



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda.



**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

00-52850

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TITULO**

DERIVADOS DE 2-BENCIL-3-DIMETILAMINO-1-FENIL PROPANO".

A61K

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/135

SOLICITANTE

GRUNENTHAL GmbH.

DOMICILIO

Aachen, Alemania.

PODERADO

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784
Código 231

22. **SANAFE DE BOGOTA, D.C.**

13 JUL. 2000



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social GRUNENTHAL GBMH sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Alemania.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Alemania

Departamento o Estado

Dirección Zieglerstrasse 6 D-52078 Aachen, Alemania

Ciudad Aachen Teléfono 0598 2 402 4002

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Dr Michael Sattlegger, Dr. Helmut Buschmann y Dr. Babette-Yvonne Kögel.

Identificación Orchideenweg 27 D-53123 Bonn , Alemania, Austrasse 2 D-52066 Aachen y

Dirección D-52379, Langerwehe-Harnich, Alemania

Ciudad Bonn, Aachen y Langerwehe-Harnich Teléfono 0598 2 402 4002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(64) Título de la Invención "DERIVADOS DE 2-BENCIL-3-DIMETILAMINO-1-FENIL-PROPANO "

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA

☒

(33) País DE

(32) Fecha 16-07-99

(31) No. Solicitud 19933421.8

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses

a partir de la fecha de la presente Solicitud

(53) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/135

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

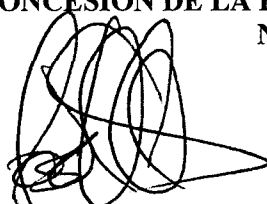
Derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos, procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos y el uso de estas sustancias para la preparación de medicamentos.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 18.684	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608.000.00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA



NOMBRE JOSÉ ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

SUPERINTENDENCIA

2000 年 12 月 15 日 星期三
 第 1000 号

[illegible]

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radio: 6332850 0000000

Folios: 116

Fecha (AMD): 2003-07-13 16:27:49

Tramite : 622 PATENTES : 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATE: 11-11-66	TIME: 0400	PERIOD: 03-05	REMARKS:
----------------	------------	---------------	----------

DATE: 11-01-74	CONSIGNMENT:	DANGER: POISONOUS	REPORT:	AGE: 11-11-74	CATEGORY:	4A - 11-11-74
----------------	--------------	-------------------	---------	---------------	-----------	---------------

• • • • •

2017年12月15日 星期五 15:00:00
 2017年12月15日 星期五 15:00:00
 2017年12月15日 星期五 15:00:00

[illegible][illegible]

1353123

100



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

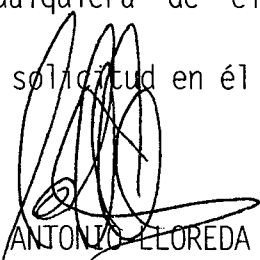
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

4

ANEXO 2

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 18.684 . En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


JOSE ANTONIO LLORED A

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

5

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos, procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos y el uso de estas sustancias para la preparación de medicamentos.

La invención se refiere a derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos, a procedimientos para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos y al uso de éstas a sustancias para la preparación de medicamentos.

El dolor es uno de los síntomas básicos en clínica y existe la necesidad mundial de terapias eficaces contra el dolor. La necesidad urgente de un tratamiento adecuado para el paciente y orientado hacia el fin definido de estados algésicos crónicos y no crónicos, entre los cuales se encuentra un tratamiento exitoso y satisfactorio para el paciente, está documentado en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación básica de la nocicepción. Por ejemplo, en DE-A-44 26 245 se describen compuestos de 1-fenil-3-dimetilaminopropano con efecto analgésico.

Los opioides clásicos como por ejemplo la morfina, son eficaces en la terapia de dolores fuertes a muy intensos. Sin embargo, adolecen de efectos secundarios indeseables entre los cuales se cuenta depresión respiratoria, vómitos, sedación, constipación y desarrollo de tolerancia. Además, son menos eficaces en el caso de dolores neuropáticos o incidentales que se presentan particularmente en pacientes afectados por tumores.

El clorhidrato de tramadol (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol ocupa un lugar particular entre los analgésicos de efecto central porque esta sustancia activa produce una fuerte inhibición del dolor sin los efectos secundarios conocidos para los opioides (J.Pharmacol Exptl. Ther. 267, 33 (1993)).

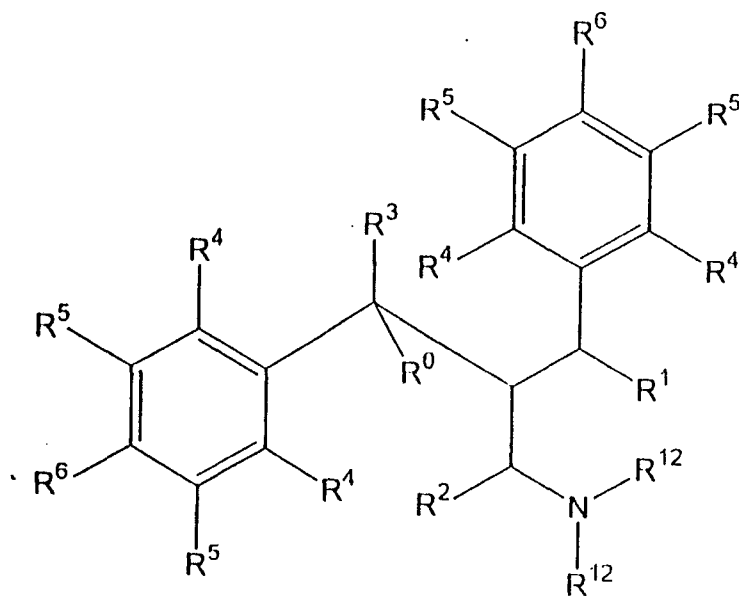
El 2-bencil-3-dimetilamino-1-fenil-propano y el correspondiente iodometilato están descritos en J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 5518-5521 como producto intermediario de una reacción de γ -

eliminación. El efecto analgésico de derivados de 1,3 difenilpropanol y de β -fenilpropiofenona está descrito en J. Med. Chem., 1964, 7, págs. 716-721 y Bull. Soc. Chim. Fr., 1963, 12, 2747-2748, aunque una investigación a fondo no se ha realizado debido a efectos secundarios indeseables.

La finalidad de la presente invención consiste en hallar sustancias de efecto analgésico adecuadas para el tratamiento de dolores intensos, particularmente para el tratamiento de dolores crónicos y neuropáticos. Además, estas sustancias deberían exhibir la mínima cantidad posible de los efectos secundario de los analgésicos opioides, como por ejemplo, náuseas, vómitos, dependencia, depresión respiratoria y constipación.

Esta finalidad se cumple según la presente invención mediante los 3-amino-2-bencil-1-fenil-propanos sustituidos de la fórmula general I, teniendo estos compuestos un pronunciado efecto analgésico.

En consecuencia, el objeto de la presente invención son derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos de la fórmula general I,



en la cual

R^0 representa H, OH o una ligadura simple,

R^1 representa H, un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos, preferiblemente H, un radical C_{1-3} -alquilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-3} -alquilenos,

R^2 representa H, un radical C_{1-10} -alquilo, arilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos, preferiblemente H, C_{1-3} -alquilo o arilo ligado a través de un grupo C_{1-3} -alquilenos,

R^3 representa H, OH, NH_2 , halógeno, OR^7 , OHR^8 , CHR^9 , un radical C_{1-10} -alquilo, C_{2-10} -alquilenos, arilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos; preferiblemente H, F, Cl, C_{1-3} -alquilo, C_{2-3} -alquilenos, o aril ligado a través de un grupo C_{1-3} -alquilenos, o

R^3 conjuntamente con R^0 representa $=O$, CHR^{11} o $=N-OH$, preferiblemente $=O$,

R^4 representa sustituyentes iguales o distintos, comprendiendo H, OH, CN, OR^7 , SR^7 , halógeno, C_{1-10} -alquilo, $PO(OR^{10})_3-$, arilo, heterociclilo, arilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos o heterociclilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos; preferiblemente H, F, Cl, C_{1-6} -alquilo, arilo o heterociclilo ligado a través de un grupo C_{1-3} -alquilenos,

R⁵ representa sustituyentes iguales o distintos entre sí que comprenden H, OH, CN, OR⁷, SR⁷, halógeno, un radical C₁₋₁₀-alquilo, PO(OR¹⁰)₃-, arilo, heterociclilo, arilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquileno o heterociclilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquileno; preferiblemente H, F, Cl, C₁₋₆-alquilo, arilo o heterociclilo ligados a través de un grupo C₁₋₃-alquileno,

R⁶ representa sustituyentes iguales o distintos entre sí, que comprenden H, OH, CN, OR⁷, SR⁷, halógeno, un radical C₁₋₁₀-alquilo, PO(OR¹⁰)₃-, arilo, heterociclilo, arilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquileno, heterociclilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquileno; preferiblemente H, F, Cl, C₁₋₆-alquilo, arilo o heterociclilo ligados a través de C₁₋₃-alquileno,

R⁷ representa sustituyentes iguales o distintos entre sí que comprenden radicales C₁₋₁₀-alquilo, arilo o arilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquileno; preferiblemente C₁₋₃-alquilo o arilo ligado a través de C₁₋₃-alquileno,

R⁸ representa radicales C₁₋₁₀-alquilo, arilo, o arilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno; preferiblemente C₁₋₃-alquilo o arilo ligado a través de C₁₋₃-alquileno,

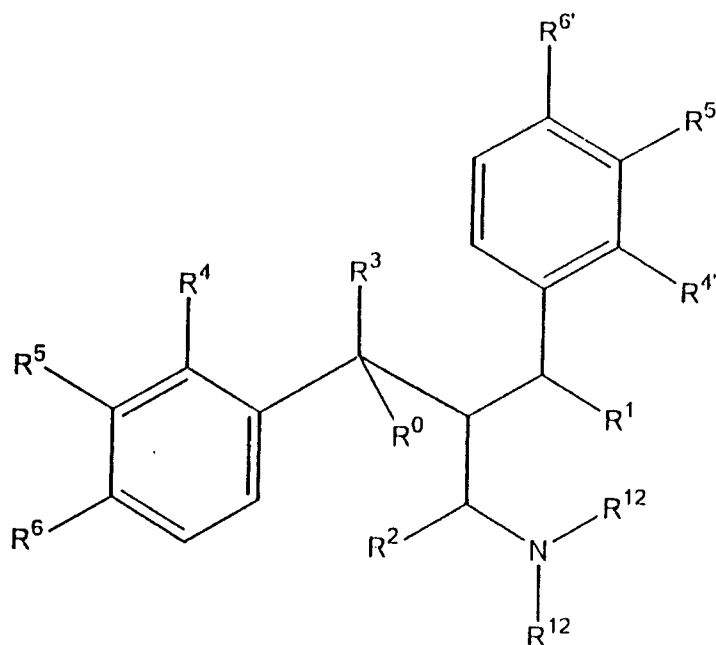
R⁹ representa OH, halógeno, OR¹⁰, SR¹⁰ o un radical C₁₋₁₀-alquilo; preferiblemente F, Cl o C₁₋₃-alquilo,

R¹⁰ representa un radical C₁₋₁₀-alquilo, o C₄₋₈-cicloalquilo; preferiblemente C₁₋₃-alquilo,

R¹¹ representa un radical C₁₋₁₀-alquilo, preferiblemente C₁₋₃-alquilo,

R^{12} representa sustituyentes iguales o distintos entre sí que comprenden H, radicales C_{1-10} -alquilo, C_{4-8} -cicloalquilo, arilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos; preferiblemente C_{1-3} -alquilo,

y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales de ácidos fisiológicamente tolerables, con excepción de los compuestos de la fórmula general I'



I',

en que los radicales R^0 a R^6 y $R^{4'}$ a $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos radicales CH_3 , y el correspondiente iodometilato,

en que los radicales R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$ y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y $R^{4'}$ a $R^{6'}$ representan H, los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , y el correspondiente clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, R^6 representa el grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan

H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{6'}$ representa el grupo OCH_3 , y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , y el correspondiente clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{6'}$ representa Cl y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 ,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ representan respectivamente un grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y $R^{4'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{4'}$, R^6 y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 y R^1 , R^2 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 representa OH, R^3 representa H, CH_3 , C_3H_7 no ramificado, C_5H_{11} no ramificado, ciclohexilo, fenilo o bencilo y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como los correspondientes clorhidratos,

en que R^0 representa OH, R^3 representa C_2H_5 y R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato y iodometilato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^6 = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{6'} = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 y el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, R^6 representa el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{6'}$ representa el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 así como el correspondiente clorhidrato y el correspondiente iodometilato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, R^6 y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^{6'} = OCH_3$, R^1 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 así como el correspondiente clorhidrato,

en que R^0 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan sendos átomos de hidrógeno, R^3 = fenilo y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H, R^3 y R^0 representan en conjunto el grupo CHR^{11} , y el radical R^{11} y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan sendos átomos de hidrógeno, R^3 y R^0 representan en conjunto el grupo $=N-OH$, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH^3 y el correspondiente clorhidrato,

en que R^1 , R^2 , y R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan sendos átomos de hidrógeno, R^3 y R^0 representan en conjunto el grupo $=O$ y los radicales R^{12} representan sendos grupos C_2H_5 , en forma de clorhidrato.

Bajo la definición de radical alquilo se entienden hidrocarburos al menos monosustituídos, preferiblemente con halógeno y con particular preferencia con flúor. Si estos contienen más de un sustituyente, éstos pueden ser iguales o distintos entre sí. Preferiblemente, los radicales alquilo son metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, heptilo, nonilo o decanilo.

Entre los radicales alquenilo también se entienden hidrocarburos al menos monosustituídos, preferiblemente con halógeno y con particular preferencia con flúor, que tienen al

menos una doble ligadura. Si el radical alqueno tiene más de un sustituyente, éstos pueden ser iguales o distintos entre sí. Preferiblemente los radicales alqueno son 2-propeno, 2-buten, 1-metil-2-propeno o 2-metil-2-propeno.

Bajo la definición de radical arilo también se entienden radicales fenilo o naftilo, al menos monosustituidos con OH, halógeno, preferiblemente F y/o Cl, CF₃, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₇-cicloalcoxi, C₃₋₇-cicloalquilo, C₂₋₆-alqueno o fenilo. Los radicales fenilo también pueden estar condensados con otros ciclos.

Bajo la definición de radical heterocíclico se entienden compuestos heterocíclicos saturados e insaturados, preferiblemente de 5-7 átomos, que contienen al menos un heteroátomo, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, con particular preferencia nitrógeno y/o oxígeno. Preferiblemente, los heterociclos saturados comprenden 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o 1,4-tioxano. Preferiblemente los heterociclos insaturados comprenden furano, tiofeno, piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, isoxazol, piridacina, piracina, quinolina, isoquinolina, ftalacina o quinazolina.

