diethyletheru. Syntesa vedla k celkovému výtěžku 3,5 g (53 %) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-(4-chlor-fenyl)-1-dimethylamino-pentan-3-olu s teplotou tání 237 °C .

P ř í k l a d 52

Hydrochlorid E-(2RS)-(4RS)-3-benzyl-2-(3-benzyloxy-fenyl)-4-dimethyl-amino-butan-2-olu

Syntesa se až do třetího stupně provádí podle předpisu k příkladu 2 , načež se provede reakce sloučeniny 1-(3-benzyloxy-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-3-fenyl-propan-1-onu s methylmagnesiumbromidem. Grignardovo činidlo se v tomto příkladě vyrobí ze 3,2 g (22,5 mmol) methyljodidu a 0,45 g (20 mmol) hořčíku v 50 ml diethyletheru, ochladí se na teplotu 0 °C a nechá se reagovat s 5 g (12,2 mmol) 1-(3-benzyloxy-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-3-fenyl-propan-1-onu ve 100 ml diethyletheru. Syntesa vedla k celkovému výtěžku 4,2 g (81 %) produktu s teplotou tání 215 °C .

P ř í k l a d 53

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-(3-benzyloxy-fenyl)-1-dimethyl-amino-pentan-3-olu

Syntesa se až do třetího stupně provádí podle předpisu k příkladu 2 , načež se provede reakce sloučeniny 1-(3-benzyloxy-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-3-fenyl-propan-1-onu s ethylmagnesiumbromidem. Grignardovo činidlo se v tomto příkladě vyrobí z 1,5 g (14,0 mmol) ethylbromidu v 50 ml diethyletheru s 0,27 g (11,0 mmol) hořčíku. Syntesa vedla k celkovému výtěžku 1,8 g (60 %) hydrochloridu E-(2RS)-

-(3RS)-2-benzyl-3-(3-benzyloxy-fenyl)-1-dimethyl-amino-pentan-3-olu s teplotou tání 233 °C.

P ř í k l a d 54

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-fenyl)-1-fenyl-hex-5-en-3-olu

Syntesa se provádí podle předpisu pro příklad 47. Grignardovo činidlo se vyrobí ze 2,3 g (19,0 mmol) allyl-bromidu v 50 ml diethyletheru s 0,41 g (18,0 mmol) hořčíku a nechá se reagovat s 5 g (15,0 mmol) 2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu při teplotě 0 °C. Celkový výtěžek syntesy činí 0,6 g (9 %) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-fenyl)-1-fenyl-hex-5-en-3-olu s teplotou tání 140 - 145 °C.

P ř í k l a d 55

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1,1-bis-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-olu

Syntesa se provádí podle předpisu pro příklad 47. Grignardovo činidlo se vyrobí ze 6,2 g (34 mmol) 3-bromanisolu ve 100 ml tetrahydrofuranu s 0,5 g (20 mmol) hořčíku a nechá se reagovat s 5 g (15,0 mmol) 2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu při teplotě 0 °C. Celkový výtěžek syntesy činí 4,6 g (71 %) hydrochloridu E-(1RS)-(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1,1-bis-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-olu s teplotou tání 177 - 179 °C .

P ř í k l a d 56

(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimethylamino-1,1,1-trifluor-2-(3-methoxy-fenyl)-butan-2-ol

Syntesa se až do třetího stupně provádí podle předpisu k příkladu 1 . Při teplotě - 10 °C se ve 25 ml tetrahydrofuranu smísí 2,0 g 2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu s 0,97 g (6,8 mmol) trifluormethyl-trimethylsilanu a reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny. Potom se roztok zahřeje na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Zpracování se provádí podle předpisu pro příklad 1. Celkový výtěžek syntesy činí 1,2 g (3 mmol, 44 %) (2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimethylamino-1,1,1-trifluor-2-(3-methoxy-fenyl)-butan-2-olu ve formě volné base.

P ř í k l a d 57

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

Syntesa se až do třetího stupně provádí podle předpisu k příkladu 1 a potom se 2,2 g (5,8 mmol) 2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-benzyloxy-fenyl)-propan-1-onu hydrogenuje za přítomnosti 0,2 g Pd/C (10%) vodíkem za tlaku 0,1 MPa v ethylalkoholu po dobu 24 hodin. Potom se katalyzátor odfiltruje a rozpouštědlo se ve vakuu odpaří. Isoluje se takto po srážení s chlorovodíkem 0,9 g (30 %) hydrochloridu E-(1RS)-(2RS)-3-(2-benzyl-3-dimethylamino-1-hydroxy-propyl)-fenolu s teplotou tání 108 °C .

P ř í k l a d 58

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

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 52 s následujícím etherovým štěpením vodíkem podle příkladu 57. Získá se takto 1,2 g (44 %) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimethylamino-1-hydroxy-1-methyl-propyl)-fenolu s teplotou tání 196 °C .

P ř í k l a d 59

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

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 53 s následujícím etherovým štěpením vodíkem podle příkladu 57. Získá se takto 1,2 g (44 %) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimethylamino-1-hydroxy-1-ethyl-propyl)-fenolu s teplotou tání 158,7 °C .

P ř í k l a d 60

Hydrochlorid (E)-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-2-(4-chlor-fenyl)-4-dimethylamino-1-fenyl-butan-2-olu

Syntesa se provádí až do třetího kroku podle předpisu k příkladu 3 . 2,6 g hydrochloridu (3RS)-2-benzyl-1-(4-chlorfenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu se dá při teplotě 10 °C k roztoku 0,5 g (0,02 mol) hořčíku a 2,3 ml (0,02 mmol) benzylchloridu ve 40 ml diethyletheru. Potom se roztok zahřeje na teplotu místnosti a přes noc se míchá. Zpracování se provádí podle předpisu k příkladu 1 . Získá se

takto 0,52 g (12 %) hydrochloridu (E)-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-2-(4-chlor-fenyl)-4-dimethylamino-1-fenyl-butan-2-olu s teplotou tání 226,8 °C .

P ř í k l a d 61

Hydrochlorid (Z)-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-2-(4-chlor-fenyl)-4-dimethylamino-1-fenyl-butan-2-olu

Syntesa se provádí až do třetího kroku podle předpisu k příkladu 3 . 2,6 g hydrochloridu (3RS)-2-benzyl-1-(4-chlorfenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu se dá při teplotě 10 °C k roztoku 0,5 g (0,02 mol) hořčíku a 2,3 ml (0,02 mmol) benzylchloridu ve 40 ml diethyletheru. Potom se roztok zahřeje na teplotu místnosti a přes noc se míchá. Zpracování se provádí podle předpisu k příkladu 1 . Získá se takto 0,2 g (5 %) hydrochloridu (Z)-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-2-(4-chlorfenyl)-4-dimethylamino-1-fenyl-butan-2-olu s teplotou tání 266,1 °C .

P ř í k l a d 62

Hydrochlorid (2RS)-3-[1-(1-benzyl-2-dimethylamino-ethyl)-vinyl]-fenolu

Syntesa se provádí až do čtvrtého kroku podle předpisu k příkladu 47 . Potom se míchá 0,5 g (1,6 mmol) E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-fenyl)-butan-2-olu s 15 ml 33% roztoku bromovodíku v ledové kyselině octové při teplotě 20 °C po dobu 3 dnů. Dále se rozpouštědlo a přebytečný bromovodík ve vakuu oddestiluje a získaný zbytek se vyjme do 25 ml ethylmethylketonu a zahřívá se po dobu 6,5 hodin na teplotu 70 °C . Potom se rozpouštědlo

ve vakuu odstraní, získaný zbytek se vyjme do methylethylketonu a volná base se vysráží jako hydrochlorid trimethylsilylchloridem. Získá se takto 0,19 g (38 %) hydrochloridu (2RS)-3-[1-(1-benzyl-2-dimethylamino-ethyl)-vinyl]-fenolu.

P ř í k l a d 63

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

Syntesa se provádí až do čtvrtého kroku podle předpisu k příkladu 48 . Potom se míchá 1,0 g (2,75 mmol) E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-1-dimethylamino-3-(3-methoxy-fenyl)-pentan-3-olu jako hydrochlorid s 10 ml 33% roztoku bromovodíku v ledové kyselině octové po dobu 24 hodin při teplotě 20 °C. Dále se rozpouštědlo a přebytečný bromovodík ve vakuu oddestiluje a získaný zbytek se vyjme do 25 ml ethylmethylketonu a zahřívá se po dobu 2 hodin na teplotu 70 °C . Potom se rozpouštědlo ve vakuu odstraní, získaný zbytek se vyjme do methylethylketonu a volná base se vysráží jako hydrochlorid trimethylsilylchloridem. Získá se takto 0,09 g (10 %) hydrochloridu Z/E-(2RS)-3-[1-(1-benzyl-2-dimethylamino-ethyl)-propenyl]-fenolu.