Se prefieren particularmente los siguientes derivados de 2-bencil-3-dimetilamino-1-fenil-propano sustituidos:

(E)-(2R)-(3R)-3-bencil-4-dimetilamino-2-(3-metoxi-fenil)-butan -
2-ol o el correspondiente clorhidrato

(2R)-3-[1-(1-bencil-2-dimetilamino-etil)-vinil]-fenol o el
correspondiente clorhidrato

(2R)-1-(3-benciloxi-fenil)-2-dimetilaminometil-3-fenil-propan -
1-ona o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-2-bencil-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-pentan -
3-ol- o el correspondiente clorhidrato

(3RS)-2-bencil-1-(4-cloro-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona o el
correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-2-bencil-3-(3-benciloxi-fenil)-1-dimetilamino-pentan
-3-ol o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-1-hidroxi-propil)-fenol o
el correspondiente clorhidrato

(E-(2RS)-(4RS)-3-bencil-2-(3-benciloxi-fenil)-4-dimetil-amino-
butan-2-ol o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-1-metil-1-hidroxi-propil) -
fenol o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-propil) -
fenol o el correspondiente clorhidrato

(Z/E) -(2RS)-3-[1-(1-bencil-2-dimetilamino-etil)-propenil]-fenol o
el correspondiente clorhidrato

(2RS)-3-dimetilamino-2-(4-metoxi-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan -
1-ona o el correspondiente clorhidrato

Z-(1RS)-(2RS)-2-bencil-1-(4-cloro-fenil)-3-dimetil-amino-1-(3-
metoxi-fenil)-propan-1-ol o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-2-bencil-3-(4-cloro-fenil)-1-dimetil-amino-pentan-3-ol o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-3-bencil-2-(4-cloro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil - butan-2-ol o el correspondiente clorhidrato

Z-(2RS)-(3RS)-3-bencil-2-(4-cloro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil- butan -2-ol o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1,1-bis-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ol o el correspondiente clorhidrato

E- (2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-1-fenil-hex-5-en-ol o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-hidroxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-1-(3,5-dimetoxi-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(1RS)-(2RS)-2-bencil-1-(3-metoxi-fenil)-N,N-dimetil-propan-1,3-diamina o el correspondiente clorhidrato

(2RS) -2-bencil-1-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-dimetil-amino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(+) -(R)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(-) -(S)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS) -2-bencil-1-(2,3-dicloro-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS) -2-bencil-1-(2,5-dicloro-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

Z- (2RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pent-3-enil]-dimetil-amina o el correspondiente clorhidrato

(2RS) -2-bencil-1-(2,5-dihidroxi-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-1,3-difenil-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-naftalen-2-il-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-fenantren-3-il-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS) -2-bencil-3-dimetilamino-1-(2-hidroxi-fenil)-propan-1-on o el correspondiente clorhidrato

(2RS) -2-bencil-3-dimetilamino-1-(2-fluoro-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metilsulfanil-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(E)-(2RS)-(3RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pentil]-dimetil-amina o el correspondiente clorhidrato

(Z/E)-(2RS)-(3RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pentil]-dimetil-amina o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-propionil)-benzonitrilo o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3,3-tris-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-1-bifenil-3-il-3-dimetilamino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3-bis-(3-metoxi-fenil)-3-fenil-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

Z-(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-3,4-difenil-butan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-propan-1-ona o su correspondiente clorhidrato

(2RS)-(3RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-1-etil-propil)-fenol o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-1-bifenil-2-il-3-dimetilamino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-3-fenil-pentan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-dimetilaminometil-1-[(1RS)-3-(1-hidroxi-3-fenil-propil)-fenil]-3-fenil-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-3-dimetilamino-2-(2-fluoro-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-3-dimetilamino-2-(3-fluoro-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-3-dimetilamino-2-(4-fluoro-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-3,3-bis-(3-metoxi-fenil)-1-naftalen-2-il-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

Z-(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3-difenil-pentan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3-difenil-3-p-tolil-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3,6-trifenil-hexan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-3-bencil-4-dimetilamino-2-(3-metoxi-fenil)-1-fenil-butan-2-ol o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-(3RS)-3-bencil-4-dimetilamino-1,1,1-trifluoro-2-(3-metoxi-fenil)-butan-2-ol

E-(2RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pent-3-enil]-dimetil-amina o el correspondiente clorhidrato

(+) -(R)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-hidroxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-3-dimetilamino-2-(3-metil-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(-) -(S)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-hidroxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS) -2-dimetilamino-2-(3-fluoro-bencil)-1-(3-hidroxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-3-dimetilamino-2-(3-metoxi-bencil)-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(4-metoxi-2,3-dimetil-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-(3-cloro-bencil)-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-2-(3-metil-bencil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(S)-(-)-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-2-(3-fluoro-bencil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(R)-(+)-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-2-(3-fluoro-bencil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-3-dimetilamino-1-(3-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-bencil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS) -2-bencil-1-(2,4-dicloro-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-3-dimetilamino-2-(4-fluoro-bencil)-1-(3-hidroxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-1-(3-metoxifenil)-2-metilaminometil-3-m-tolil-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-2-(3-clorobencil)-3-dimetilamino-1-(3-hidroxifenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS) -3-(3,4-difluoro-fenil)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-3-(3-fluoro-fenil)-1-(3-metoxifenil)-2-metilaminometil-1-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS) -3-(3-fluoro-fenil)-1-(3-hidroxifenil)-2-metilaminometil-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-dimetilaminometil-3-fenil-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS) -2-dimetilaminometil-1-(3-fenoxi-fenil)-3-fenil-propan-1-ona y el correspondiente clorhidrato

(RS) -3-(3,4-difluoro-fenil)-2-dimetilaminometil-1-(3-hidroxifenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-3-(3-trifluorometilfenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-2-dimetilaminometil-1-(3-hidroxifenil)-3-(3-trifluorometilfenil) propan-1-ona o el clorhidrato correspondiente

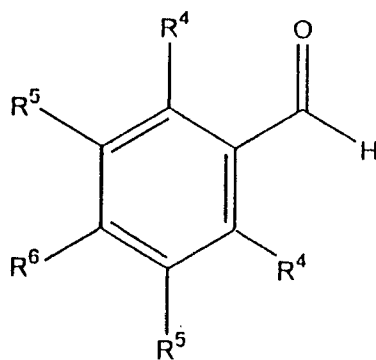
Z/E-(2RS) (3RS)-1-(4-cloro-fenil)-3-dimetilaminometil-2-(3-metoxifenil)-4-fenil-butan-2-ol o el correspondiente clorhidrato

Z/E- (2RS) (3RS)-1-(3-cloro-fenil)-3-dimetilaminometil-2-(3-metoxifenil)-4-fenil-butan-2-ol o el correspondiente clorhidrato

Z/E-(2RS) (3RS)-1-(2-cloro-fenil)-3-dimetilaminometil-2-(3-metoxifenil)-4-fenil-butan-2-ol o el correspondiente clorhidrato

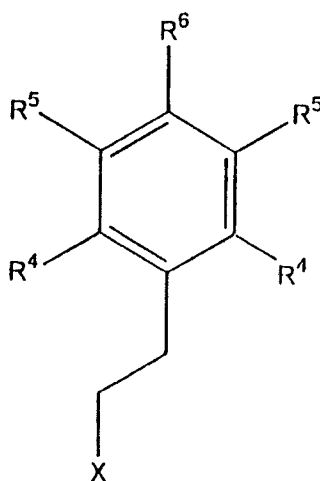
Otro objeto de la presente invención son procedimientos para la preparación de derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos de la fórmula general I, en la cual R^0 y R^3 forman en conjunto un grupo $=O$ y $R^1 = H$, R^2 y R^4 hasta R^6 así como R^{12} tienen

los significados dados en la fórmula general I y que se caracteriza porque aldehídos sustituidos de la fórmula general II



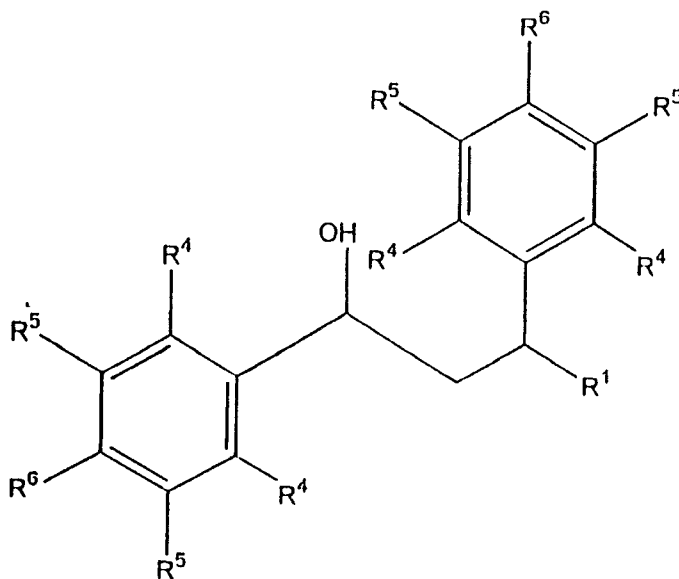
II

se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general III,



III

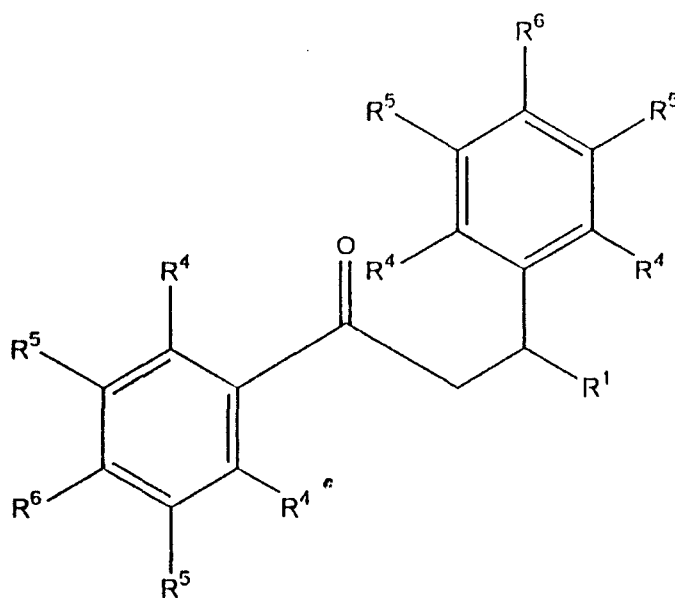
en que X = Br, Cl o I, preferiblemente Br, en presencia de magnesio y en el curso de una reacción de Grignard para dar el compuesto de la fórmula general IV



IV.

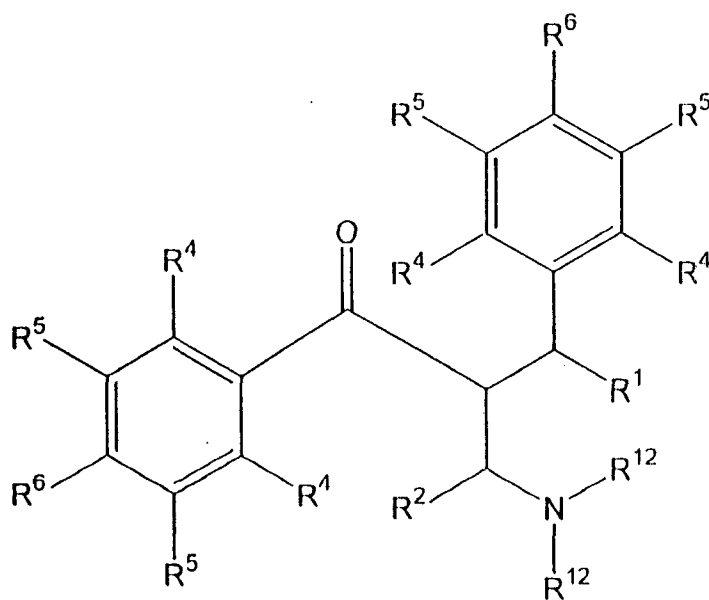
y se purifica y aísla por los métodos convencionales.

Los compuestos de la fórmula general IV en solución, preferiblemente en solución acuosa o etérea, se oxidan con un oxidante, preferiblemente con sales inorgánicas, con particular preferencia con dicromato de potasio o hipoclorito de sodio, para dar compuestos de la fórmula general V



V.

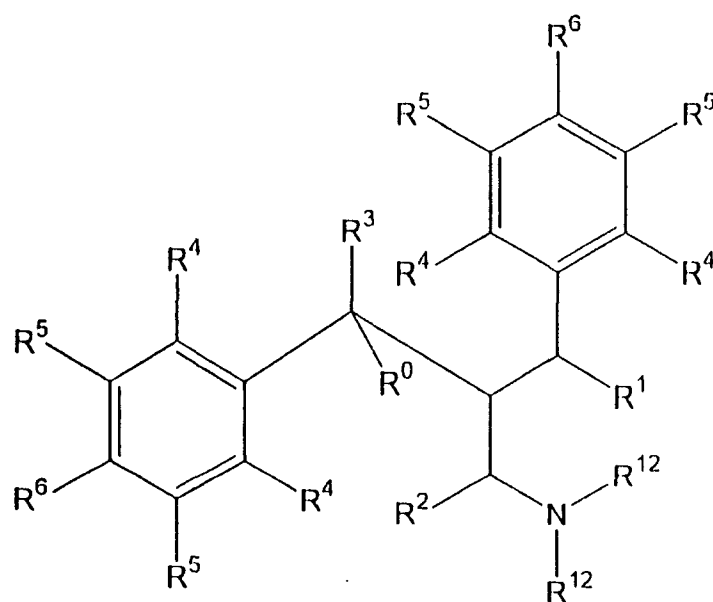
Los compuestos de la fórmula general V se hacen reaccionar luego con una sal de iminio constituida por un aldehído y un compuesto de la fórmula general $\text{NH}(\text{R}^{12})_2\text{HCl}$, teniendo R^{12} el significado indicado para la fórmula general I, en el curso de una reacción de Mannich para dar compuestos de la fórmula VI



VI,

que se purifican por métodos convencionales y se aíslan en forma de sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación de derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos de la fórmula general I, en que $R^0 = OH$ y $R^1 = H$, y R^2 hasta R^6 así como R^{12} tienen los significados indicados en la fórmula general I, y que se caracteriza porque compuestos de la fórmula general VI se hacen reaccionar con un compuesto organometálico de la fórmula general R^3MX , en la cual $M = Li, Mg$ o Zn y $X = Cl, Br$ o I , para dar un compuesto de la fórmula general VII

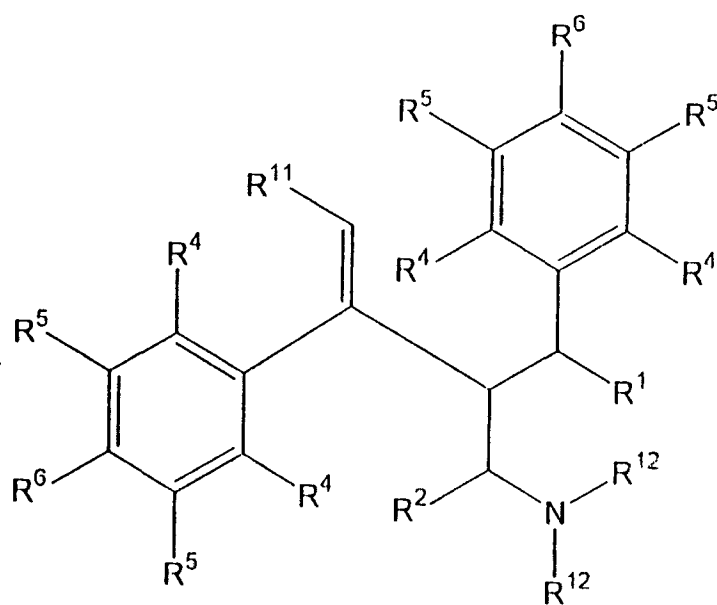


VII.