P ř í k l a d 64

Hydrochlorid E-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-methoxy-fenyl)-pent-3-enyl]-dimethyl-aminu

Syntesa se provádí až do čtvrtého kroku podle předpisu k příkladu 48 . Potom se míchá 5,2 g (14,3 mmol) hydrochloridu E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-1-dimethylamino-3-(3-methoxy-fenyl)-pentan-3-olu se 7,5 ml thionylchloridu po dobu 5 ho-

din při teplotě 20 °C. Přebytečný thionylchlorid se ve vakuu oddestiluje a získaný zbytek se vyjme do 75 ml diethyletheru. Vytvořená sraženina se promyje diethyletherem. Výtěžek činí 4,3 g (78 %). 3,6 g (9,4 mmol) vzniklého chloridu se hydrogenuje vodíkem za přítomnosti 0,36 g 10% Pd/C za tlaku 0,2 MPa. Po odfiltrování katalyzátoru se substance vysráží jako hydrochlorid.

Jako reakční směs se získají oba stereoisomery Z a E vzhledem ke dvojně vazbě. Mohou se rozdělit pomocí sloupcové chromatografie (pohyblivá fáze ethylester kyseliny octové). Získá se takto 0,79 g (24 %) hydrochloridu E-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-methoxy-fenyl)-pent-3-enyl]-dimethyl-aminu.

P ř í k l a d 65

Hydrochlorid Z-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-methoxy-fenyl)-pent-3-enyl]-dimethyl-aminu

Syntesa se provádí až do čtvrtého kroku podle předpisu k příkladu 64 . Z-isomer se frakcionuje, zatímco E-isomer se vysráží. Získá se takto 0,4 g (1,1 mmol, 4 %) hydrochloridu Z-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-methoxy-fenyl)-pent-3-enyl]-dimethyl-aminu s teplotou tání 165 °C .

P ř í k l a d 66

Hydrochlorid (Z/E)-(2RS)-(3RS)-[2-benzyl-3-(3-methoxy-fenyl)-pentyl]-dimethylaminu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 64 pro výchozí produkt hydrogenace. Z 10 g (24 mmol) hydrochloridu Z-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-methoxy-fenyl)-pent-3-enyl]-dimet-

hyl-aminu se získá po hydrogenaci za přítomnosti 1,0 g 10% Pd/C a za tlaku vodíku 0,2 MPa 3,3 g směsi isomerů. Výtěžek činí 36 % , teplota tání je 141,8 °C .

P ř í k l a d 67

Hydrochlorid E-(2RS)-(3RS)-[2-benzyl-3-(3-methoxy-fenyl)-penty]-dimethyl-aminu

Syntesa se provádí až do čtvrtého kroku podle předpisu k příkladu 66 . Hydrochlorid (E)-(2RS)-(3RS)-[2-benzyl-3-(3-methoxy-fenyl)-penty]-dimethylaminu s teplotou tání 125 °C se izoluje ze směsi isomerů dělením pomocí sloupcové chromatografie za použití směsi ethylalkoholu a ethylesteru kyseliny octové 4 : 1 .

P ř í k l a d 68

Hydrochlorid (2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimethylamino-1-ethyl-propyl)-fenolu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 66 . Potom se provádí štěpení methyletheru dibutylaluminiumhydridem (DIBAH). Při tom se 2,8 g (8,0 mmol) hydrochloridu (2RS)-(3RS)-[2-benzyl-3-(3-methoxy-fenyl)-penty]-dimethylaminu nejprve převede na volnou basi a potom se ve 20 ml toluenu smísí se 25 ml DIBAIH , zahřívá se po dobu 3 hodin na teplotu 110 °C a míchá se přes noc při teplotě 20 °C. Po zpracování (přídavek ethylalkoholu, vody a ethylesteru kyseliny octové) se organická fáze zahustí a získaný zbytek se vyjme do methylethylketonu. Po přidavku trimethylsilylchloridu až do kyselé reakce se získá 1,3 g (48 %) hydrochloridu (2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimethylamino-1-ethyl-

-propyl)-fenolu s teplotou tání 166 - 173 °C.

P ř í k l a d 69

Hydrochlorid (1RS)-(2RS)-2-benzyl-1-(3-methoxy-fenyl)-N,N-dimethyl-propan-1,3-diaminu

Syntesa se provádí až do třetího kroku podle předpisu k příkladu 1 . Hydrochlorid 2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu se potom s hydrochloridem hydroxylaminu nechá zreagovat na odpovídající oxid. K tomu se 5 g (0,015 mol) 2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu se 2,1 g (0,03 mol) hydrochloridu hydroxylaminu rozpustí v 15 ml vody a 20 ml ethylalkoholu. Reakční doba činí 5 minut, výtěžek oximu je 1,7 g (33 %).

Tato sloučenina se usuší a hydrogenuje se v ethylalkoholu vodíkem za tlaku 0,1 MPa za přítomnosti 1,0 g Pd/C po dobu 48 hodin. Získá se takto 1,1 g (50 %) hydrochloridu (1RS)-(2RS)-2-benzyl-1-(3-methoxyfenyl)-N,N-dimethyl-propan-1,3-diaminu. Rozklad začíná při teplotě 133 °C.

P ř í k l a d 70

Hydrochlorid (2RS)-2-dimethylamino-2-(3-fluor-benzyl)-1-(3-hydroxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 36, načež se provádí etherové štěpení podle předpisu k příkladu 68. Získá se takto 107 mg (0,5 %) hydrochloridu (2RS)-2-dimethylamino-2-(3-fluor-benzyl)-1-(3-hydroxy-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 153,9 °C .

P ř í k l a d 71

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(4-methoxy-2,3-dimethyl-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 4-methoxy-2,3-dimethyl-benzaldehyd. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedou k 6,0 g hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(4-methoxy-2,3-dimethyl-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 154,9 °C .

P ř í k l a d 72

Hydrochlorid (2RS)-2-(3-chlor-benzyl)-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 1. Namísto 2-fenylethylbromidu se použije 1-(2-bromethyl)-3-chlor-benzen. Reakční kroky Grignardova reakce, oxidace a Mannichova reakce vedou ke 22 mg hydrochloridu (2RS)-2-(3-chlor-benzyl)-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 148,7 °C .

P ř í k l a d 73

Hydrochlorid (2RS)-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-2-(3-methyl-benzyl)-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 1. Namísto 2-fenylethylbromidu se použije 1-(2-bromethyl)-3-methyl-benzen. Reakce vede ke 21 mg hydrochloridu (2RS)-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-2-(3-methyl-benzyl)-

-propan-1-onu s teplotou tání 130,6 °C .

P ř í k l a d 74

Hydrochlorid (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2,4,6-trimethyl-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 2,4,6-trimethylbenzaldehyd. získá se takto 4,7 g hydrochloridu (2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2,4,6-trimethyl-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 165-167 °C .

P ř í k l a d 75

Hydrochlorid (S)-(-)-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-2-(3-fluor-benzyl)-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 36. Potom se provádí HPLC-dělení racemátu na oba enantiomery. Jako stacionární fáze se použije sloupec Chirapak AD (10 µm) a jako eluent směs hexan : isopropanol : diethylamin = 990 : 10 : 1 . Získá se takto 22 mg produktu s hodnotou otáčivosti -37,45 °. Teplota tání činí 154 - 156 °C .

P ř í k l a d 76

Hydrochlorid (R)-(+)-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-2-(3-fluor-benzyl)-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 36. Potom se provádí HPLC-dělení racemátu na oba enantiomery. Jako stacionární fáze se použije sloupec Chirapak AD (10

μm) a jako eluent směs hexan : isopropanol : diethylamin = 990 : 10 : 1 . Získá se takto 18 mg produktu s hodnotou otáčivosti +37,03 °. Teplota tání činí 154 - 156 °C .

P ř í k l a d 77

Hydrochlorid (RS)-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-2-(3-methyl-benzyl)-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 73. Potom se získaná sloučenina nechá reagovat v kyselině methansulfonové s methioninem na 3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-2-(3-methyl-benzyl)-propan-1-on s výtěžkem 0,7 g. Teplota tání činí 147 °C .