En la reacción de una β -dimetilaminocetona de la fórmula general VI con un compuesto organometálico de la fórmula general R^3MX se obtienen preferiblemente alcoholes terciarios de la fórmula general VII con una configuración en que el grupo amina

está en posición cis, treo (o Z, E) con relación al grupo hidroxilo. Los alcoholes terciarios resultantes de la fórmula general VII pueden obtenerse en forma de diastereómeros puros por separación sobre columna cromatográfica o por cristalización de sus sales, preferiblemente los clorhidratos.

Otro objeto de la presente invención son procedimientos de preparación de derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos de la fórmula general I, en que R^0 y R^3 forman en conjunto el grupo CHR^{11} , y $R^1 = H$, teniendo R^2 y R^4 hasta R^6 así como R^{12} los significados indicados para la fórmula general I, que se caracteriza porque compuestos de la fórmula general VII se tratan con bromuro de hidrógeno y las olefinas correspondientes de la fórmula general VIII

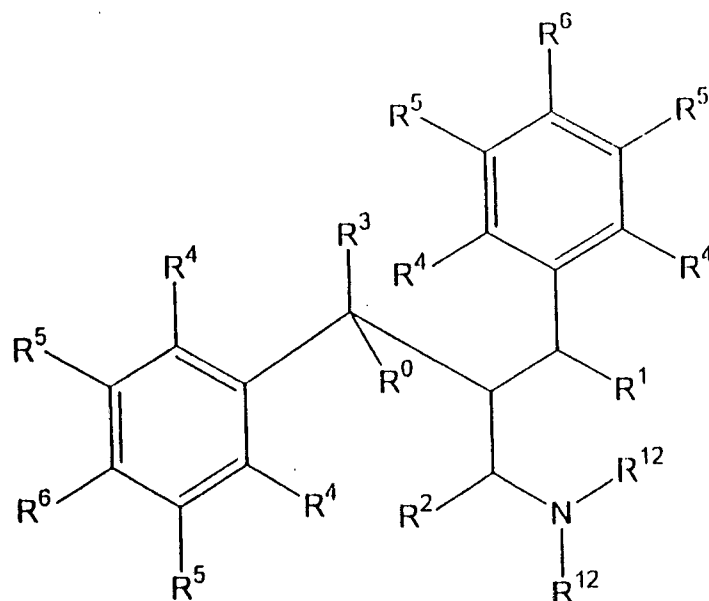


VIII

se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

Otro objeto de la presente invención son procedimientos de preparación de derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos de la fórmula general I, en que $R^0 = H$ y $R^1 = H$, y R^2 hasta R^6 así como R^{12} tiene los significados indicados para la fórmula general I, que se caracteriza porque los compuestos de la fórmula general VIII se hidrogenan con hidrógeno en presencia de

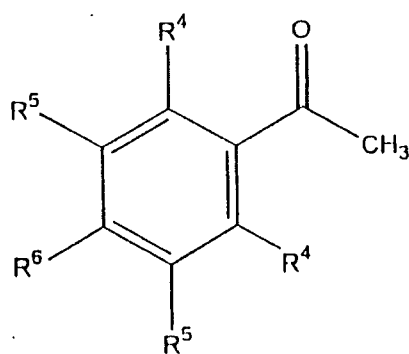
un catalizador de paladio/carbono para dar los correspondientes alcanos de la fórmula general IX,



IX

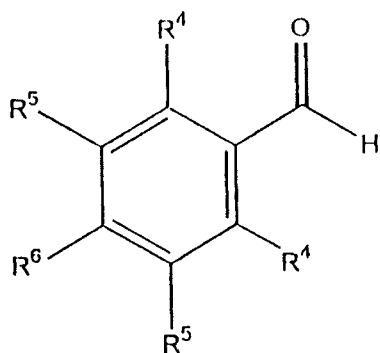
y éstos se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

Otro objeto de la invención son procedimientos de preparación de derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos de la fórmula general I en que R^0 y R^3 en conjunto representan el grupo $=O$ y R^1 es distinto de hidrógeno, y R^2 así como R^4 y R^6 tienen los significados indicados en la fórmula general I que se caracteriza porque los acetaldehídos sustituidos de la fórmula general X



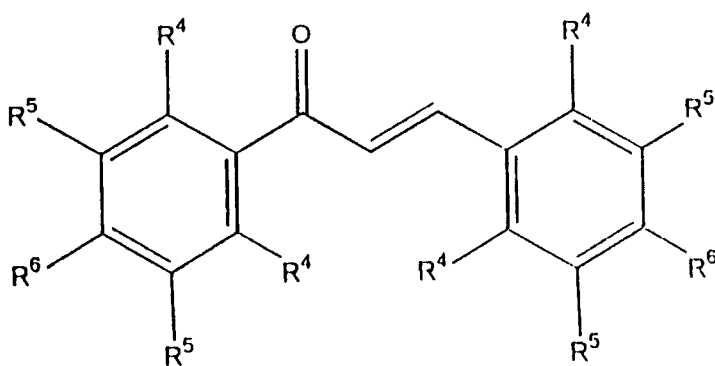
X

se hacen reaccionar con benzaldehído sustituido de la fórmula general XI



XI

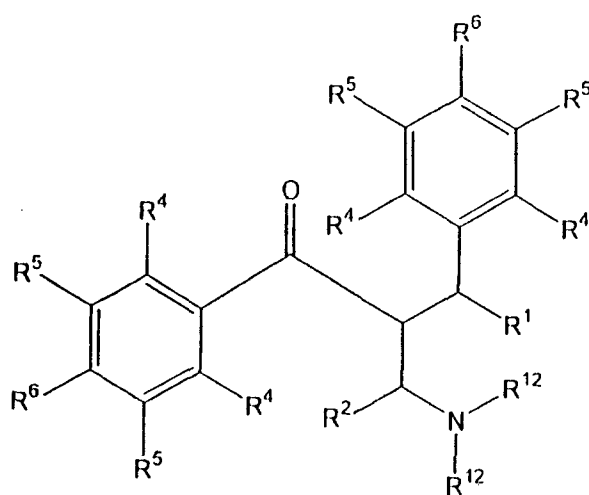
en una condensación aldólica para dar 1,3-difenil-propenonas sustituidas de la fórmula general XII



XII

que se purifican y aíslan por métodos convencionales.

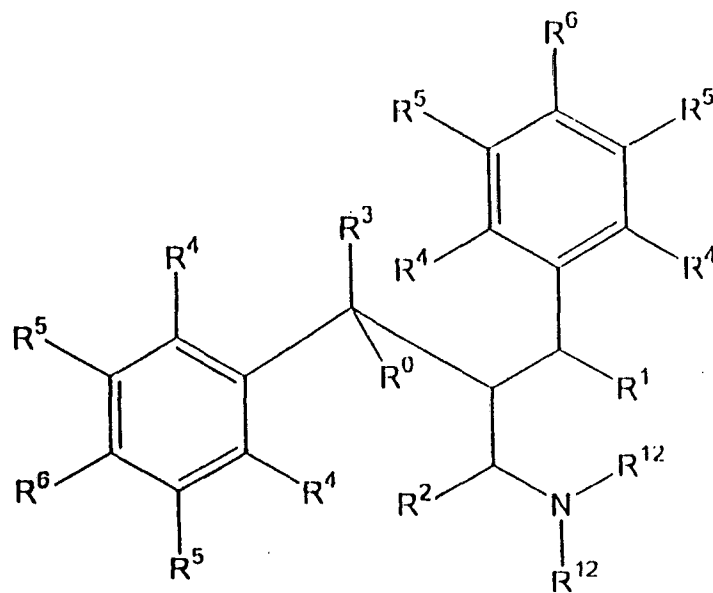
Los compuestos de la fórmula general XII se hacen reaccionar con compuestos resultantes de la conversión en cupratos de compuestos de la fórmula general R^1Br con magnesio para dar un compuesto de Grignard y transmetalización con ioduro cuproso, dando un enolato que luego se hace reaccionar in situ con la sal de iminio resultante de un aldehído y un compuesto de la fórmula general $NH(R^{12})_2 \cdot HCl$, en que R^{12} tiene el significado indicado para la fórmula general I. Los compuestos de la fórmula general XIII resultantes



XIII

se purifican por métodos convencionales y se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

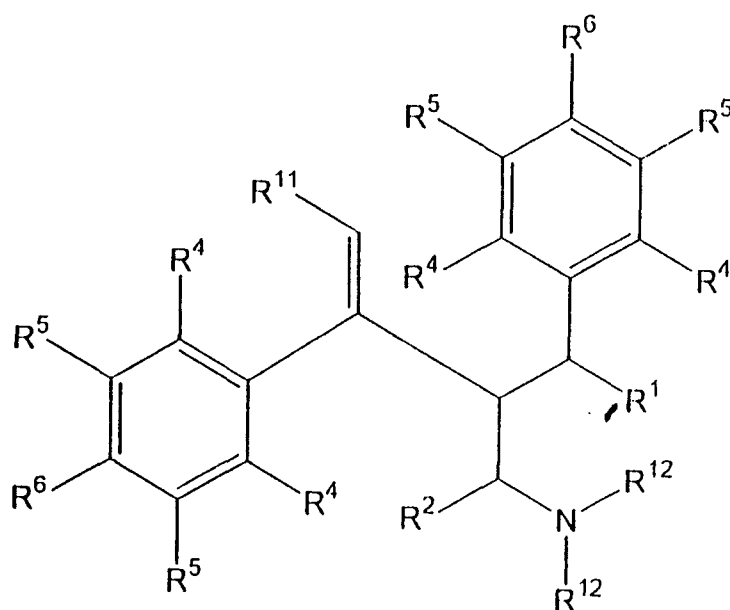
Otros objetos de la invención son procedimientos de preparación de derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano de la fórmula general I, en que $R^0 = OH$ y R^1 es distinto de H y R^2 hasta R^6 así como R^{12} tienen los significados indicados para la fórmula general I, que se caracterizan porque los compuestos de la fórmula general XIII se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general R_3MX , en que $M = Li, Mg$ o Zn y $X = Cl, Br$ o I , para dar compuestos de la fórmula general XIV



XIV

que se purifican por métodos convencionales y se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

Otros objetos de la invención son procedimientos de preparación de derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos de la fórmula general I, en que R^0 y R^3 en conjunto forman un grupo CHR^{11} y R^1 es distinto de hidrógeno y R^2 y R^4 hasta R^6 así como R^{12} tienen los significados indicados para la fórmula general I que se caracterizan porque compuestos de la fórmula general XIV se tratan con bromuro de hidrógeno y las olefinas correspondientes de la fórmula general XV

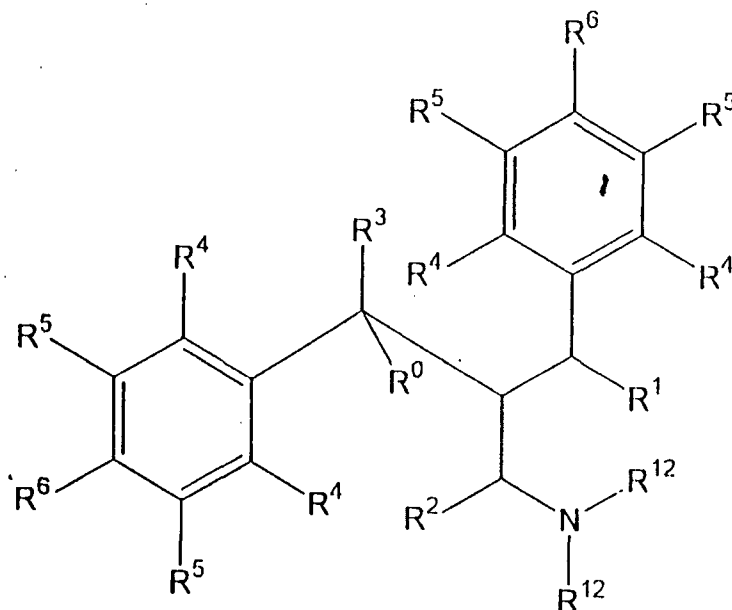


XV

se purifican por métodos convencionales y se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

Otros objetos de la invención son procedimientos de preparación de derivados de 3-amino-2-bencilo-1-fenil-propano sustituidos de la fórmula general I, en que $R^0 = H$ y R^1 distinto de H y R^2 hasta R^6 así como R^{12} tienen los significados indicados para la fórmula general I que se caracterizan porque el compuesto de la fórmula general XV se hidrogena con hidrógeno en presencia

de un catalizador de paladio/carbono para dar los alcanos correspondientes de la fórmula general XVI



XVI

y éstos se purifican por métodos convencionales y se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

Otro objeto de la invención es un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula general I, en que R^4 y/o R^5 y/o R^6 representan OH y R^0 hasta R^3 así como R^{12} tienen los significados indicados para la fórmula general I que se caracteriza porque el compuesto de la fórmula general I, en que R^4 y/o R^5 y/o R^6 representan un grupo metoxilo y R^0 hasta R^3 así como R^{12} tienen los significados indicados para la fórmula general I se tratan con metionina en ácido metanosulfónico, particularmente a una temperatura $\geq 60^\circ\text{C}$ (J.C.S. Perkin I 1977, 2288-2289).

Los compuestos de la fórmula general I pueden salificarse con ácidos fisiológicamente tolerables, por ejemplo ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico. Preferiblemente la

salificación se lleva a cabo en un solvente, por ejemplo éter dietílico, éter diisopropílico, acetato de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Para la preparación del clorhidrato también es adecuado trimetilclorosilano en metiletilcetona.

Los derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos de la invención de la fórmula general I son toxicológicamente inocuos y por lo tanto son sustancias farmacéuticamente activas adecuadas.

Por lo tanto otro objeto de la invención son medicamentos que contienen como sustancia activa al menos un derivado de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituido de la fórmula general I y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables y eventualmente otras sustancias activas y/o excipientes, con excepción de los compuestos de la fórmula general I'.

en que los radicales R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$ y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y $R^{4'}$ a $R^{6'}$ representan H, los radicales R^{12} representan sendos grupos CH^3 , y el correspondiente clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, R^6 representa el grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{6'}$ representa el grupo OCH_3 , y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , y el correspondiente clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{6'}$ representa Cl y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H , y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 ,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ representan respectivamente un grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y $R^{4'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, R^4 , R^6 y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 y R^1 , R^2 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 representa OH , R^3 representa H , CH_3 , C_3H_7 no ramificado, C_5H_{11} no ramificado, ciclohexilo, fenilo o bencilo y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H , y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como los correspondientes clorhidratos,

en que R^0 representa OH , R^3 representa C_2H_5 y R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato y iodometilato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^6 = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H , y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{6'} = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H , y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 y el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 =$ fenilo, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 =$ fenilo, R^6 representa el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 =$ fenilo, $R^{6'}$ representa el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 así como el correspondiente clorhidrato y el correspondiente iodometilato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 =$ fenilo, R^6 y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^{6'} = OCH_3$, R^1 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 así como el correspondiente clorhidrato,

en que R^0 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan sendos átomos de hidrógeno, $R^3 =$ fenilo y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H, R^3 y R^0 representan en conjunto el grupo CHR^{11} , y el radical R^{11} y los

radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

y

en que R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan sendos átomos de hidrógeno, R^3 y R^0 representan en conjunto el grupo $=N-OH$, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH^3 y el correspondiente clorhidrato,

Otro objeto de la invención es la utilización de al menos un derivado de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituido de la fórmula general I y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento analgésico, con la excepción de los compuestos de la fórmula general I'.

en que los radicales R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$ y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y $R^{4'}$ a $R^{6'}$ representan H, los radicales R^{12} representan sendos grupos CH^3 , y el correspondiente clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, R^6 representa el grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{6'}$ representa el grupo OCH_3 , y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , y el correspondiente clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{6'}$ representa Cl y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H , y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 ,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ representan respectivamente un grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y $R^{4'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, R^4 , R^6 y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 y R^1 , R^2 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 representa OH , R^3 representa H , CH_3 , C_3H_7 no ramificado, C_5H_{11} no ramificado, ciclohexilo, fenilo o bencilo y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H , y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como los correspondientes clorhidratos,

en que R^0 representa OH , R^3 representa C_2H_5 y R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato y iodometilato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^6 = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H , y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{6'} = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H , y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 y el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, R^6 representa el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{6'}$ representa el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 así como el correspondiente clorhidrato y el correspondiente iodometilato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, R^6 y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^{6'} = OCH_3$, R^1 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 así como el correspondiente clorhidrato,

en que R^0 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan sendos átomos de hidrógeno, $R^3 = \text{fenilo}$ y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H, R^3 y R^0 representan en conjunto el grupo CHR^{11} , y el radical R^{11} y los

radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

Otro objeto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de 3-amino-2-bencil-1-fenil propano sustituido de la fórmula general I y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria, inflamaciones, alergias, depresiones, abuso de drogas o alcohol, gastritis, diarrea, afecciones cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos, afecciones psíquicas o epilepsia.

Para la preparación de formulaciones farmacéuticas correspondientes se utilizan además de al menos un derivado de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituido de la fórmula general I, vehículos, cargas, solventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La selección de los excipientes así como las cantidades a utilizar de los mismos dependen de la vía de aplicación del medicamento, o sea por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local, por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y en los ojos. Para la aplicación oral son adecuados preparados en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes y para la aplicación parenteral, tópica, e inhalativa, las soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y sprays.

Los compuestos de la presente invención de la fórmula general I en un depósito en forma disuelta o un parche, eventualmente con agregado de sustancias que favorecen la penetración en la piel, son preparaciones adecuadas para la aplicación percutánea. Los preparados de aplicación oral o

percutánea pueden liberar el compuesto de la presente invención de la fórmula general I en forma retardada.

La cantidad de sustancia activa a administrar a los pacientes depende del peso del paciente, del tipo de aplicación, de la indicación y severidad de la enfermedad. Generalmente se aplica 50 a 500 mg/kg de al menos un derivado de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano de la fórmula I.

La invención será ilustrada a continuación en base a los siguientes ejemplos no limitativos.

Los rendimientos de los compuestos preparados no están optimizados.

Todas las temperaturas de punto de fusión son sin corregir.

Salvo indicación en contrario, se utiliza éter de petróleo con un intervalo de ebullición de 50-70°C. La indicación éter significa éter dietílico.

Como fase estacionaria para la cromatografía sobre columna se utiliza sílica gel 60 (0,040-0,63 mm) de la empresa E. Merck, Darmstadt, Alemania.

Las investigaciones cromatográficas sobre capa delgada se llevan a cabo sobre placas preparadas HPTLC, sílica gel 60 F 254, de la empresa E. Merck, Darmstadt, Alemania.

Las separaciones de racematos se llevaron a cabo sobre una columna Chiracel OD.

Las proporciones de mezcla de los eluyentes para todos los ensayos cromatográficos están indicados en Volumen/Volumen.

Ejemplo 1:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona

Etapa 1

1-(3-metoxi-fenil)-3-fenil-propan-1-ol

Se disuelven 19,1 ml (0,14 mol) de bromuro de 2-feniletilo en 100 ml de éter y se agregan por gotas a una suspensión de 3,4 g (0,14 mol) de magnesio en 300 ml de éter. Luego se agita durante una hora a 40°C y se enfría a 0°C. Enfriando con hielo se agregan 20,4 g (0,15 mol) de 3-metoxibenzaldehído en 100 ml de éter y se agita la solución de reacción durante la noche a 20°C. Luego se agregan a la solución de reacción 150 ml de una solución de cloruro de amonio al 20% a 0°C. La solución de reacción fue extraída tres veces con sendas porciones de 200 ml de éter y los extractos etéreos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio. El solvente fue eliminado bajo vacío. Después de secar se obtuvieron 28,5 g (98% del rendimiento teórico) de 1-(3-metoxifenil)-3-fenil-propan-1-ol en forma de aceite de color gris.

Etapas 2

1-(3-metoxifenil)-3-fenil-propan-1-ona

A una solución de 34 g (0,14 mol) de 1-(3-metoxifenil)-3-fenil-propan-1-ol en 500 ml de éter se agregaron enfriando con hielo 14,9 g (0,05 mol) de dicromato de potasio en una mezcla de 50 ml de agua y 10 ml de ácido sulfúrico concentrado y se dejó durante la noche a 20°C. La fase acuosa de color verde se separa y se extrae dos veces con sendas porciones de 100 ml de éter. Los extractos etéreos reunidos fueron secados sobre sulfato de sodio y el solvente fue luego eliminado bajo vacío. Se obtuvieron 28,0 g (83% del rendimiento teórico) del compuesto 1-(3-metoxifenil)-3-fenil-propan-1-ona en forma de aceite amarillo que se hizo reaccionar a continuación sin ulterior purificación.

Etapas 3

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ona

Se disuelven 28 g (0,12 mol) de 1-(3-metoxifenil)-3-fenil

-1-ona en 200 ml de acetonitrilo y bajo atmósfera de nitrógeno se agregan 11,3 g (0,12 mol) de la sal de iminio de paraformaldehído y clorhidrato de dimetilamina. Luego se calienta la preparación durante 1 hora a 60°C y a continuación se enfría a 20°C. Al agitar durante la noche el producto se precipita parcialmente. Se elimina el solvente bajo vacío y el producto bruto se disuelve en agua. Se agrega bicarbonato de sodio a la solución acuosa hasta pH 8 y se extrae tres veces con éter. Se reúnen los extractos etéreos, se secan sobre sulfato de sodio y se elimina el éter por destilación. La (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona se disuelve en 100 ml de metiletilcetona y se agrega solución etérea de HCl hasta pH 1. El precipitado resultante se filtra por succión, se lava con éter y se seca al vacío obteniéndose clorhidrato de 2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propano -1-ona con un rendimiento de 33,0 g (83% del teórico) de punto de fusión 130°C.

Ejemplo 2:

Clorhidrato de (2RS)-1-(3-benciloxi-fenil)-2-dimetilaminometil-3-fenil-propan-1-ona

La síntesis se llevó a cabo de acuerdo a las indicaciones en el Ejemplo 1. En lugar del 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 60,0 g (0,24 mol) de 3-benciloxi-benzaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron lugar a un rendimiento total de 48,0 g (53% del teórico) a través de las tres etapas hasta dar clorhidrato de 1-(3-benciloxi-fenil)-2-dimetilaminometil-3-fenil-propan-1-ona de punto de fusión 147°C.

Ejemplo 3:

Clorhidrato de (3RS)-2-bencil-1-(4-clorofenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona

La síntesis se llevó a cabo según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 16,9 g (0,12 mol) de 4-clorobenzaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron lugar a un rendimiento total de 12,0 g (47% del teórico) de clorhidrato de (3RS)-2-bencil-1-(4-clorofenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona de punto de fusión 164°C.

Ejemplo 4:

Clorhidrato de (2RS)-3-dimetilamino-2-(4-metoxi-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona.

La síntesis se llevó a cabo según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de bromuro de 2-feniletilo se utilizaron 30,1 g (0,14 mol) de bromuro de 2-(4-metoxifenil)-etilo. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron lugar a un rendimiento total de 10,5 g (29% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-3-dimetilamino-2-(4-metoxi-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona de punto de fusión 134°C.

Ejemplo 5:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona.

La síntesis se llevó a cabo según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 25,0 g (0,14 mol) de 3-trifluorometil-benzaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron lugar a un rendimiento total de 21,1 g (41% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona de punto de fusión 104°C.

Ejemplo 6:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-hidroxi-fenil)-propan-1-ona.

La síntesis del compuesto se llevó a cabo en cuatro etapas. Las primeras tres etapas se efectuaron según las indicaciones del Ejemplo 1 con idéntica relación molar. La cuarta etapa de reacción era el desdoblamiento del éter metílico para dar el compuesto clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-hidroxi-fenil)-propano-1-ona con metionina y ácido metanosulfónico. A tal efecto 10,0 g (0,03 mol) del éter metílico se disolvieron en 3,2 ml (0,033 mol) de ácido metanosulfónico y se calentaron con 4,5 g (0,6 mol) de metionina durante 2 horas a 75°C. Luego se enfrió la preparación de reacción a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se eliminó el ácido metanosulfónico bajo vacío y el residuo se purificó sobre columna cromatográfica con etanol. El rendimiento era de 0,8 g (2,4 mmol, 8% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-hidroxi-fenil)-propan-1-ona de punto de fusión 169°C.

Ejemplo 7:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-1-(3,5-dimetoxi-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona.

La síntesis se llevó a cabo según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 5,0 g (0,03 mol) de 3,5-dimetoxi-benzaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 1,3 g (12% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-2-bencil-1-(3,5-dimetoxi-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona de punto de fusión 151°C.

Ejemplo 8:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona.

La síntesis se llevó a cabo según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 12,5 g (0,075 mol) de 2,5-dimetoxi-benzaldehído. Las etapas de reacción

de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 4,3 g (15% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-2-bencil-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-3-dimetilamino -propan-1-ona de punto de fusión 149°C.

Ejemplo 9:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-1-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona.

La síntesis se llevó a cabo según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 12,5 g (0,075 mol) de 2,3-dimetoxibenzaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 3,5 g (14% del teórico) de clorhidrato de 2-bencil-1-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona. El compuesto es higroscópico.

Ejemplo 10:

Clorhidrato de (+)-(R)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1 con idéntica relación molar. Luego el racemato resultante se desdobló por vía cromatográfica sobre una columna Chiracel OD con etanol, acetato de etilo y solución acuosa saturada de amoníaco, en la proporción 1/1/0,05 en sus enantiómeros obteniéndose clorhidrato de (+)-(R)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona.

Ejemplo 11:

Clorhidrato de (-)-(S)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1 con idéntica relación molar. A continuación el racemato resultante se desdobló en sus enantiómeros por vía cromatográfica sobre columna Chiracel OD con etanol, acetato de etilo y solución

acuosa saturada de amoníaco en la proporción 1/1/0,05 obteniéndose clorhidrato de (-)-(S)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona.

Ejemplo 12:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-1-(2,3-dicloro-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 10,0 g (0,056 mol) de 2,3-dicloro-benzaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 0,17 g (1% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-2-bencil-1-(2,3-dicloro-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona de punto de fusión 114°C.

Ejemplo 13:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-1-(2,5-dicloro-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizó 5,0 g (0,028 mol) de 2,5-dicloro-benzaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 1,4 g (14% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-2-bencil-1-(2,4-dicloro-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona de punto de fusión 140°C.

Ejemplo 14:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 10,0 g (0,05 mol) de 2,3,4-trimetoxi-benzaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 6,2 g (26% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-2-

bencil-3-dimetilamino-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propan -1-ona de punto de fusión 141°C.

Ejemplo 15:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 10,0 g (0,05 mol) de 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 14,5 g (60% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propan -1-ona de punto de fusión 125°C.

Ejemplo 16:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-1-(2,5-dihidroxi-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 6. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 12,5 g (0,075 mol) de 2,5-dimetoxi-benzaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación, reacción de Mannich y desdoblamiento del éter dieron un rendimiento total de 0,6 g (2% del teórico) de Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-1-(2,5-dihidroxi-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona de punto de fusión 177°C.

Ejemplo 17:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2-metoxi-fenil)-propan-1-ona.

La síntesis se llevó a cabo según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 50,0 g (0,37 mol) de 2-metoxi-benzaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 4,7 g (3% del teórico) de clorhidrato de (2RS) -2-

bencil-3-dimetilamino-1-(2-metoxi-fenil)-propan-1-ona de punto de fusión 159°C.

Ejemplo 18:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-naftalen-2-il-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 10,0 g (0,064 mol) de naftalen-2-carbaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 3,7 g (15% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-naftalen-2-il-propan-1-ona de punto de fusión 135,3°C.

Ejemplo 19:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-fenantren-3-il-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 5,0 g (0,024 mol) de fenantren-2-carbaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 1,4 g (14% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-fenantren-3-il-propan-1-ona de punto de fusión 138,7°C.

Ejemplo 20:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2-hidroxi-fenil)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 6. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizó 2-metoxibenzaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich y desdoblamiento del éter dieron un rendimiento total de 2,0 g (2% del teórico) de clorhidrato de

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2-hidroxi-fenil)-propan-1-ona de punto de fusión 123°C.

Ejemplo 21:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2-fluoro-fenil)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del ejemplo 1. En lugar del 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 25,0 g (0,2 mol) de 2-fluoro-benzaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 0,37 g (1% del teórico) de clorhidrato de 2-bencil-3-dimetilamino-1-(2-fluoro-fenil)-propan-1-ona de punto de fusión 127°C.

Ejemplo 22:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metilsulfanil-fenil)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. Como eductos se utilizaron 5,0 g (0,025 mol) de 3-bromotioanisol y 6,7 g (0,025 mol) de 3-fenilpropionaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 0,4 g (6% del teórico) del clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metilsulfanil-fenil)-propan-1-ona de punto de fusión 118°C.

Ejemplo 23:

Clorhidrato de (2RS)-3-dimetilamino-2-(3-metil-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de bromuro de 2-feniletilo se utilizaron 5,2 g (0,026 mol) de 1-(2-bromo-etil)-3-metilbenceno. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 21 mg (0,3% del teórico) del clorhidrato de (2RS)-3-dimetilamino-2-(3-metil-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona de punto de fusión 130,6°C.

Ejemplo 24:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 8 con desdoblamiento subsiguiente del éter según el Ejemplo 6. Se obtuvieron 1,5 g (6% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-propan-1-ona de punto de fusión 90°C.