P ř í k l a d 78

Hydrochlorid (RS)-2-benzyl-1-(2,4-dichlor-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se použije 2,4-dichlorbenzaldehyd. Výtěžek činí 2,0 g produktu s teplotou tání 122 °C.

P ř í k l a d 79

Hydrochlorid (RS)-3-dimethylamino-2-(4-fluor-benzyl)-1-(3-hydroxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 1. Potom se získaná sloučenina nechá reagovat v kyselině methansulfonové s methioninem na hydrochlorid (RS)-3-dimethylamino-2-(4-fluor-benzyl)-1-(3-hydroxy-fenyl)-propan-1-onu s tep-

lotou tání 179 - 182 °C při výtěžku 2,1 g .

P ř í k l a d 80

Hydrochlorid (RS)-1-(3-methoxyfenyl)-2-methylaminomethyl-3-m-tolyl-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 73. Namísto hydrochloridu dimethylaminu se ve třetím stupni použije hydrochlorid methylaminu. Získá se takto 0,2 g hydrochloridu (RS)-1-(3-methoxyfenyl)-2-methylaminomethyl-3-m-tolyl-propan-1-onu s teplotou tání 118 - 120 °C .

P ř í k l a d 81

Hydrochlorid (RS)-2-(3-chlorbenzyl)-3-dimethylamino-1-(3-hydroxyfenyl)-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 72. Sloučenina se potom štěpí pomocí methioninu v kyselině methansulfonové na hydrochlorid (RS)-2-(3-chlorbenzyl)-3-dimethylamino-1-(3-hydroxyfenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 189 °C . Výtěžek činí 0,75 g .

P ř í k l a d 82

Hydrochlorid (RS)-3-(3,4-difluor-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 1. Namísto 2-fenylethylbromidu se použije 4-(2-bromethyl)-3,4-difluor-benzen. Reakce vede k 0,2 g hydrochloridu (RS)-3-(3,4-difluor-fenyl)-2-dimethyl-aminomethyl-1-(3-methoxy-

-fenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 128 °C .

P ř í k l a d 83

Hydrochlorid (RS)-3-(3-fluor-fenyl)-1-(3-methoxyfenyl)-2-methylaminomethyl-1-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 36. Namísto hydrochloridu dimethylaminu se ve 3. stupni použije hydrochlorid methylaminu. Získá se takto 0,5 g hydrochloridu (RS)-3-(3-fluor-fenyl)-1-(3-methoxyfenyl)-2-methylaminomethyl-1-propan-1-onu s teplotou tání 115 - 117 °C .

P ř í k l a d 84

Hydrochlorid (RS)-3-(3-fluor-fenyl)-1-(3-hydroxyfenyl)-2-methylaminomethyl-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 83. Potom se provádí etherové štěpení pomocí methioninu v kyselině methansulfonové. Získá se takto 0,6 g hydrochloridu (RS)-3-(3-fluor-fenyl)-1-(3-hydroxyfenyl)-2-methylaminomethyl-propan-1-onu s teplotou tání 81 - 85 °C .

P ř í k l a d 85

Hydrochlorid (RS)-1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-dimethylaminomethyl-3-fenyl-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se v Grignardově reakci použije 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-karbaldehyd. Získá se takto 1,0 g hydrochloridu (RS)-1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-

-6-yl)-2-dimethylaminomethyl-3-fenyl-propan-1-onu s teplotou tání 157 °C .

P ř í k l a d 86

Hydrochlorid (RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-fenoxy-fenyl)-3-fenyl-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 1. Namísto 3-methoxybenzaldehydu se v Grignardově reakci použije 3-fenoxybenzaldehyd. Získá se takto 0,2 g hydrochloridu (RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-fenoxy-fenyl)-3-fenyl-propan-1-onu s teplotou tání 135 °C .

P ř í k l a d 87

Hydrochlorid (RS)-3-(3,4-difluor-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxy-fenyl)-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 82. Methylether se štěpí pomocí methioninu v kyselině methansulfonové na fenol. Získá se takto hydrochlorid (RS)-3-(3,4-difluor-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxy-fenyl)-propan-1-onu ve formě hnědé olejovité kapaliny.

P ř í k l a d 88

Hydrochlorid (RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyfenyl)-3-(3-trifluormethylfenyl)-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 1. Namísto 2-fenylethylbromidu se v Grignardově reakci použije 1-(2-bromethyl)-3-trifluormethyl-benzen. Reakce vede k

0,3 g hydrochloridu (RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyfenyl)-3-(3-trifluormethylfenyl)-propan-1-onu s teplotou tání 138 - 146 °C .

P ř í k l a d 89

Hydrochlorid (RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyfenyl)-3-(3-trifluormethylfenyl)-propan-1-onu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 88. Potom se provádí etherové štěpení pomocí methioninu v kyselině methansulfonové. Získá se takto 0,4 g hydrochloridu (RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyfenyl)-3-(3-trifluormethylfenyl)-propan-1-onu.

P ř í k l a d 90

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 88. Namísto benzylmagnesiumbromidu se použije 4-chlorbenzylmagnesiumchlorid. Při tom se rozpustí 4,87 g (30 mmol) ve 20 ml tetrahydrofuranu a smísí se s 0,74 g (30 mmol) hořčíku. Hotové Grignardovo činidlo se nechá reagovat se 7,5 g (25 mmol) 2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxyfenyl)-propan-1-onu při teplotě 0 °C . Získá se takto 9,5 g (89 %) hydrochloridu Z/E-(2RS) (3RS)-1-(4-chlorfenyl)-3-dimethylaminomethyl-2-(3-methoxyfenyl)-4-fenyl-butan-2-olu.

P ř í k l a d 91

Hydrochlorid Z/E-(2RS) (3RS)-1-(3-chlorfenyl)-3-dimethylaminomethyl-2-(3-methoxyfenyl)-4-fenyl-butan-2-olu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 49. Namísto benzylmagnesiumbromidu se použije 3-chlorbenzylmagne-

siumchlorid. Při tom se rozpustí 4,87 g (30 mmol) ve 20 ml tetrahydrofuranu a smísí se s 0,74 g (30 mmol) hořčíku. Hotové Grignardovo činidlo se nechá reagovat se 7,5 g (25 mmol) 2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu při teplotě 0 °C . Získá se takto 7,0 g (66 %) hydrochloridu Z/E-(2RS)(3RS)-1-(3-chlor-fenyl)-3-dimethylaminomethyl-2-(3-methoxyfenyl)-4-fenyl-butan-2-olu (po dělení pomocí sloupcové chromatografie).

P ř í k l a d 92

Hydrochlorid Z/E-(2RS) (3RS)-1-(2-chlor-fenyl)-3-dimethylaminomethyl-2-(3-methoxyfenyl)-4-fenyl-butan-2-olu

Syntesa se provádí podle předpisu k příkladu 49. Namísto benzylmagnesiumbromidu se použije 2-chlorbenzylmagnesiumchlorid. Při tom se rozpustí 4,87 g (30 mmol) ve 20 ml tetrahydrofuranu a smísí se s 0,74 g (30 mmol) hořčíku. Hotové Grignardovo činidlo se nechá reagovat se 7,5 g (25 mmol) 2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-onu při teplotě 0 °C . Získá se takto 7,6 g (72 %) hydrochloridu Z/E-(2RS) (3RS)-1-(2-chlor-fenyl)-3-dimethylaminomethyl-2-(3-methoxyfenyl)-4-fenyl-butan-2-olu.

Farmakologické zkoušky

Zkouška Writhingovým testem na myších

Analgetická účinnost sloučenin podle předloženého vynálezu se zkouší fenylchinonem indukovaným Writhing-testem na myších, modifikovaným podle I. C. Hendershota a J. Forsaitha, popsáným v J. Pharmacol. Exptl. Ther. 125, 237 až 240 (1959) . K tomu se použijí samci myši o hmotnosti

v rozmezí 25 až 30 g . Skupiny vždy po 10 zvířatech dostanou pro dávku substance 10 minut po intravenosním podání sloučeniny podle předloženého vynálezu pro myš 0,3 ml 0,02% vodného roztoku fenylchinonu (fenylbenzochinon, firma Sigma, Deisenhofen; výroba roztoku za přídavku 5 % ethyl, alkoholu a udržování ve vodní lázni při teplotě 45 °C) , aplikováno intraperitoneálně. Potom se zvířata umístí jednotlivě do pozorovacích klecí. Za pomoci tlačítkového počítadla se 5 až 20 minut po podání fenylchinonu zjišťuje počet bolestí indukovaných natahovacích pohybů (Whitingova reakce = protlačení těla s vyloučením vedlejších extrémů). Jako kontrola se používají zvířata, která dostanou pouze fyziologický roztok chloridu sodného s fenylchinonem.