Ejemplo 25:

Clorhidrato de (2RS)-3-dimetilamino-2-(3-metoxi-bencil)-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de bromuro de 2-feniletilo se utilizaron 15,3 g (0,07 mol) de 1-(2-bromo-etil)-3-metoxibenceno. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 2,3 g (5% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-3-dimetilamino-2-(3-metoxi-bencil)-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ona.

Ejemplo 26:

Clorhidrato de (2RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-propionil)-benzonitrilo.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 3,0 g (0,038 mol) de 3-ciano-carbaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 1,3 g (10% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-propionil)-benzonitrilo de punto de fusión 154°C.

Ejemplo 27:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-1-bifenil-3-il-3-dimetilamino-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. Se utilizaron 5,0 g (0,021 mol) de 3-bromobifenilo y 2,8 g (0,021 mol) de 3-fenilpropionaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich tienen un rendimiento total de 0,7 g (8% del teórico) del clorhidrato de 2-bencil-1-bifenil-3-il-3-dimetilamino-propan-1-ona de punto de fusión 162°C.

Ejemplo 28:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 25,0 g (0,134 mol) de 6-metoxi-naftalen-2-carbaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 4,3 g (8% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propan-1-ona de punto de fusión 88-95°C.

Ejemplo 29:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-propan-1-ona.

La preparación se llevó a cabo por desdoblamiento del éter a partir de clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propan-1-ona del Ejemplo 28 según el Ejemplo 6. La síntesis dio un rendimiento de 9,5 g (40% del teórico) del clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-propan-1-ona de punto de fusión 180-182°C.

Ejemplo 30:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-1-bifenil-2-il-3-dimetilamino-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. Se hicieron reaccionar 5,0 g (0,021 mol) de 2-bromobifenilo con

2,8 g (0,021 mol) de 3-fenilpropionaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 2,8 (35% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-2-bencil-1-bifenil-2-il-3-dimetilamino-propan-1-ona de punto de fusión 134-134,8°C.

Ejemplo 31:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 5,0 g (0,03 mol) de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 2,6 g (24% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-2-bencil-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona de punto de fusión 150,3°C.

Ejemplo 32:

Clorhidrato de (2RS)-2-dimetilaminometil-1-[(1RS)-3-(1-hidroxipropil)-fenil]-3-fenil-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizaron 10,0 g (0,075 mol) de benceno-1,3-dicarbaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 2,0 g (6% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-2-dimetilaminometil-1-[(1RS)-3-(1-hidroxipropil)-fenil]-3-fenil-propan-1-ona de punto de fusión 135°C.

Ejemplo 33:

Clorhidrato de (+)-(R)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-hidroxipropil)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. A continuación se llevó a cabo el desdoblamiento del éter según el Ejemplo 6, y una separación de racematos sobre columna

cromatográfica con etanol como eluyente, dando un rendimiento total de 20 mg (0,5% del teórico) de clorhidrato de (+)-(R)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-hidroxi-fenil)-propan-1-ona.

Ejemplo 34:

Clorhidrato de (-)-(S)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-hidroxi-fenil)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. A continuación se llevó a cabo el desdoblamiento del éter según el Ejemplo 6, así como un desdoblamiento del racemato sobre columna cromatográfica en etanol como eluyente, dando un rendimiento total de 20 mg (0,5% del teórico) de clorhidrato de (-)-(S)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-hidroxi-fenil)-propan-1-ona.

Ejemplo 35:

Clorhidrato de (2RS)-3-dimetilamino-2-(2-fluoro-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de bromuro de 2-feniletilo se utilizaron 5,0 g (0,025 mol) de 1-(2-bromo-etil)-2-fluoro-benceno. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 0,6 g (7% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-3-dimetilamino-2-(2-fluoro-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona de punto de fusión 111°C.

Ejemplo 36:

Clorhidrato de (2RS)-3-dimetilamino-2-(3-fluoro-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar del bromuro de 2-feniletilo se utilizaron 5,0 g (0,025 mol) de 1-(2-bromo-etil)-3-fluoro-benceno. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 0,2 g (1% del teórico) de clorhidrato de

(2RS)-3-dimetilamino-2-(3-fluoro-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona de punto de fusión 141°C.

Ejemplo 37:

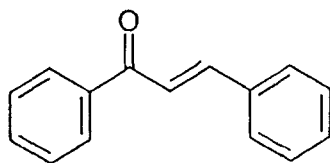
Clorhidrato de (2RS)-3-dimetilamino-2-(4-fluoro-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de bromuro de 2-feniletilo se utilizaron 5,0 g (0,025 mol) de 1-(2-bromo-etil)-4-fluoro-benceno. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron un rendimiento total de 0,6 g (7% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-3-dimetilamino-2-(4-fluoro-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona de punto de fusión 138°C.

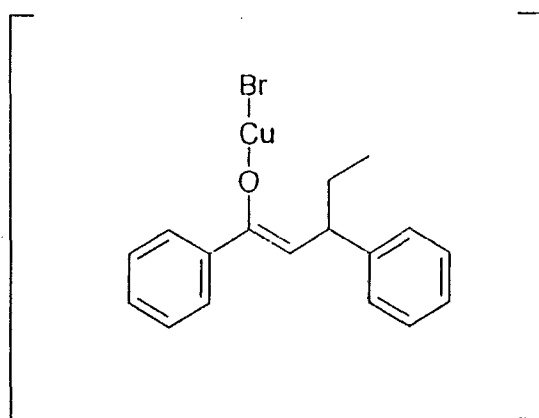
Ejemplo 38:

Clorhidrato de Z-(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3-difenil-pentan-1-ona.

La síntesis del compuesto no se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. Primeramente se llevó a cabo una condensación aldólica de benzaldehído y acetofenona en cantidades equimolares para dar 1,3-difenil-propenona



Este compuesto se hizo reaccionar primeramente con una cantidad equimolar de cuprato del bromuro de etilo en una adición 1,4 para dar el enolato correspondiente. El compuesto cuproorgánico se generó in situ a partir del compuesto de Grignard de bromuro de etilo y magnesio por transmetalización con ioduro cuproso.



Se siguió haciendo reaccionar este enolato in situ con una cantidad equimolar de la sal de Eschenmoser, se agitó durante la noche a 20°C y luego se procesó en medio acuoso. La fase acuosa fue alcalinizada y el producto fue extraído con éter. Luego se precipitó el clorhidrato de Z-(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3-difenil-pentan-1-ona por agregado de cloruro de trimetilsililo en metiletilcetona para dar la base libre.

Se obtuvieron 2,6 g (71% del rendimiento teórico) de clorhidrato de Z-(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3-difenil-pentan-1-ona de punto de fusión 177°C. Se formó exclusivamente el diastereómero Z-(eritro).

Ejemplo 39:

Clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-3-(3-metoxifenil)-1,3-difenil-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 38. En lugar de bromuro de etilo se utilizó 3-bromoanisol como componente de la adición de cuprato. La síntesis dio un rendimiento total de 7,5 g (48% del teórico) de clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-3-(3-metoxifenil)-1,3-difenil propan-1-ona de punto de fusión 192°C. Se formó exclusivamente el diastereómero E-(treo).

Ejemplo 40:

Clorhidrato de (2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3,3-tris-(3-metoxifenil)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 38. En la condensación aldólica se utilizaron 3-metoxiacetofenona y 3-metoxibenzaldehído en cantidades equimolares. El derivado de calcona se hizo reaccionar con 3-bromoanisol en adición de cuprato y luego se hizo la reacción con la sal de Eschenmoser. La síntesis dio un rendimiento total de 0,3 g (2% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3,3-tris-(3-metoxifenil)-propan-1-ona de punto de fusión 165,1°C.

Ejemplo 41:

Clorhidrato de (2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3-bis-(3-metoxifenil)-3-fenilpropan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 38. En la condensación aldólica se utilizaron 3-metoxiacetofenona y 3-metoxibenzaldehído en cantidades equimolares. El correspondiente derivado de calcona se hizo reaccionar con bromobenceno en la adición de cuprato y luego se llevó a cabo la reacción con la sal de Eschenmoser. La síntesis dio un rendimiento total de 4,5 g (17% del teórico) a través de las tres etapas para dar el clorhidrato de (2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3-bis-(3-metoxifenil)-3-fenilpropan-1-ona de punto de fusión 139,1°C.

Ejemplo 42:

Clorhidrato de (2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3-difenil-3-p-tolilpropan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 38. El derivado de calcona se hizo reaccionar con 4-bromotolueno y a continuación se agregó la sal de Eschenmoser en cantidad equimolar. El rendimiento en clorhidrato de (2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3-difenil-3-p-tolilpropan-1-ona era de 0,7 g (41% del teórico).

Ejemplo 43:

Clorhidrato de (Z)-(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-3,4-difenil-butano-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 38. En la condensación aldólica se utilizaron 3-metoxiacetofenona y benzaldehído en cantidades equimolares. El derivado de calcona se hizo reaccionar con cloruro de bencilo. El rendimiento en clorhidrato de (Z)-(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-3,4-difenil-butano-1-ona era de 0,8 g (33% del teórico) de punto de fusión 81,5°C. Se formó solamente el diastereómero Z-(eritro).

Ejemplo 44:

Clorhidrato de (2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3,6-trifenilhexan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 38. El derivado de calcona se hizo reaccionar con 1-bromo-3-fenil-propano. Luego se agregó la sal de Eschenmoser en cantidad equimolar. El rendimiento en clorhidrato de (2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3,6-trifenil-hexano-1-ona era de 0,9 g (44% del teórico).

Ejemplo 45:

Clorhidrato de (2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-3-fenil-pentan-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 38. En la condensación aldólica se utilizó 3-metoxiacetofenona y benzaldehído en cantidades equimolares. El derivado de calcona se hizo reaccionar con bromuro de etilo en la adición de cuprato. Luego se hizo reaccionar con la sal de Eschenmoser. La síntesis dio un rendimiento total de 0,8 g (7% del teórico) de clorhidrato de (2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil -1-(3-metoxifenil)-3-fenil-pentan-1-ona de punto de fusión 89,5°C.

Ejemplo 46:

Clorhidrato de (2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-3,3-bis-(3-metoxi-fenil)-1-naftalen-2-il-propan-1-ona.

La síntesis se hizo según las indicaciones del Ejemplo 38. En la condensación aldólica se utilizó 1-naftalen-2-il-etanona y 3-metoxi-benzaldehído en cantidades equimolares. El derivado de calcona se hizo reaccionar con m-bromoanisol en la adición de cuprato. Luego se hizo reaccionar con una cantidad equimolar de sal de Eschenmoser. La síntesis dio un rendimiento total de 10,3 g (65% del teórico) en las tres etapas para dar clorhidrato de (2RS)-(3RS)-2-dimetilaminoetil-3,3-bis-(3-metoxi-fenil)-1-naftalen-2-il-propan-1-ona de punto de fusión 192,8°C.

Ejemplo 47:

Clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-3-bencil-4-dimetilamino-2-(3-metoxi-fenil)-butan-2-ol.

La síntesis se realizó hasta la tercera etapa según las indicaciones del Ejemplo 1. Luego se hizo reaccionar 10 g (0,03 mol) de 2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona con 10 g (0,069 mol) de ioduro de metilmagnesio para dar E-(2RS)-(3RS)-3-bencil-4-dimetilamino-2-(3-metoxi-fenil)-butano-2-ol. El reactivo de Grignard se preparó a partir de ioduro de metilo y magnesio en 200 ml de éter, se enfrió a 0°C y se agregó la cetona 2-bencil-3-dimetilaminol-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona, disuelta en 200 ml de éter, por gotas en el término de 30 minutos. Luego se agitó durante la noche a 20°C, se descompuso el exceso de reactivo de Grignard con solución de cloruro de amonio al 20% y se extrajo con 900 ml de éter. Se separó el solvente por destilación, el residuo se disolvió en metiletilcetona y se agregó un exceso de cloruro de trimetilsililo. Al agregar éter se formó un precipitado blanco que se filtró por succión, se lavó con éter y se secó. La síntesis dio un rendimiento de 8,4 g (80%

del teórico) de clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-3-bencil-4-dimetilamino-2-(3-metoxi-fenil)-butan-2-ol de punto de fusión 186°C.

Ejemplo 48:

Clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-2-bencil-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-pentan-3-ol.

La síntesis se realizó hasta la tercera etapa según la indicaciones del Ejemplo 1. Luego el compuesto 2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona se hizo reaccionar con bromuro de etilmagnesio. El reactivo de Grignard se generó en este ejemplo a partir de 1,2 g (11 mmol) de bromuro de etilo en 50 ml de éter con 0,27 g (11 mmol) de magnesio y se hizo reaccionar con 2,5 g (7,5 mmol) de 2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona a 0°C. El rendimiento en clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-2-bencil-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-pentan-3-ol era de 1,87 g (71% del teórico). El punto de fusión era de 186,0°C.

Ejemplo 49:

Clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-3-bencil-4-dimetilamino-2-(3-metoxi-fenil)-1-fenil-butan-2-ol.

La síntesis se realizó hasta la tercera etapa según las indicaciones del Ejemplo 1 y luego el compuesto 2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona se hizo reaccionar con bromuro de bencilmagnesio. El reactivo de Grignard se generó a partir de 1,5 g (8,75 mmol) de bromuro de bencilo en 50 ml de éter y 0,21 g (8.75 mmol) de magnesio que se hizo reaccionar con 2,5 g (7,5 mmol) de 2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propano-1-ona a 0°C. El rendimiento en clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-3-bencil-4-dimetilamino-2-(3-metoxi -fenil)-1-fenil-butan-2-ol era de 0,94 g (29% del teórico) con un punto de fusión de 208,7°C.

Ejemplo 50:

Clorhidrato de Z-(1RS)-(2RS)-2-bencil-1-(4-cloro-fenil)-3-dimetil-amino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ol.

La síntesis se realizó hasta la tercera etapa según las indicaciones del Ejemplo 3. Luego se hizo reaccionar el compuesto (3RS)-2-bencil-1-(4-clorofenil)-3-dimetilamino-propano -1-ona con bromuro de m-anisolmagnesio. El reactivo de Grignard se generó a partir de 3,7 g (20 mmol) de m-bromoanisol en 5 ml de tetrahidrofurano (THF) con 0,5 g (20 mmol) de magnesio y se hizo reaccionar con 5 g (15 mmol) de 2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propano-1-ona en 10 ml de THF a 0°C. El rendimiento en clorhidrato de Z-(1RS)-(2RS)-2-bencil-1-(4-cloro-fenil)-3-dimetil-amino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ol era de 2,5 g (41% del teórico) teniendo un punto de fusión de 145°C.

Ejemplo 51:

Clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-2-bencil-3-(4-cloro-fenil)-1-dimetil-amino-pentan-3-ol.

La síntesis se realizó hasta la tercera etapa según las indicaciones del Ejemplo 3. Luego el compuesto (3RS)-2-bencil-1-(4-clorofenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona se hizo reaccionar con bromuro de etilmagnesio. El reactivo de Grignard se generó a partir de 1,5 g (20 mmol) de bromuro de etilo en 10 ml de éter con 0,5 g (20 mmol) de magnesio y se hizo reaccionar con 5 g (15 mmol) de (3RS)-2-bencil-1-(4-clorofenil)-3-dimetilamino -propano-1-ona en 10 ml de éter a 0°C. El rendimiento en clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-2-bencil-3-(4-cloro-fenil)-1-dimetil-amino-pentan-3-ol era de 3,5 g (53% del teórico) teniendo un punto de fusión de 237°C.

Ejemplo 52:

Clorhidrato de E-(2RS)-(4RS)-3-bencil-2-(3-benciloxi-fenil)-4-dimetil-amino-butano-2-ol.

La síntesis se realizó hasta la tercera etapa según las indicaciones del Ejemplo 2. Luego el compuesto 1-(3-benciloxi-fenil)-2-dimetilaminometil-3-fenil-propan-1-ona se hizo reaccionar con ioduro de metilmagnesio. El reactivo de Grignard se generó a partir de 3,2 g (22,5 mmol) de ioduro de metilo en 50 ml de éter con 0,45 g (20 mmol) de magnesio y se hizo reaccionar con 5 g (12,2 mmol) de 1-(3-benciloxi-fenil)-2-dimetilaminometil-3-fenil-propan-1-ona en 100 ml de éter a 0°C. El rendimiento era de 4,2 g (81% del teórico) con un punto de fusión 215°C.

Ejemplo 53:

Clorhidrato de E-(2RS)-3(RS)-2-bencil-3-(3-benciloxi-fenil)-1-dimetil-amino-pentan-3-ol.

La síntesis se realizó hasta la tercera etapa según las indicaciones del ejemplo 2. Luego el compuesto 1-(3-benciloxi-fenil)-2-dimetilaminometil-3-fenil-propano-1-ona se hizo reaccionar con bromuro de etilmagnesio. El reactivo de Grignard se generó a partir de 1,5 g (14,0 mmol) de bromuro de etilo en 50 ml de éter con 0,27 g (11,0 mmol) de magnesio y se hizo reaccionar con 2,5 g (7,5 mmol) de 1-(3-benciloxi-fenil)-2-dimetilaminometil-3-fenil-propano-1-ona en 100 ml de éter a 0°C. El rendimiento en clorhidrato de 3-(2RS)-3(RS)-2-bencil-3-(3-benciloxi-fenil)-1-dimetil-amino-pentano-3-ol era de 1,8 g (60% del teórico) con un punto de fusión de 233°C.

Ejemplo 54:

Clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-1-fenil-hex-5-en 3-ol.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 47. El reactivo de Grignard se generó a partir de 2,3 g (19,0 mmol) de bromuro de alilo en 50 ml de éter con 0,41 g (18,0 mmol) de magnesio y se hizo reaccionar con 5 g (15,0 mmol) de 2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propano-1-ona a 0°C. El

rendimiento en clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-1-fenil-hex-5-en-3-ol era de 0,6 g (9% del teórico) con un punto de fusión de 140-145°C.

Ejemplo 55:

Clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1,1-bis-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ol.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 47. El reactivo de Grignard se generó a partir de 6,2 g (34 mmol) de 3-bromoanisol en 100 ml de tetrahidrofurano con 0,5 g (20 mmol) de magnesio y se hizo reaccionar con 5 g (15 mmol) de 2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propano-1-ona a 0°C. El rendimiento en clorhidrato de E-(1RS)-(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1,1-bis-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ol era de 4,6 g (71% del teórico), con punto de fusión 177-179°C.

Ejemplo 56:

(2RS)-(3RS)-3-bencil-4-dimetilamino-1,1,1-trifluoro-2-(3-metoxi-fenil)-butano-2-ol.

La síntesis se realizó hasta la tercera etapa según las indicaciones del Ejemplo 1. Luego 2,0 g de 2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propano-1-ona fueron adicionados a una temperatura de -10°C con 0,97 g (6,8 mmol) de trifluorometil-trimetilsilano en 25 ml de tetrahidrofurano y se agitó durante una hora. Luego se calentó la solución a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El procesamiento se llevó a cabo según las indicaciones del Ejemplo 1 y el rendimiento en (2RS)-(3RS)-3-bencil-4-dimetilamino-1,1,1-trifluoro-2-(3-metoxi-fenil)-butano-2-ol era de 1,2 g (3 mmol, 44% del teórico) como base libre.

Ejemplo 57:

Clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-1-hidroxipropil)-fenol.

La síntesis se llevó a cabo hasta la tercera etapa según las indicaciones para el Ejemplo 1. A continuación 2,2 g (5,8 mmol) de 2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-benciloxi-fenil)-propan-1-ona fueron hidrogenados en presencia de 0,2 g de Pd/C (10%) con hidrógeno a una presión de 1 bar en etanol durante 24 horas. A continuación se separó el catalizador por filtración y el solvente bajo vacío. Se obtuvieron y aislaron 0,9 g (30% del rendimiento teórico) de clorhidrato de E-(1RS)-(2RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-1-hidroxi-propil)-fenol con punto de fusión 108°C, después de precipitar con HCl.

Ejemplo 58:

Clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-1-hidroxi-1-metil-propil)-fenol.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 51 con desdoblamiento subsiguiente del éter con hidrógeno según el Ejemplo 57. El rendimiento en clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-1-hidroxi-1-metil-propil)-fenol, era de 1,2 g (44% del teórico) con un punto de fusión de 196°C.

Ejemplo 59:

Clorhidrato de E-(2RS)-3(RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-propil)-fenol.

La síntesis se realizó según las indicaciones para el Ejemplo 53 con desdoblamiento subsiguiente del éter con hidrógeno según el Ejemplo 57. El rendimiento en clorhidrato de E-(2RS)-3(RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-propil)-fenol, era de 1,2 g (44% del teórico) con un punto de fusión de 158,7°C.

Ejemplo 60:

Clorhidrato de (E)-(2RS)-(3RS)-3-bencil-2-(4-cloro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butano-2-ol.

La síntesis se realizó hasta la tercera etapa según las indicaciones para el Ejemplo 3. 2,6 g de clorhidrato de (3RS)-2-

bencil-1-(4-clorofenil)-3-dimetilamino-propano-1-ona se agregaron a una temperatura de 10°C a una solución de 0,5 g (0,02 mol) de magnesio y 2,3 ml (0,02 mmol) de cloruro de bencilo en 40 ml de éter. Luego se calentó la solución a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El procesamiento se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1 y el rendimiento en clorhidrato de (E)-(2RS)-3-bencil-2-(4-cloro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butano-2-ol era de 0,52 g (12% del teórico) con un punto de fusión de 226,8°C.

Ejemplo 61:

Clorhidrato de (Z)-(2RS)-(3RS)-3-bencil-2-(4-cloro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butano-2-ona.

La síntesis se realizó se realizó hasta la tercera etapa según las indicaciones para el Ejemplo 3. 2,6 g de clorhidrato de (3RS)-2-bencil-1-(4-clorofenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona se agregaron a una temperatura de 10°C a una solución de 0,5 g (0,02 mol) de magnesio y 2,3 ml (0,02 mmol) de cloruro de bencilo en 40 ml de éter. Luego la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El procesamiento se realizó según el Ejemplo 1. El rendimiento en clorhidrato de (Z)-(2RS)-(3RS)-3-bencil-2-(4-cloro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butano-2-ol era de 0,2 g (5% del teórico) con punto de fusión de 266,1°C.

Ejemplo 62:

Clorhidrato de (2RS)-3-[1-(1-bencil-2-dimetilamino-etil)-vinil]-fenol.

La síntesis se realizó hasta la cuarta etapa según las indicaciones para el Ejemplo 47. Luego se agitaron 0,5 g (1,6 mmol) de E-(2RS)-(3RS)-3-bencil-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-butano-2-ol con 15 ml de solución de HBr al 33% en ácido acético glacial a una temperatura de 20°C durante 3 días. A continuación se separaron por agitación al vacío el solvente y el

exceso de HBr y el residuo se disolvió en 25 ml de etilmetilcetona y se calentó durante 6,5 horas a 70°C. A continuación se separó el solvente al vacío, el residuo se disolvió en metiletilcetona y la base libre se precipitó en forma de clorhidrato con cloruro de trimetilsililo. El rendimiento en clorhidrato de (2RS)-3-[1-(1-bencil-2-dimetilamino-etil)-vinil]-fenol era de 0,19 g (38% del teórico).

Ejemplo 63:

Clorhidrato de Z/E-(2RS)-3-[1-(1-bencil-2-dimetilamino-etil)-propenil]-fenol.

La síntesis se realizó hasta la cuarta etapa según las indicaciones para el Ejemplo 48. A continuación 1,0 g (2,75 mmol) de E-(2RS)-(3RS)-2-bencil-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-pentano-3-ol en forma de clorhidrato, se agitaron con 10 ml de solución de HBr al 33% en ácido acético glacial durante 24 horas a una temperatura de 20°C. A continuación se separó el solvente y el exceso de HBr por destilación al vacío, el residuo se disolvió en 25 ml de etilmetilcetona y se calentó durante 2 horas a 70°C. A continuación el solvente se eliminó al vacío, el residuo fue disuelto en metiletilcetona y la base libre fue precipitada como clorhidrato con cloruro de trimetilsililo. El rendimiento en clorhidrato de Z/E-(2RS)-3-[1-(bencil-2-dimetilamino-etil)-propenil]-fenol era de 0,09 g (10% del teórico).

Ejemplo 64:

Clorhidrato de E-(2RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pent-3-enil]-dimetil-amina.

La síntesis se realizó hasta la cuarta etapa según las indicaciones para el Ejemplo 48. A continuación se agitaron 5,2 g (14,3 mmol) de clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-2-bencil-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-pentano-3-ol con 7,5 ml de cloruro de tionilo durante 5 horas a 20°C. Se eliminó el exceso

de cloruro de tionilo por destilación al vacío y el residuo se disolvió en 75 ml de éter. El precipitado resultante fue lavado con éter. El rendimiento era de 4,3 g (78% del teórico). 3,6 g (9,4 mmol) del cloruro resultante fueron hidrogenados con hidrógeno en presencia de 0,36 g de Pd/C al 10% bajo una presión de 2 bar. Después de separar el Pd/C por filtración la sustancia fue precipitada como clorhidrato.

En la mezcla de reacción se formaron los dos estereoisómeros Z y E relativos a la doble ligadura, que fueran separados por cromatografía sobre columna (eluyente/acetato de etilo). El rendimiento en clorhidrato de E-(2RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pent-3-enil]-dimetil-amina era de 0,79 g (24% del teórico).

Ejemplo 65:

Clorhidrato de Z-(2RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pent-3-enil]-dimetil-amina.

La síntesis se realizó hasta la cuarta etapa por las indicaciones para el Ejemplo 64. El isómero Z fue precipitado en forma fraccionada después del isómero E. El rendimiento en clorhidrato de Z-(2RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pent-3-enil]-dimetilamina era de 0,4 g (1,1 mmol, 4% del teórico) con un punto de fusión de 165°C.

Ejemplo 66:

Clorhidrato de (Z/E)-(2RS)-(3RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pentil]-dimetilamina.

La síntesis se realizó según las indicaciones para el Ejemplo 64 para el producto inicial de la hidrogenación. A partir de 10 g (24 mmol) de clorhidrato de Z-(2RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pent-3-enil]-dimetil-amina se obtuvieron después de la hidrogenación en presencia de 1,0 g de Pd/C al 10% y una

presión de hidrógeno de 2 bar, 3,3 g de la mezcla de isómeros. El rendimiento era de 36% con un punto de fusión de 141,8°C.

Ejemplo 67:

Clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pentil]-dimetil-amina.

La síntesis se realizó hasta la cuarta etapa según las indicaciones para el Ejemplo 66. El clorhidrato de E-(2RS)-(3RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pentil]-dimetil-amina de punto de fusión 125°C se aisló de la mezcla de isómeros por cromatografía sobre columna con etanol/acetato de etilo 4/1.

Ejemplo 68:

Clorhidrato de (2RS)-(3RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-1-etil-propil)-fenol.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 66. Luego se desdobló el eter metílico con hidruro de dibutilaluminio (DIBAIH). Para ello 2,8 g (8,0 mmol) de clorhidrato de (2RS)-(3RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pentil] - dimetilamina primeramente se convirtieron en la base libre y luego se agregaron en 20 ml de tolueno 25 ml de DIBAIH, se calentó durante 3 horas a 110°C y se agitó durante la noche en 20°C. Después de procesar (agregado de etanol, agua y acetato de etilo) se concentró el residuo orgánico y el remanente se disolvió en metiletilcetona. Después de agregar cloruro de trimetilsililo hasta reacción ácida se obtuvieron 1,3 g (48% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (2RS)-(3RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-1-etil-propil)-fenol de punto de fusión 166-173°C.

Ejemplo 69:

Clorhidrato de (1RS)-(2RS)-2-bencil-1-(3-metoxi-fenil)-N,N-dimetil-propano-1,3-diamina.

La síntesis se realizó hasta la tercera etapa según el Ejemplo 1. El clorhidrato de 2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-

fenil)-propano-1-ona se hizo reaccionar luego con clorhidrato de hidroxilamina para dar la oxima correspondiente. A tal efecto, 5 g (0,015 mol) de 2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propano-1-ona fueron disueltos con 2,1 g (0,03 mol) de clorhidrato de hidroxilamina en 15 ml de agua y 20 ml de etanol. El tiempo de reacción era 5 minutos, y el rendimiento en oxima de 1,7 g (33% del teórico).

Este compuesto fue secado e hidrogenado en etanol con hidrógeno bajo una presión de 1 bar en presencia de 1,0 g Pd/C durante 48 horas. El rendimiento en clorhidrato de (1RS)-(2RS)-2-bencil-1-(3-metoxi-fenil)-N,N-dimetil-propano-1,3-diamina, era de 1,1 g (50% del teórico). La descomposición comenzó a partir de 133°C.

Ejemplo 70:

Clorhidrato de (2RS)-2-dimetilamino-2-(3-fluoro-bencil)-1-(3-hidroxi-fenil)-propano-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 36. A continuación se realizó el desdoblamiento del éter según las indicaciones del Ejemplo 68. El compuesto clorhidrato de (2RS)-2-dimetilamino-2-(3-fluoro-bencil)-1-(3-hidroxi-fenil)-propano-1-ona se obtuvo con un rendimiento total de 107 mg (0,5% del teórico). Su punto de fusión era de 153,9°C.

Ejemplo 71:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(4-metoxi-2,3-dimetil-fenil)-propano-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizó 4-metoxi-2,3-dimetil-benzaldehído. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron el compuesto clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(4-metoxi-2,3-dimetil-fenil)-propano-1-ona con un rendimiento total de 6,0 g. Punto de fusión 154,9°C.

Ejemplo 72:

Clorhidrato de (2RS)-2-(3-cloro-bencil)-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propano-1-ona.