Všechny substance se testují ve standardních dávkách 10 mg/kg. Procentuální inhibice (% inhibice) Whitingovy reakce substancí se vypočte podle následujícího vzorce :

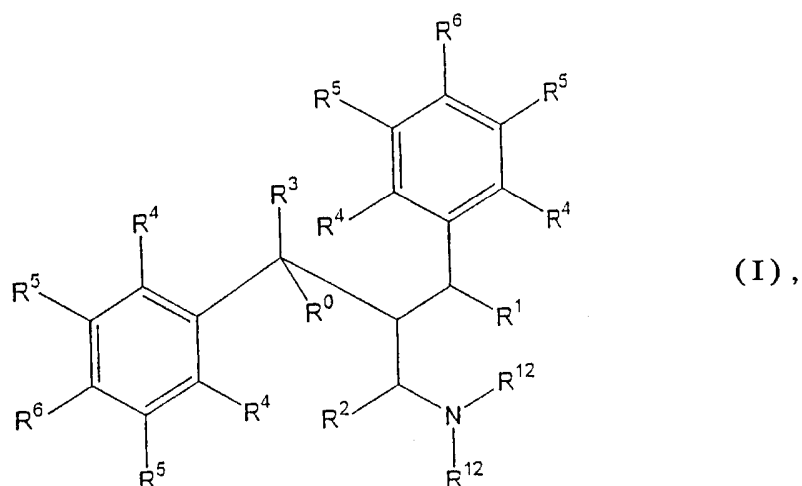
$$\% \text{ inhibice} = 100 - \frac{\text{Whitingova reakce ošetřených zvířat} \cdot 100}{\text{Whitingova reakce kontrolních zvířat}}$$

Všechny zkoumané sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazovaly středně silný až silný analgetický účinek. Získané výsledky jsou shrnuté v následující tabulce 1 .

ČESKÁ PRŮMYŠLOVÁ
VĚSTNÍK
1979-80 PŘÍLOHA 2, Stránka 2

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-phenyl-propanu obecného vzorce I



ve kterém

R^0 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo jednoduchou vazbu,

R^1 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek,

R^2 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek,

R³ značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, aminoskupinu, atom halogenu, skupinu OR⁷, OHR⁸ nebo CHR⁹, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, alkenylovou skupinu se 2 až 10 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek,

nebo společně s R⁰ skupinu =O, =CHR¹¹ nebo =N-OH,

R⁴ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, skupinu OR⁷ nebo SR⁷, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, skupinu PO(OR¹⁰)₃⁻, arylovou skupinu, heterocyklylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový nebo heterocyklylový zbytek,

R⁵ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, skupinu OR⁷ nebo SR⁷, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, skupinu PO(OR¹⁰)₃⁻, arylovou skupinu, heterocyklylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový nebo heterocyklylový zbytek,

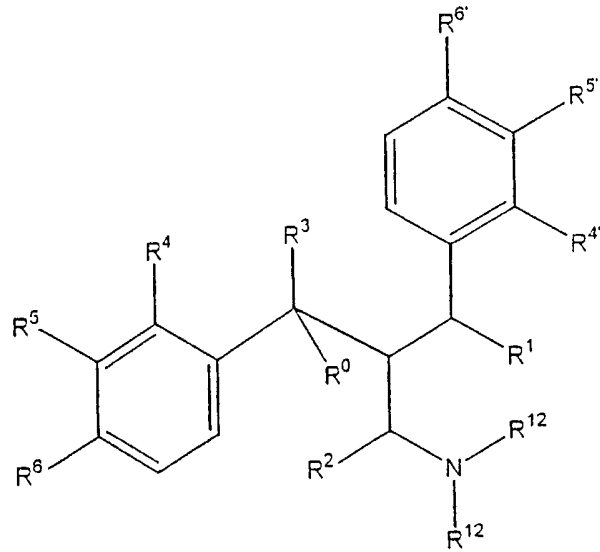
R⁶ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, skupinu OR⁷ nebo SR⁷, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, skupinu PO(OR¹⁰)₃⁻, arylovou skupinu, heterocyklylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový nebo heterocyklylo-

vý zbytek,

- R⁷ jsou stejné nebo různé a značí alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek,
- R⁸ značí alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek,
- R⁹ značí hydroxyskupinu, atom halogenu, skupinu OR¹⁰ nebo SR¹⁰ nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy,
- R¹⁰ značí alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 4 až 8 uhlíkovými atomy,
- R¹¹ značí alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy a
- R¹² jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 4 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek,

a/nebo jejich enantiomery, diastereomery, base nebo soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami,

s výjimkou sloučenin obecného vzorce I'



(I'),

ve kterém zbytky R⁰ až R⁶ a zbytky R^{4'} až R^{6'} značí vodíkový atom a zbytky R¹² značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající methyljodid,

ve kterém zbytky R⁰ a R³ značí společně skupinu =O a R¹, R², R⁴ až R⁶ a R^{4'} až R^{6'} značí vodíkový atom a zbytky R¹² značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém zbytky R⁰ a R³ značí společně skupinu =O , R⁶ značí skupinu OCH₃ , R¹, R², R⁴, R⁵ a R^{4'} až R^{6'} značí vodíkový atom a zbytky R¹² značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém zbytky R⁰ a R³ značí společně skupinu =O , R^{6'} značí skupinu OCH₃ , R¹, R², R⁴ až R⁶ a R^{4'} a R^{5'} značí vodíkový atom a zbytky R¹² značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém zbytky R⁰ a R³ značí společně skupinu =O , R^{6'} značí chlor, R¹, R², R⁴ až R⁶ a R^{4'} a R^{5'} značí vodíkový atom a zbytky R¹² značí methylovou skupinu,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, R^5 a R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a R^4' značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, R^4 , R^6 a R^6' značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^5 a R^4' a R^5' značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí vodíkový atom, methylovou skupinu, nerozvětvenou propylovou skupinu, nerozvětvenou pentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a R^4' až R^6' značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochloridy,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí ethylovou skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a R^4' až R^6' značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid a odpovídající methyljodid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 značí atom chloru, R^1 , R^2 , R^4 a R^5 , a R^4' až R^6' značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 značí atom chloru, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a R^4' a R^5' značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, $R^{6'}$ a $R^{5'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid a odpovídající methyljodid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 a $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom, R^3 značí fenylovou skupinu a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom, R^3 a R^0 značí společně skupinu $=CHR^{11}$ a zbytek R^{11} a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom, R^3 a R^0 značí společně skupinu =N-OH a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid a

ve kterém R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom, R^3 a R^0 značí společně skupinu =O a zbytky R^{12} značí ethylovou skupinu, jako hydrochlorid.

2. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle nároku 1 obecného vzorce I , ve kterém R^1 značí vodíkový atom a R^0 a R^2 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

3. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle nároku 1 obecného vzorce I , ve kterém R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a R^0 a R^2 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

4. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle nároku 1 obecného vzorce I , ve kterém R^1 značí přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek a R^0 a R^2 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

5. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 4 obecného vzorce I , ve kterém R^2 značí vodíkový atom a R^0 a R^3 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

6. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 4 obecného vzorce I , ve kterém R^2 značí alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a R^0 a R^3 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

7. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 4 obecného vzorce I , ve kterém R^2 značí přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek a R^0 a R^3 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.
8. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 7 obecného vzorce I , ve kterém R^3 značí vodíkový atom a R^0 a R^4 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.
9. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 7 obecného vzorce I , ve kterém R^3 značí atom fluoru nebo chloru a R^0 a R^4 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.
10. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 7 obecného vzorce I , ve kterém R^3 značí alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a R^0 a R^4 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.
11. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 7 obecného vzorce I , ve kterém R^3 značí alkenylovou skupinu se 2 až 3 uhlíkovými atomy a R^0 a R^4 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.
12. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 7 obecného vzorce I , ve kterém R^3 značí přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek a R^0 a R^4 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

13. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 7 obecného vzorce I , ve kterém R^3 značí společně s R^0 skupinu =O a R^4 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.
14. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 13 obecného vzorce I , ve kterém R^4 značí vodíkový atom a R^0 a R^5 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.
15. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 13 obecného vzorce I , ve kterém R^4 značí atom fluoru ebo chloru a R^0 a R^5 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.
16. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 13 obecného vzorce I , ve kterém R^4 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a R^0 a R^5 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.
17. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 13 obecného vzorce I , ve kterém R^4 značí přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázaný arylový nebo heterocyklylový zbytek a R^0 a R^5 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.
18. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 17 obecného vzorce I , ve kterém R^5 značí vodíkový atom a R^0 a R^6 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.
19. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 17 obecného vzor-

ce I , ve kterém R^5 značí atom fluoru nebo chloru a R^0 a R^6 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

20. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 17 obecného vzorce I , ve kterém R^5 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a R^0 a R^6 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

21. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 17 obecného vzorce I , ve kterém R^5 značí přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázaný arylový nebo heterocyklylový zbytek a R^0 a R^6 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

22. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 21 obecného vzorce I , ve kterém R^6 značí vodíkový atom a R^0 a R^7 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

23. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 21 obecného vzorce I , ve kterém R^6 značí atom fluoru nebo chloru a R^0 a R^7 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

24. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 21 obecného vzorce I , ve kterém R^6 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a R^0 a R^7 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

25. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 21 obecného vzorce I , ve kterém R^6 značí přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázaný arylový nebo heterocyklylový zbytek

a R^0 a R^7 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

26. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 25 obecného vzorce I, ve kterém R^7 značí alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a R^0 a R^8 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

27. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 25 obecného vzorce I, ve kterém R^7 značí přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek a R^0 a R^8 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

28. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 27 obecného vzorce I, ve kterém R^8 značí alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a R^0 a R^9 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

29. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 27 obecného vzorce I, ve kterém R^8 značí přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázaný arylový zbytek a R^0 a R^9 až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

30. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 29 obecného vzorce I, ve kterém R^9 značí atom fluoru nebo chloru a R^0 a R^{10} až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

31. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 29 obecného vzorce I, ve kterém R^9 značí alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a R^0 a R^{10} až R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

32. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 31 obecného vzorce I , ve kterém R^{10} značí alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a R^0 , R^{11} a R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam.

33. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 32 obecného vzorce I , ve kterém R^{11} značí alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a R^{12} má v nároku 1 uvedený význam.

34. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle jednoho nebo více z nároků 1 až 33 obecného vzorce I , ve kterém R^{12} značí alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy.

35. Substituované deriváty 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle nároku 1 obecného vzorce I , kterými jsou

(E)-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxyfenyl)-butan-2-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-3-[1-(1-benzyl-2-dimethylamino-ethyl)-vinyl]-fenol nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-1-(3-benzyloxy-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-3-fenylpropan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-1-dimethylamino-3-(3-methoxy-fenyl)-pentan-3-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

(3RS)-2-benzyl-1-(4-chlor-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-(3-benzyloxy-fenyl)-1-dimethyl-amino-pentan-3-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimethylamino-1-hydroxy-propyl)-fenol nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(4RS)-3-benzyl-2-(3-benzyloxy-fenyl)-4-dimethyl-amino-butan-2-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimethylamino-1-methyl-1-hydroxy-propyl)-fenol nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-fenol nebo odpovídající hydrochlorid,

(Z/E)-(2RS)-3-(1-(1-benzyl-2-dimethylamino-ethyl)-propenyl]-fenol nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-3-dimethylamino-2-(4-methoxy-benzyl)-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

Z-(1RS)-(2RS)-2-benzyl-1-(4-chlor-fenyl)-3-dimethyl-amino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-(4-chlor-fenyl)-1-dimethyl-amino-pentan-3-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-2-(4-chlor-fenyl)-4-dimethylamino-1-fenyl-butan-2-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

Z-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-2-(4-chlor-fenyl)-4-dimethylamino-1-

-fenyl-butan-2-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1,1-bis-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-fenyl)-1-fenyl-hex-5-en-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-trifluormethyl-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(3,5-dimethoxy-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dimethoxy-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(1RS)-(2RS)-2-benzyl-1-(3-methoxy-fenyl)-N,N-dimethyl-propan-1,3-diamin nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,3-dimethoxy-fenyl)-3-dimethyl-amino-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(+)-(R)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(-)-(S)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,3-dichlor-fenyl)-3-dimethylamino-

propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dichlor-fenyl)-3-dimethylamino-
propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2,3,4-trimethoxy-fenyl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3,4,5-trimethoxy-fenyl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

Z-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-methoxy-fenyl)-pent-3-enyl]-
-dimethyl-amin nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2,5-dihydroxy-fenyl)-3-dimethylamino-
propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-fenyl)-
-1,3-difenyl-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2-methoxy-fenyl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-naftalin-2-yl-propan-1-on
nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-fenanthren-3-yl-propan-1-on
nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2-hydroxy-fenyl)-propan-
-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2-fluor-fenyl)-propan-1-on

nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methylsulfanyl-fenyl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(E)-(2RS)-(3RS)-[2-benzyl-3-(3-methoxy-fenyl)-pentyl]-
-dimethyl-amin nebo odpovídající hydrochlorid,

(Z/E)-(2RS)-(3RS)-[2-benzyl-3-(3-methoxy-fenyl)-pentyl]-
-dimethyl-amin nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2-hydroxy-5-methoxy-
fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-3-(2-benzyl-3-dimethylamino-propionyl)-benzonitril
nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3,3-tris-(3-methoxy-
fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-bifenyl-3-yl-3-dimethylamino-propan-1-on
nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(6-methoxy-naftalin-2-yl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3-bis-(3-methoxy-fenyl)-
-3-fenyl-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

Z-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-fenyl)-3,4-
-difenylbutan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(6-hydroxy-naftalin-2-yl)-

-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-3-(2-benzyl-3-dimethylamino-1-ethyl-propyl)-
-fenol nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-bifenyl-2-yl-3-dimethylamino-propan-1-on
nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-fenyl)-3-
-fenyl-pentan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-1-(2-chlor-4-fluor-fenyl)-3-dimethylamino-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-dimethylaminomethyl-1-[(1RS)-3-(1-hydroxy-3-fenyl-
propyl)-fenyl]-3-fenyl-propan-1-on nebo odpovídající
hydrochlorid,

(2RS)-3-dimethylamino-2-(2-fluor-benzyl)-1-(3-methoxy-
fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-3-dimethylamino-2-(3-fluor-benzyl)-1-(3-methoxy-
fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-3-dimethylamino-2-(4-fluor-benzyl)-1-(3-methoxy-
fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-3,3-bis-(3-methoxy-
fenyl)-1-naftalin-2-yl-propan-1-on nebo odpovídající
hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-
-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

Z-(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3-difenyl-pentan-1-on
nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3-difenyl-3-p-tolyl-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-2-dimethylaminomethyl-1,3,6-trifenyl-hexan-1-on
nebo odpovídající hydrochlorid,

E-(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-fenyl)-
-1-fenyl-butan-2-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-(3RS)-3-benzyl-4-dimethylamino-1,1,1-trifluor-2-(3-
-methoxy-fenyl)-butan-2-ol,

E-(2RS)-[2-benzyl-3-(3-methoxy-fenyl)-pent-3-enyl]-
-dimethyl-amin nebo odpovídající hydrochlorid,

(+)-(R)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-3-dimethylamino-2-(3-methyl-benzyl)-1-(3-methoxy-
fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(-)-(S)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-
-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-dimethylamino-2-(3-fluor-benzyl)-1-(3-hydroxy-
fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-3-dimethylamino-2-(3-methoxy-benzyl)-1-(3-methoxy-
fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(4-methoxy-2,3-dimethyl-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-(3-chloro-benzyl)-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-2-(3-methyl-benzyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(2RS)-2-benzyl-3-dimethylamino-1-(2,4,6-trimethyl-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(S)-(-)-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-2-(3-fluor-benzyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(R)-(+)-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-fenyl)-2-(3-fluor-benzyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS)-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-fenyl)-2-(3-methyl-benzyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS)-2-benzyl-1-(2,4-dichlor-fenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS)-3-dimethylamino-2-(4-fluor-benzyl)-1-(3-hydroxy-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS)-1-(3-methoxyfenyl)-2-methylaminomethyl-3-m-tolyl-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS)-2-(3-chlorbenzyl)-3-dimethylamino-1-(3-hydroxyfenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS)-3-(3,4-difluor-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS)-3-(3-fluor-fenyl)-1-(3-methoxyfenyl)-2-methylaminomethyl-1-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS)-3-(3-fluor-fenyl)-1-(3-hydroxyfenyl)-2-methylaminomethyl-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS)-1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-dimethylaminomethyl-3-fenyl-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-fenoxy-fenyl)-3-fenyl-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS)-3-(3,4-difluor-fenyl)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxy-fenyl)-propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

(RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyfenyl)-3-(3-trifluormethylfenyl)propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

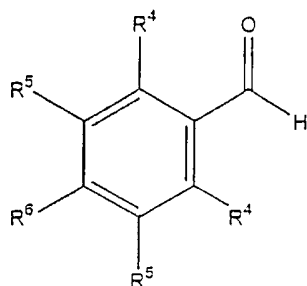
(RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-hydroxyfenyl)-3-(3-trifluormethylfenyl)propan-1-on nebo odpovídající hydrochlorid,

Z/E-(2RS) (3RS)-1-(4-chlor-fenyl)-3-dimethylaminomethyl-2-(3-methoxyfenyl)-4-fenyl-butan-2-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

Z/E-(2RS) (3RS)-1-(3-chlor-fenyl)-3-dimethylaminomethyl-2-(3-methoxyfenyl)-4-fenyl-butan-2-ol nebo odpovídající hydrochlorid,

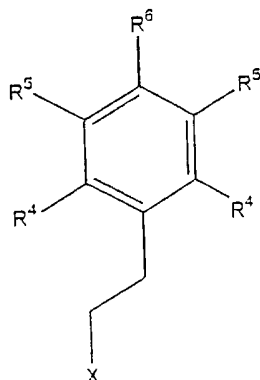
Z/E-(2RS) (3RS)-1-(2-chlor-fenyl)-3-dimethylaminomethyl-2-(3-methoxyfenyl)-4-fenyl-butan-2-ol nebo odpovídající hydrochlorid.

36. Způsob výroby substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém značí R^0 a R^3 společně skupinu =O a R^1 značí vodíkový atom, přičemž R^2 a R^4 až R^6 , jakož i R^{12} mají v nároku 1 uvedený význam, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechají reagovat substituované aldehydy obecného vzorce II



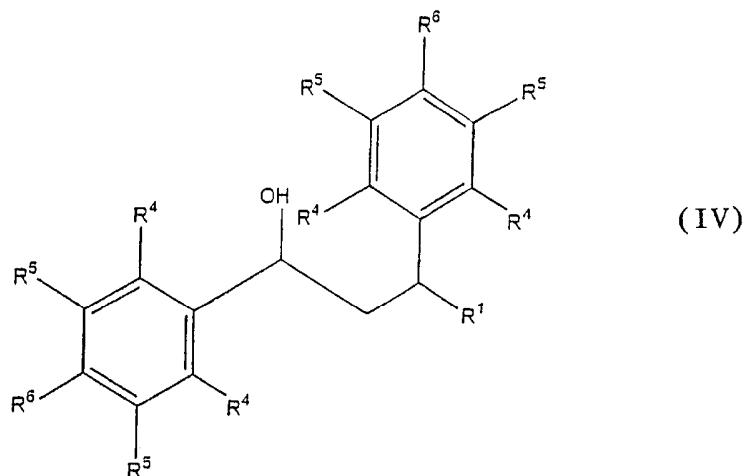
(II)

se sloučeninami obecného vzorce III



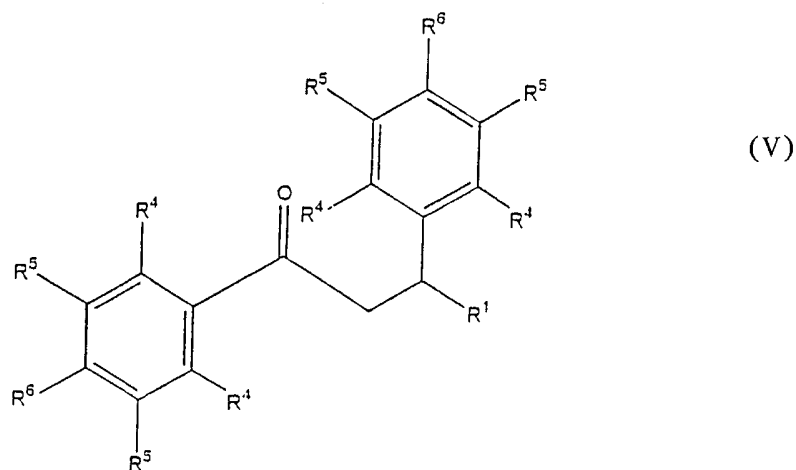
(III)

ve kterém značí X atom bromu, chloru nebo jodu,
za přítomnosti hořčíku v Grignardově reakci na sloučeniny
obecného vzorce IV

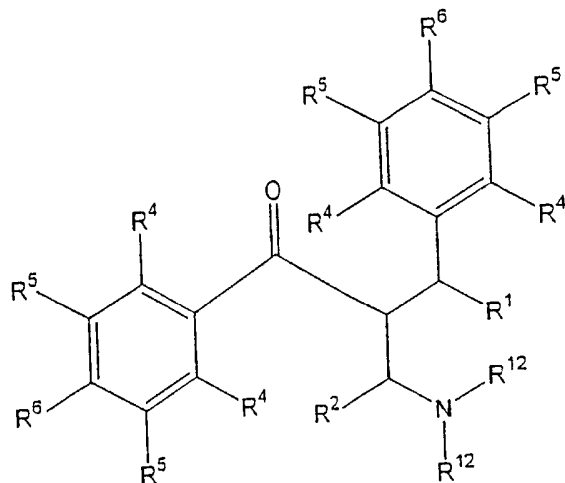


a tyto se pomocí obvyklých metod čistí a izolují,

sloučeniny obecného vzorce IV se oxidují v roztoku pomocí
oxidačního činidla na sloučeniny obecného vzorce V



sloučeniny obecného vzorce V se potom pomocí iminiové soli z aldehydu a sloučeniny obecného vzorce $\text{NH}(\text{R}^{12})_2 \cdot \text{HCl}$, ve kterém má R^{12} význam uvedený v nároku 1, nechají zreagovat v Mannichově reakci na sloučeniny obecného vzorce VI



(VI)

a tyto sloučeniny obecného vzorce VI se pomocí obvyklých metod čistí a izolují se jako soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami.

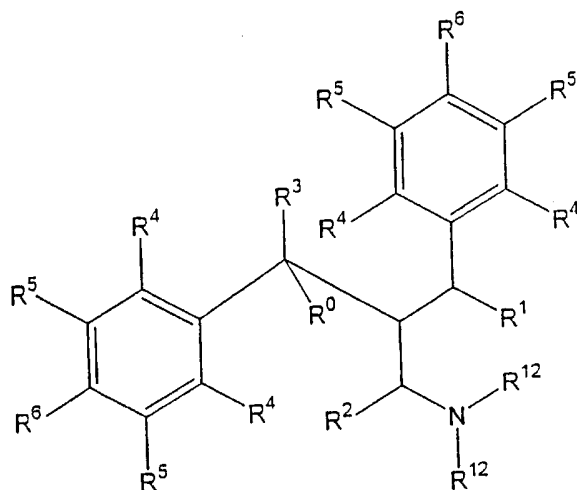
37. Způsob podle nároku 36, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použijí sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém X značí atom bromu.

38. Způsob podle nároku 36 nebo 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučeniny obecného vzorce IV oxidují ve vodném nebo etherickém roztoku.

39. Způsob podle jednoho nebo více z nároků 36 až 38, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučeniny

obecného vzorce IV oxidují anorganickými solemi, výhodně dvojchromanem draselným a/nebo chlornanem sodným.