La síntesis se realizó las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de bromuro de 2-feniletilo se utilizó 1-(2-bromo-etil)-3-cloro-benceno. Las etapas de reacción de Grignard, oxidación y reacción de Mannich dieron clorhidrato de (2RS)-2-(3-cloro-bencil)-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propano-1-ona con un rendimiento total de 22 mg. El punto de fusión del compuesto era de 148,7°C.

Ejemplo 73:

Clorhidrato de (2RS)-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-2-(3-metil-bencil)-propano-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de bromuro de fenetilo se utilizó 1-(2-bromo-etil)-3-metil-benceno. El compuesto clorhidrato de (2RS)-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-2-(3-metil-bencil)-propano-1-ona se obtuvo con un rendimiento total de 21 mg. El punto de fusión del compuesto era de 130,6°C.

Ejemplo 74:

Clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-propano-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizó 2,4,6-trimetilbenzaldehído. El compuesto clorhidrato de (2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-propano-1-ona se obtuvo con un rendimiento total de 4,7 g. El punto de fusión del compuesto era de 165-167°C.

Ejemplo 75:

Clorhidrato de (S)-(-)-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-2-(3-fluoro-bencil)-propano-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del ejemplo 36. A continuación se desdobló el racemato por HPLC dando los dos enantiómeros. Como fase estacionaria se utilizó una columna Chirapak AD (10 μ m) y como eluyente una mezcla de hexano: isopropanol: dietilamina = 990:10:1. Se obtuvieron 22 mg con un poder rotatorio de $-37,45^\circ$. El intervalo de fusión se hallaba entre $154-156^\circ\text{C}$.

Ejemplo 76:

Clorhidrato de (R)-(+)-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-2-(3-fluoro-bencil)-propano-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 36. A continuación se desdobló el racemato por HPLC dando ambos enantiómeros. Como fase estacionaria se usó una columna Chirapak AD (10 μ m) y como eluyente una mezcla de hexano: isopropanol: dietilamina = 990:10:1. Se obtuvieron 18 mg de poder rotatorio $+37.03^\circ$. El intervalo de fusión se encontraba entre 154 y 156°C .

Ejemplo 77:

Clorhidrato de (RS)-3-dimetilamino-1-(3-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-bencil)-propano-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 73. A continuación se hizo reaccionar el compuesto en ácido metanosulfónico con metionina para dar 3-dimetilamino-1-(3-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-bencil)-propano-1-ona. El rendimiento era de 0,7 g, de punto de fusión 147°C .

Ejemplo 78:

Clorhidrato de (RS)-2-bencil-1-(2,4-dicloro-fenil)-3-dimetilamino - propano-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizó 2,4-diclorobenzaldehído. El rendimiento era de 2,0 g con punto de fusión 122°C .

Ejemplo 79:

Clorhidrato de (RS)-3-dimetilamino-2-(4-fluoro-bencil)-1-(3-hidroxi-fenil)-propano-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 37. A continuación el compuesto se hizo reaccionar en ácido metanosulfónico con metionina para dar clorhidrato de (RS)-3-dimetilamino -2-(4-fluoro-bencil)-1-(3-hidroxi-fenil)-propano-1-ona. El rendimiento era de 2,1 g con intervalo de fusión 179-182°C.

Ejemplo 80:

Clorhidrato de (RS)-1-(3-metoxifenil)-2-metilaminometil-3-m-tolil-propano-1-ona.

La síntesis se realizó según las indicaciones del Ejemplo 73. En lugar de clorhidrato de dimetilamina se usó clorhidrato de metilamina en la tercera etapa. El rendimiento en clorhidrato de (RS)-1-(3-metoxifenil)-2-metilaminometil-3-m-tolil-propano-1-ona era de 0,2 g con un intervalo de fusión de 118-120°C.

Ejemplo 81:

Clorhidrato de (RS)-2-(3-clorobencil)-3-dimetilamino-1-(3-hidroxifenil)-propan-1-ona.

La síntesis se realizó según el Ejemplo 72. El compuesto se desdobló luego con metionina en ácido metanosulfónico para dar clorhidrato de (RS)-2-(3-clorobencil)-3-dimetilamino-1-(3-hidroxifenil)-propano-1-ona. El rendimiento era de 0,75 g con un punto de fusión de 189°C.

Ejemplo 82:

Clorhidrato de (RS)-3-(3,4-difluoro-fenil)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-propano-1-ona.

La síntesis se realizó análogamente al Ejemplo 1. En lugar de bromuro de 2-feniletilo se usó 4-(2-bromoetil)-3,4-difluoro-benceno.

El rendimiento en clorhidrato de (RS)-3-(3,4-difluorofenil)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-propano-1-ona era de 0,2 g con un punto de fusión de 128°C.

Ejemplo 83:

Clorhidrato de (RS)-3-(3-fluorofenil)-1-(3-metoxifenil)-2-metilaminometil-1-propano-1-ona.

La síntesis se realizó análogamente a lo indicado en el Ejemplo 36. En lugar de clorhidrato de dimetilamina se usó clorhidrato de metilamina en la tercera etapa. El rendimiento en clorhidrato de (RS)-3-(3-fluorofenil)-1-(3-metoxifenil)-2-metilaminometil-1-propano-1-ona es de 0,5 g con un intervalo de fusión de 115-117°C.

Ejemplo 84:

Clorhidrato de (RS)-3-(3-fluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)-2-metilaminometil-propano-1-ona.

La síntesis se realizó análogamente a lo indicado en el Ejemplo 83. Luego se realizó el desdoblamiento del éter con metionina en ácido metanosulfónico. Se obtuvieron 0,6 g de clorhidrato de (RS)-3-(3-fluorofenil)-1-(3-hidroxifenil)-2-metilaminometil-propano-1-ona. Punto de fusión 81-85°C.

Ejemplo 85:

Clorhidrato de (RS)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-dimetilaminometil-3-fenil-propano-1-ona.

La síntesis se realizó análogamente a lo indicado en el Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizó 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído en la reacción de Grignard. Se obtuvo 1,0 g de clorhidrato de (RS)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-dimetilaminometil-3-fenil-propano-1-ona de punto de fusión 157°C.

Ejemplo 86:

Clorhidrato de (RS)-2-dimetilaminometil-1-(3-fenoxi-fenil)-3-fenil-propano-1-ona.

La síntesis se realizó análogamente a lo indicado en el Ejemplo 1. En lugar de 3-metoxibenzaldehído se utilizó 3-fenoxibenzaldehído en la reacción de Grignard. Se obtuvieron 0,2 g de clorhidrato de (RS)-2-dimetilaminometil-1-(3-fenoxi-fenil)-3-fenil-propano-1-ona de punto de fusión 135°C.

Ejemplo 87:

Clorhidrato de (RS)-3-(3,4-difluoro-fenil)-2-dimetilaminometil-1-(3-hidroxi-fenil)-propano-1-ona.

La síntesis se realizó análogamente a lo indicado en el Ejemplo 82. El éter metílico se desdobló con metionina en ácido metanosulfónico para dar el fenol. El compuesto clorhidrato de (RS)-3-(3,4-difluoro-fenil)-2-dimetilaminometil-1-(3-hidroxi-fenil)-propano-1-ona se obtuvo en forma de aceite de color pardo.

Ejemplo 88:

Clorhidrato de (RS)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-3-(3-trifluorometilfenil)-propano-1-ona.

La síntesis se realizó análogamente a lo indicado en el Ejemplo 1. En lugar de bromuro de 2-feniletilo se utilizó 1-(2-bromoetil)-3-trifluorometil-benceno en la reacción de Grignard. Se obtuvieron 0,3 g de clorhidrato de (RS)-2-dimetilaminometil - 1-(3-metoxifenil)-3-(3-trifluorometilfenil) propano-1-ona con un intervalo de fusión de 138-146°C.

Ejemplo 89:

Clorhidrato de (RS)-2-dimetilaminometil-1-(3-hidroxifenil)-3-(3-trifluorometilfenil)-propano-1-ona.

La síntesis se realizó análogamente a lo indicado en el Ejemplo 88. A continuación se realizó el desdoblamiento del éter con metionina en ácido metanosulfónico para dar clorhidrato de

(RS)-2-dimetilaminometil-1-(3-hidroxifenil)-3-(3-trifluorometilfenil)propano-1-ona con un rendimiento de 0,4 g.

Ejemplo 90:

Clorhidrato de Z/E-(2RS) (3RS)-1-(4-cloro-fenil)-3-dimetilaminometil-2-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-butano-2-ol.

La síntesis se realizó análogamente a lo indicado en el Ejemplo 49. En lugar de bromuro de bencilmagnesio se utilizó cloruro de 4-clorobencilmagnesio. Para ello se disolvieron 4,87 g (30 mmol) en 20 ml de THF y se hicieron reaccionar con 0,74 g (30 mmol) de magnesio. El reactivo de Grignard terminado reaccionó con 7,5 g (25 mmol) de 2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propano-1-ona a 0°C. El rendimiento en clorhidrato de Z/E-(2RS) (3RS)-1-(4-cloro-fenil) -3-dimetilaminometil-2-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-butano-2-ol era de 9,5 g (89% del teórico).

Ejemplo 91:

Clorhidrato de Z/E-(2RS) (3RS)-1-(3-cloro-fenil)-3-dimetilaminometil-2-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-butano-2-ol.

La síntesis se realizó análogamente a lo indicado en el Ejemplo 49. En lugar de bromuro de bencilmagnesio se utilizó cloruro de 3-clorobencilmagnesio. Para ello se disolvieron 4,87 g (30 mmol) en 20 ml de THF y se hicieron reaccionar con 0,74 g (30 mmol) de magnesio. El reactivo de Grignard terminado reaccionó con 7,5 g (25 mmol) de 2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propano-1-ona a 0°C. El rendimiento en Z/E-(2RS) (3RS)-1-(3-cloro-fenil)-3-dimetilaminometil -2-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-butano-2-ol después de separación sobre columna cromatográfica era de 7,0 g (66% del teórico).

Ejemplo 92:

Clorhidrato de Z/E-(2RS) (3RS)-1-(2-cloro-fenil)-3-dimetilaminometil-2-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-butano-2-ol.

La síntesis se realizó análogamente a lo indicado en el Ejemplo 49. En lugar de bromuro de bencilmagnesio se utilizó cloruro de 2-clorobencilmagnesio. Para ello se disolvieron 4,87 g (30 mmol) en 20 ml THF y se hicieron reaccionar con 0,74 g (30 mmol) de magnesio. El reactivo de Grignard terminado reaccionaba con 7,5 g (25 mmol) de 2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propano-1-ona 0°C. El rendimiento en clorhidrato de Z/E-(2RS) (3RS)-1-(2-cloro-fenil) -3-dimetilaminometil-2-(3-metoxi-fenil)-4-fenil-butano-2-ol después de separación sobre columna cromatográfica era de 7,6 g (72% del teórico).

Ensayos farmacológicos

Ensayo de Writhing en el ratón.

La eficacia analgésica de los compuestos según la presente invención fue investigada con el ensayo de Writhing inducido por fenilquinona modificado según I.C.Hendershot, J. Forsaith in J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240(1959), en el ratón. A tal efecto se utilizaron ratones machos con un peso de 25-30 g. Grupos de 10 animales cada uno por dosis de sustancia recibieron 10 minutos después de la administración intravenosa de la sustancia de ensayo 0,3 ml/ratón de una solución acuosa al 0,02% de fenilquinona (fenilbenzoquinona, empresa Sigma, Deisenhofen; Alemania). (Preparación de la solución con agregado de 5% de etanol y almacenaje a baño maría a 45°C) por vía intraperitoneal. Los animales fueron colocados luego individualmente en jaulas de observación. Con ayuda de un contador a pulsador se contó la cantidad de movimientos de estiramiento inducidos por el dolor (la así denominada reacción de Writhing = estiramiento del cuerpo con proyección de las extremidades posteriores) 5 a 20 minutos después de la administración de fenilquinona. Como control se utilizaron animales que solamente recibieron solución fisiológica de cloruro de sodio con fenilquinona.

Todas las sustancias fueron ensayadas en la dosis normalizada de 10 mg/kg. La inhibición porcentual (% inhibición) de la reacción de Writhing por una de las sustancias fue calculada por la siguiente fórmula

Reacción de Writhing animales tratados

% Inhibición = 100 - ----- X 100

Reacción de Writhing animales de control

Todos los compuestos de la invención ensayados evidenciaron un efecto analgésico medianamente fuerte a fuerte.

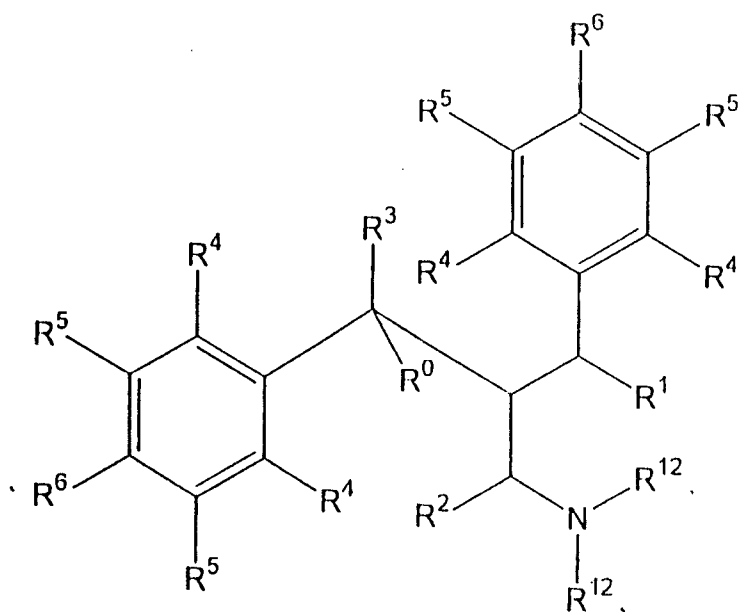
Los resultados de ensayos de Writhing seleccionados están reunidos en la Tabla 1.

Tabla 1: Ensayo de analgesia en el test de Writhing en el ratón.