40. Způsob výroby substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu a R^1 značí vodíkový atom a R^2 až R^6 a R^{12} mají významy, uvedené v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce VI podle nároku 36 s organokovovou sloučeninou obecného vzorce R^3MX , přičemž M značí lithium, hořčík nebo zinek a X značí chlor, brom nebo jod, na sloučeniny obecného vzorce VII

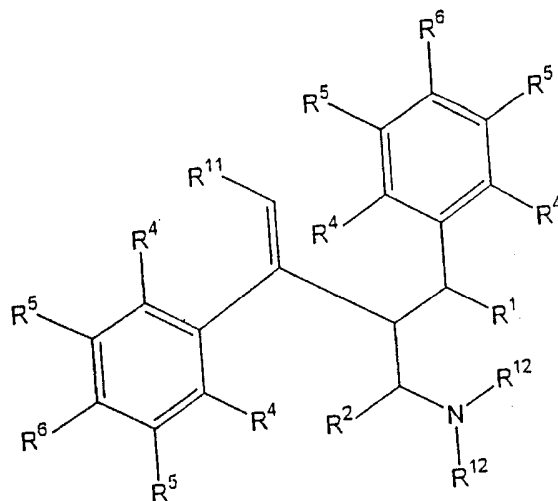


(VII)

a tyto sloučeniny obecného vzorce VII se pomocí obvyklých metod čistí a izolují se jako soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami.

41. Způsob výroby substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R^0 a R^3 značí společně skupinu $=CHR^{11}$ a R^1 značí vodíkový atom a R^2 a R^4 až R^6 a R^{12} mají významy, uvedené

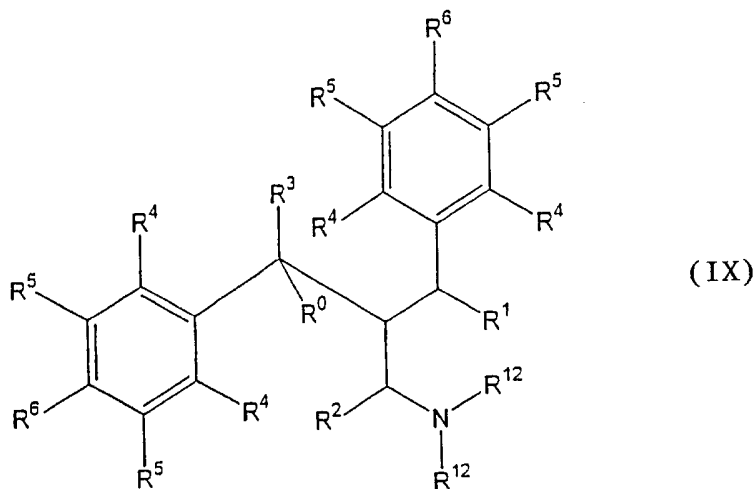
v nároku 1 ,
 v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se sloučeniny
 obecného vzorce VII podle nároku 40 zpracují bromovodíkem
 a odpovídající olefiny obecného vzorce VIII



(VIII)

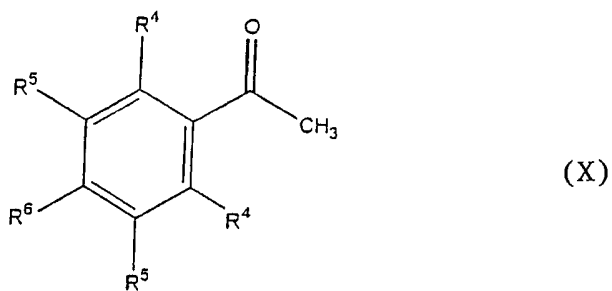
se izolují jako soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami.

42. Způsob výroby substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle nároku 1 obecného vzorce I , ve kterém R⁰ značí vodíkový atom a R¹ značí vodíkový atom a R² až R⁶ a R¹² mají významy, uvedené v nároku 1 ,
 v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se sloučeniny obecného vzorce VIII podle nároku 41 hydrogenují vodíkem za přítomnosti katalyzátoru palladium/uhlík na odpovídající alkany obecného vzorce IX



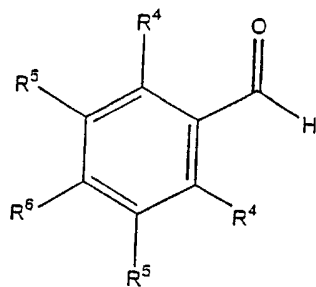
a tyto se izolují jako soli fyziologicky přijatelných kyselin.

43. Způsob výroby substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle nároku 1 obecného vzorce I , ve kterém R^0 a R^3 značí společně skupinu =O , R^1 neznačí vodíkový atom a R^2 a R^4 až R^6 a R^{12} mají významy, uvedené v nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se substituované acetaldehydy obecného vzorce X



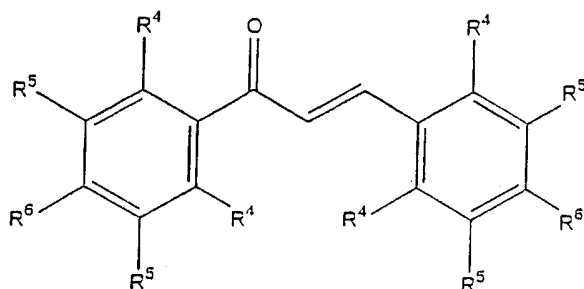
nechají reagovat se substituovanými benzaldehydy obecného

vzorce XI



(XI)

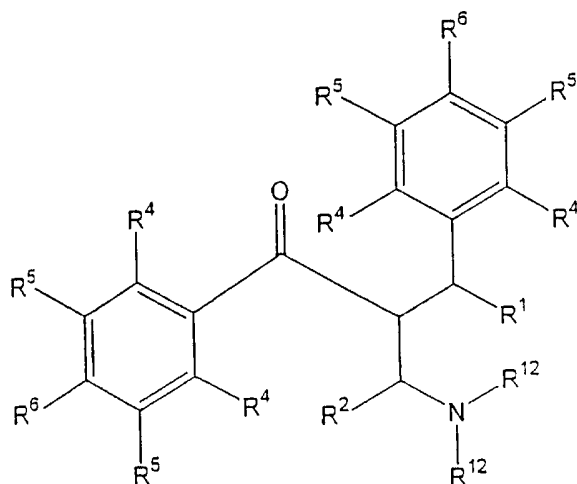
v aldolové kondensaci na substituované 1,3-difenyl-propeno-
ny obecného vzorce XII



(XII)

které se pomocí obvyklých metod čistí a izolují,

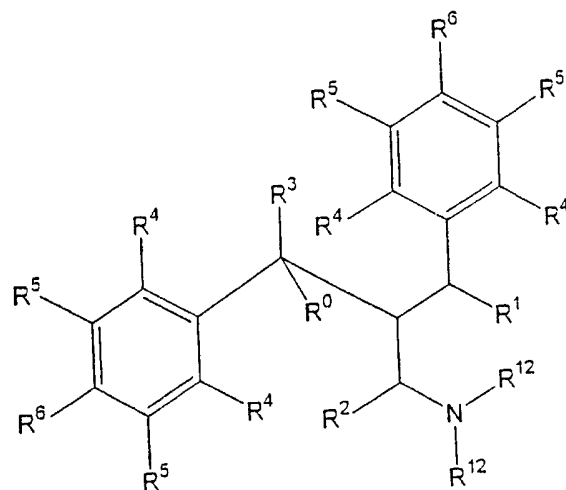
tyto sloučeniny obecného vzorce XII se nechají reagovat se sloučeninami, které byly převedeny ze sloučenin obecného vzorce R^1Br s hořčíkem na Grignardovu sloučeninu a transmetalací s jodidem měďným na odpovídající kupráty, na enolát, který se potom nechá in situ reagovat s iminiovou solí z aldehydu a sloučeniny obecného vzorce $NH(R^{12})_2 \cdot HCl$, ve kterém má R^{12} významy uvedené v nároku 1, takto získané sloučeniny obecného vzorce XIII



(XIII)

se potom pomocí obvyklých metod čistí a izolují se jako soli fyziologicky přijatelných kyselin.

44. Způsob výroby substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I, ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^1 neznačí vodíkový atom a R^2 až R^6 a R^{12} mají významy, uvedené v nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučeniny obecného vzorce XIII podle nároku 43 nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce R^3MX , ve kterém M značí lithium, hořčík nebo zinek a X značí chlor, brom nebo jod, takto získané sloučeniny obecného vzorce XIV

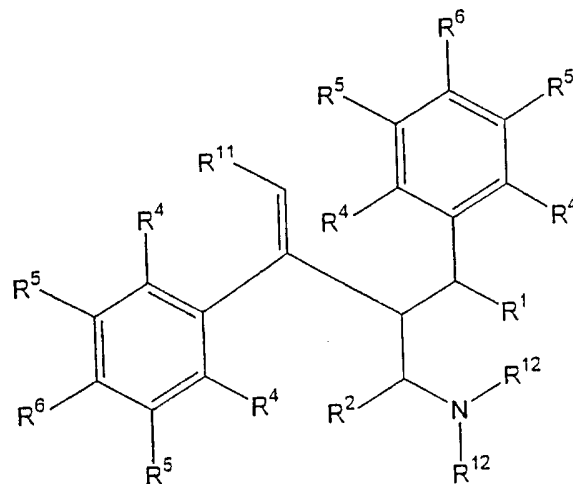


(XIV)

se pomocí obvyklých metod čistí a izolují se jako soli fyziologicky přijatelných kyselin.

45. Způsob výroby substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R^0 a R^3 značí společně skupinu $=CHR^{11}$, R^1 neznačí vodíkový atom a R^2 a R^4 až R^6 a R^{12} mají významy, uvedené v nároku 1,

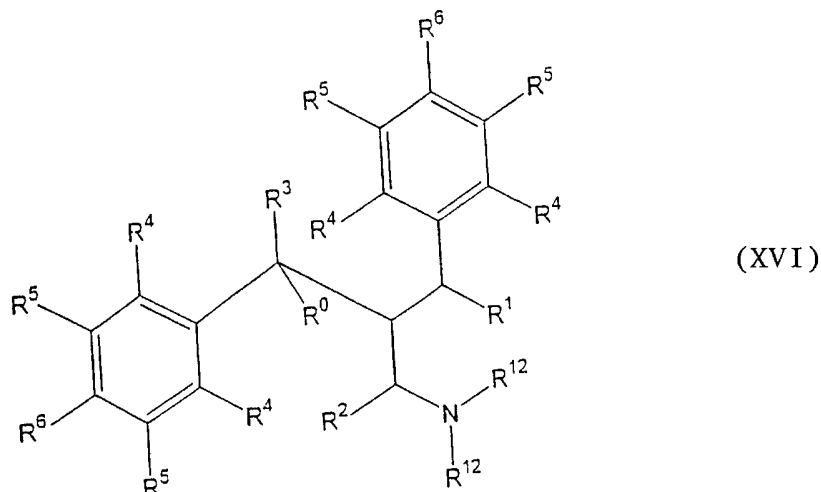
v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučeniny obecného vzorce XIV podle nároku 44 zpracují bromovodíkem a odpovídající olefiny obecného vzorce XV



(XV)

se čistí pomocí obvyklých metod a izolují se jako soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami.

46. Způsob výroby substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle nároku 1 obecného vzorce I , ve kterém R^0 značí vodíkový atom, R^1 neznačí vodíkový atom a R^2 až R^6 a R^{12} mají významy, uvedené v nároku 1 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučeniny obecného vzorce XV podle nároku 45 hydrogenují vodíkem za přítomnosti katalyzátoru palladium/uhlík na odpovídající alkany obecného vzorce XVI



a tyto se pomocí obvyklých metod čistí a izolují se jako soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami.

47. Způsob výroby substituovaných derivátů 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu podle nároku 1 obecného vzorce I , ve kterém R^4 a/nebo R^5 a/nebo R^6 značí hydroxyskupinu a R^0 až R^3 a R^{12} mají významy, uvedené v nároku 1 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučeniny

obecného vzorce I , ve kterém R^4 a/nebo R^5 a/nebo R^6 značí methoxyskupinu a R^0 až R^3 a R^{12} mají významy, uvedené v nároku 1 , zpracují methioninem v kyselině methansulfonové, obzvláště při teplotě ≥ 60 °C .

48. Léčivo, obsahující jako účinnou látku alespoň jeden substituovaný derivát 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho enantiomery, diastereomery, base nebo soli s fyziologicky přijatelnými kyselinami a popřípadě další účinné a/nebo pomocné látky, s výjimkou sloučenin obecného vzorce I' podle nároku 1 ,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu =O a R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu =O , R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu =O , $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu =O , R^6 značí chlor, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu =O , $R^{5'}$ a $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hyd-

rochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, R^4 , R^6 a $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí vodíkový atom, methylovou skupinu, nerozvětvenou propylovou skupinu, nerozvětvenou pentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochloridy,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí ethylovou skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid a odpovídající methyljodid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 značí atom chloru, R^1 , R^2 , R^4 a R^5 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, $R^{6'}$ značí atom chloru, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, $R^{6'}$ a $R^{5'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a R^4' až R^6' značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6' značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a R^4' a R^5' značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid a odpovídající methyljodid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 a R^6' značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a R^4' a R^5' značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 až R^6 a R^4' a R^5' značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a R^4' až R^6' značí vodíkový atom, R^3 značí fenylovou skupinu a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a R^4' až R^6' značí vodíkový atom, R^3 a R^0 značí společně skupinu $=CHR^{11}$ a zbytek R^{11} a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid a

ve kterém R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a R^4' až R^6' značí vodíkový atom, R^3 a R^0 značí společně skupinu $=N-OH$ a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

a popřípadě další účinné a/nebo pomocné látky.

49. Léčivo podle nároku 48 pro ošetření bolestí.

50. Léčivo podle nároku 48 pro ošetření močové inkontinence.

51. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho enantiomerů, diastereomerů, basí nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, přičemž jsou vyloučeny sloučeniny obecného vzorce I' podle nároku 1,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$ a R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a R^5 značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, $R^{6'}$ značí chlor, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ a R^5 značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, $R^{5'}$ a $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ značí vodí-

kový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém zbytky R^0 a R^3 značí společně skupinu $=O$, R^4 , R^6 a $R^{6'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^5 a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí vodíkový atom, methylovou skupinu, nerozvětvenou propylovou skupinu, nerozvětvenou pentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochloridy,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí ethylovou skupinu, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid a odpovídající methyljodid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 značí atom chloru, R^1 , R^2 , R^4 a R^5 , a $R^{4'}$ až $R^{6'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, $R^{6'}$ značí atom chloru, R^1 , R^2 , R^4 až R^6 , a $R^{4'}$ a $R^{5'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, $R^{6'}$ a $R^{5'}$ značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a $R^{4'}$ značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu,

jako hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a R^4' až R^6' značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6' značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a R^4' a R^5' značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid a odpovídající methyljodid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^3 značí fenylovou skupinu, R^6 a R^6' značí skupinu OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 a R^5 a R^4' a R^5' značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 značí hydroxyskupinu, R^6 značí skupinu OCH_3 , R^1 až R^6 a R^4' a R^5' značí vodíkový atom a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid,

ve kterém R^0 , R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a R^4' až R^6' značí vodíkový atom, R^3 značí fenylovou skupinu a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jakož i odpovídající hydrochlorid a

ve kterém R^1 , R^2 , R^4 až R^6 a R^4' až R^6' značí vodíkový atom, R^3 a R^0 značí společně skupinu $=CHR^{11}$ a zbytek R^{11} a zbytky R^{12} značí methylovou skupinu, jako hydrochlorid,

pro výrobu léčiva pro ošetření bolestí.

52. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu

3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho enantiomerů, diastereomerů, basí nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, pro výrobu léčiva pro ošetření močové inkontinence.

53. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho enantiomerů, diastereomerů, basí nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, pro výrobu léčiva pro ošetření zánětů.

54. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho enantiomerů, diastereomerů, basí nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, pro výrobu léčiva pro ošetření alergií.

55. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho enantiomerů, diastereomerů, basí nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, pro výrobu léčiva pro ošetření depresí.

56. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho enantiomerů, diastereomerů, basí nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, pro výrobu léčiva pro ošetření zneužívání drog nebo alkoholu.

57. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho enantiomerů, diastereomerů, basí nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, pro výrobu léčiva pro ošetření gastritidy.

58. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho enantiomerů, diastereomerů, basí nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, pro výrobu léčiva pro ošetření diarrhoe.

59. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho enantiomerů, diastereomerů, basí nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, pro výrobu léčiva pro ošetření kardiovaskulárních onemocnění.

60. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho enantiomerů, diastereomerů, basí nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, pro výrobu léčiva pro ošetření onemocnění dýchacích cest.

61. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho enantiomerů, diastereomerů, basí nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, pro výrobu léčiva pro ošetření kašle.

62. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho enantiomerů, diastereomerů, basí nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, pro výrobu léčiva pro ošetření duševních onemocnění.

63. Použití alespoň jednoho substituovaného derivátu 3-amino-2-benzyl-1-fenyl-propanu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho enantiomerů, diastereomerů, basí nebo solí s fyziologicky přijatelnými kyselinami, pro výrobu léčiva pro ošetření epilepsie.