Ejemplo N°	% Inhibición de la reacción de Writhing 10 mg/kg intravenoso
2	85
65	100
6	84
7	75
8	92
72	85
11	90
13	70
22	62
26	79
29	82
71	94

REIVINDICACIONES

1.- Derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos de la fórmula general I



I

en la cual

R^0 representa H, OH o una ligadura simple;

R^1 representa H, un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos;

R^2 representa H, un radical C_{1-10} -alquilo, arilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos;

R^3 representa H, OH, NH_2 , halógeno, OR^7 , OHR^8 , CHR^9 , un radical C_{1-10} -alquilo, C_{2-10} -alquilenos, arilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos; o

R^3 conjuntamente con R^0 representa $=O$, CHR^{11} o $=N-OH$;

R⁴ representa sustituyentes iguales o distintos, comprendiendo H, OH, CN, OR⁷, SR⁷, halógeno, C₁₋₁₀-alquilo, PO(OR¹⁰)₃-, arilo, heterociclilo, arilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquileno o heterociclilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquileno;

R⁵ representa sustituyentes iguales o distintos entre sí que comprenden H, OH, CN, OR⁷, SR⁷, halógeno, un radical C₁₋₁₀-alquilo, PO(OR¹⁰)₃-, arilo, heterociclilo, arilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquileno o heterociclilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquileno;

R⁶ representa sustituyentes iguales o distintos entre sí, que comprenden H, OH, CN, OR⁷, SR⁷, halógeno, un radical C₁₋₁₀-alquilo, PO(OR¹⁰)₃-, arilo, heterociclilo, arilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquileno, o heterociclilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquileno;

R⁷ representa sustituyentes iguales o distintos entre sí que comprenden radicales C₁₋₁₀-alquilo, arilo o arilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquileno;

R⁸ representa radicales C₁₋₁₀-alquilo, arilo, o arilo ligado, a través de C₁₋₆-alquileno;

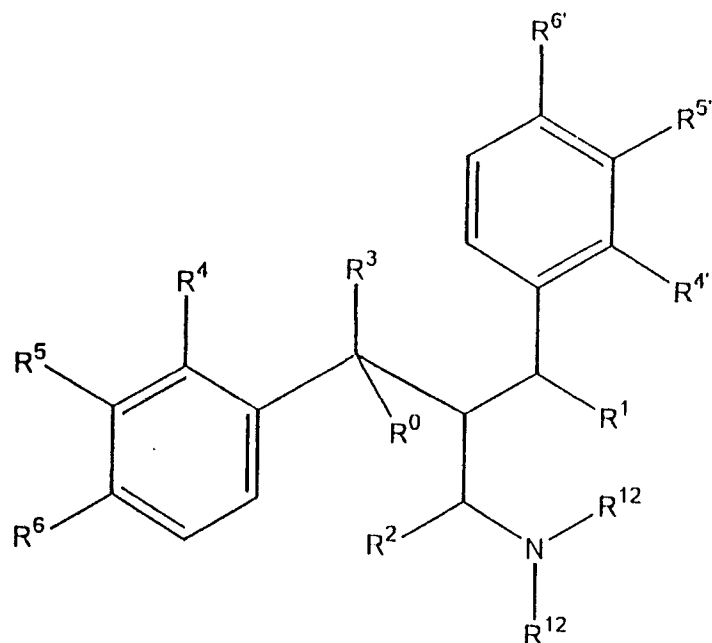
R⁹ representa OH, halógeno, OR¹⁰, SR¹⁰ o un radical C₁₋₁₀-alquilo;

R¹⁰ representa un radical C₁₋₁₀-alquilo, o C₄₋₈-cicloalquilo;

R¹¹ representa un radical C₁₋₁₀-alquilo;

R^{12} representa sustituyentes iguales o distintos entre sí que comprenden H, radicales C_{1-10} -alquilo, C_{4-8} -cicloalquilo, arilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos;

y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, con excepción de los compuestos de la fórmula general I'



I',

en que los radicales R^0 a R^6 y $R^{4'}$ a $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos radicales CH_3 , y el correspondiente iodometilato,

en que los radicales R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$ y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y $R^{4'}$ a $R^{6'}$ representan H, los radicales R^{12} representan sendos grupos CH^3 , y el correspondiente clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, R^6 representa el grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan

H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{6'}$ representa el grupo OCH_3 , y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , y el correspondiente clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{6'}$ representa Cl y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 ,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ representan respectivamente un grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y $R^{4'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, R^4 , R^6 y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 y R^1 , R^2 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 representa OH, R^3 representa H, CH_3 , C_3H_7 no ramificado, C_5H_{11} no ramificado, ciclohexilo, fenilo o bencilo y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como los correspondientes clorhidratos,

en que R^0 representa OH, R^3 representa C_2H_5 y R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato y iodometilato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^6 = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{6'} = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 y el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, R^6 representa el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{6'}$ representa el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 así como el correspondiente clorhidrato y el correspondiente iodometilato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, R^6 y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^{6'} = OCH_3$, R^1 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 así como el correspondiente clorhidrato,

en que R^0 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan sendos átomos de hidrógeno, R^3 = fenilo y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H, R^3 y R^0 representan en conjunto el grupo CHR^{11} , y el radical R^{11} y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan sendos átomos de hidrógeno, R^3 y R^0 representan en conjunto el grupo $=N-OH$, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH^3 y el correspondiente clorhidrato, y

en que R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan sendos átomos de hidrógeno, R^3 y R^0 representan en conjunto el grupo $=O$ y los radicales R^{12} representan sendos grupos C_2H_5 , en forma de clorhidrato.

2.- Compuestos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque $R^1 = H$, R^0 y R^2 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

3.- Compuestos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^1 es un radical C_{1-3} -alquilo, R^0 y R^2 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

4.- Compuestos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^1 es un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-3} -alquilenos, R^0 y R^2 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

5.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADOS porque $R^1 = H$, R^0 y R^3 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

6.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADOS porque R^2 es un radical alquilo- C_{1-3} , R^0 y R^3 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

7.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADOS porque R^2 es un radical arilo ligado a través de un grupo alquilenos C_{1-3} , R^0 y R^3 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

8.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADOS porque $R^3 = H$, R^0 y R^4 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

9.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADOS porque $R^3 = F$ o Cl , R^0 y R^4 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

10.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADOS porque R^3 es un radical alquilo- C_{1-3} , R^0 y R^4 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

11.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADOS porque R^3 es un radical C_{2-3} -alqueno, R^0 y R^4 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

12.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADOS porque R^3 es un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-3} -alquilenos, R^0 y R^4 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

13.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADOS porque R^3 conjuntamente con R^0 representan un grupo $=O$, R^4 a R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

14.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADOS porque $R^4 = H$, R^0 y R^5 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

15.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADOS porque $R^4 = F$ o Cl , R^0 y R^5 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

16.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADOS porque R^4 es un radical C_{1-6} -alquilo, R^0 y R^5 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

17.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADOS porque R^4 es un radical arilo o heterociclilo ligado a través de un grupo C_{1-3} -alquilenos, R^0 y R^5 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

18.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 17, CARACTERIZADOS porque $R^5 = H$, R^0 y R^6 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

19.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 17, CARACTERIZADOS porque $R^5 = F$ ó Cl , R^0 y R^6 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

20.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 17, CARACTERIZADOS porque R^5 es un radical C_{1-6} -alquilo, R^0 y R^6 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

21.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 17, CARACTERIZADOS porque R^5 es un radical arilo o heterociclilo ligado a través de un grupo C_{1-3} -alquilenos, R^0 y R^6 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

22.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 21, CARACTERIZADOS porque $R^6 = H$, R^0 y R^7 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

23.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 21, CARACTERIZADOS porque $R^6 = F$ o Cl , R^0 y R^7 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

24.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 21, CARACTERIZADOS porque R^6 es un radical C_{1-6} -alquilo, R^0 y R^7 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

25.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 21, CARACTERIZADOS porque R^6 es un radical arilo o heterociclilo ligado a través de un grupo C_{1-3} -alquilenos, R^0 y R^7 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

26.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 25, CARACTERIZADOS porque R^7 es un radical C_{1-3} -alquilo, R^0 y R^8 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

27.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 25, CARACTERIZADOS porque R^7 es un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-3} -alquilenos, R^0 y R^6 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

28.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 27, CARACTERIZADOS porque R^8 es un radical C_{1-3} -alquilo, R^0 y R^9 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

29.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 27, CARACTERIZADOS porque R^8 es un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-3} -alquilenos, R^0 y R^9 hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

30.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 29, CARACTERIZADOS porque $R^9 = F$ o Cl , R^0 y R^{10} hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

31.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 29, CARACTERIZADOS porque R^9 es un radical C_{1-3} -alquilo, R^0 y R^{10} hasta R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

32.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 31, CARACTERIZADOS porque R^{10} es un radical C_{1-3} -alquilo, R^0 , R^{11} y R^{12} tienen los significados según la reivindicación 1.

33.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 32, CARACTERIZADOS porque R^{11} es un radical C_{1-3} -alquilo, y R^{12} tiene los significados según la reivindicación 1.

34.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 33, CARACTERIZADOS porque R^{12} es un radical C_{1-3} -alquilo.

35.- Compuestos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque están elegidos entre

(E)-(2RS)-(3RS)-3-bencil-4-dimetilamino-2-(3-metoxi-fenil)-butan -
2-ol o el correspondiente clorhidrato

(2R)-3-[1-(1-bencil-2-dimetilamino-etil)-vinil]-fenol o el
correspondiente clorhidrato

(2RS)-1-(3-benciloxi-fenil)-2-dimetilaminometil-3-fenil-propan-
1-ona o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-2-bencil-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-pentan-
3-ol- o el correspondiente clorhidrato

(3RS)-2-bencil-1-(4-cloro-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona o el
correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-2-bencil-3-(3-benciloxi-fenil)-1-dimetilamino-pentan-
3-ol o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-1-hidroxipropil)-fenol o
el correspondiente clorhidrato

(E-(2RS)-(4RS)-3-bencil-2-(3-benciloxi-fenil)-4-dimetil-amino-butan-2-ol o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-1-metil-1-hidroxi-propil) - fenol o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-propil)-fenol o el correspondiente clorhidrato

(Z/E) -(2RS)-3-[1-(1-bencil-2-dimetilamino-etil)-propenil]-fenol o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-3-dimetilamino-2-(4-metoxi-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

Z-(1RS)-(2RS)-2-bencil-1-(4-cloro-fenil)-3-dimetil-amino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ol o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-2-bencil-3-(4-cloro-fenil)-1-dimetil-amino-pentan-3-ol o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-3-bencil-2-(4-cloro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan-2-ol o el correspondiente clorhidrato

Z-(2RS)-(3RS)-3-bencil-2-(4-cloro-fenil)-4-dimetilamino-1-fenil-butan -2-ol o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1,1-bis-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ol o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-1-fenil-hex-5-en-ol o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-hidroxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-1-(3,5-dimetoxi-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(1RS)-(2RS)-2-bencil-1-(3-metoxi-fenil)-N,N-dimetil-propan-1,3-diamina o el correspondiente clorhidrato

(2RS) -2-bencil-1-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-dimetil-amino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(+) -(R)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(-) -(S)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS) -2-bencil-1-(2,3-dicloro-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS) -2-bencil-1-(2,5-dicloro-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona
o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-propan-
1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-propan-1-
ona o el correspondiente clorhidrato

Z-(2RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pent-3-enil]-dimetil-amina o el
correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-1-(2,5-dihidroxi-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona
o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-3-(3-metoxi-fenil)-1,3-difenil-
propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el
correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-naftalen-2-il-propan-1-ona o el
correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-fenantren-3-il-propan-1-ona o el
correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2-hidroxi-fenil)-propan-1-on o el
correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2-fluoro-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metilsulfanil-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(E)-(2RS)-(3RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pentil]-dimetil-amina o el correspondiente clorhidrato

(Z/E)-(2RS)-(3RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pentil]-dimetil-amina o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-propionil)-benzonitrilo o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3,3-tris-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-1-bifenil-3-il-3-dimetilamino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3-bis-(3-metoxi-fenil)-3-fenil-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

Z-(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-3,4-difenil-butan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-propan-1-ona o su correspondiente clorhidrato

(2RS)-(3RS)-3-(2-bencil-3-dimetilamino-1-etil-propil)-fenol o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-1-bifenil-2-il-3-dimetilamino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-3-fenil-pentan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-dimetilaminometil-1-[(1RS)-3-(1-hidroxi-3-fenil-propil)-fenil]-3-fenil-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-3-dimetilamino-2-(2-fluoro-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-3-dimetilamino-2-(3-fluoro-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-3-dimetilamino-2-(4-fluoro-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-3,3-bis-(3-metoxi-fenil)-1-naftalen-2-il -propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

Z-(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3-difenil-pentan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS) -(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3-difenil-3-p-tolil-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-1,3,6-trifenil-hexan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

E-(2RS)-(3RS)-3-bencil-4-dimetilamino-2-(3-metoxi-fenil)-1-fenil-butan-2-ol o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-(3RS)-3-bencil-4-dimetilamino-1,1,1-trifluoro-2-(3-metoxi-fenil)-butan-2-ol

E-(2RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pent-3-enil]-dimetil-amina o el correspondiente clorhidrato

(+) -(R)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-hidroxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-3-dimetilamino-2-(3-metil-bencil)-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(-) -(S)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(3-hidroxi-fenil)-propan-1-ona
o el correspondiente clorhidrato

(2RS) -2-dimetilamino-2-(3-fluoro-bencil)-1-(3-hidroxi-fenil)-
propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-3-dimetilamino-2-(3-metoxi-bencil)-1-(3-metoxifenil)-propan- 1-
ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(4-metoxi-2,3-dimetil-fenil)-propan-1-
ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-(3-cloro-bencil)-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-propan- 1-
ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-2-(3-metil-bencil)-propan- 1-
ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2,4,6-trimetil-fenil)-propan- 1-
ona o el correspondiente clorhidrato

(S)-(-)-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-2-(3-fluoro-bencil)-propan -
1-ona o el correspondiente clorhidrato

(R)-(+)-3-dimetilamino-1-(3-metoxi-fenil)-2-(3-fluoro-bencil)-propan -
1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-3-dimetilamino-1-(3-hidroxi-fenil)-2-(3-metil-bencil)-propan- -
ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-2-bencil-1-(2,4-dicloro-fenil)-3-dimetilamino-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-3-dimetilamino-2-(4-fluoro-bencil)-1-(3-hidroxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-1-(3-metoxifenil)-2-metilaminometil-3-m-tolil-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-2-(3-clorobencil)-3-dimetilamino-1-(3-hidroxifenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-3-(3,4-difluoro-fenil)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-3-(3-fluoro-fenil)-1-(3-metoxifenil)-2-metilaminometil-1-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-3-(3-fluoro-fenil)-1-(3-hidroxifenil)-2-metilaminometil-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-dimetilaminometil-3-fenil-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS) -2-dimetilaminometil-1-(3-fenoxi-fenil)-3-fenil-propan-1-ona y el correspondiente clorhidrato

(RS)-3-(3,4-difluoro-fenil)-2-dimetilaminometil-1-(3-hidroxi-fenil)-propan - 1-ona o el correspondiente clorhidrato

(RS)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-3-(3-trifluorometilfenil)-propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

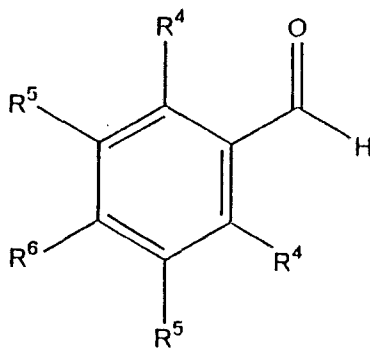
(RS)-2-dimetilaminometil-1-(3-hidroxifenil)-3-(3-trifluorometilfenil) propan-1-ona o el clorhidrato correspondiente

Z/E-(2RS) (3RS)-1-(4-cloro-fenil)-3-dimetilaminometil-2-(3-metoxifenil)-4-fenil-butan-2-ol o el correspondiente clorhidrato

Z/E-(2RS) (3RS)-1-(3-cloro-fenil)-3-dimetilaminometil-2-(3-metoxifenil) - 4-fenil-butan-2-ol o el correspondiente clorhidrato

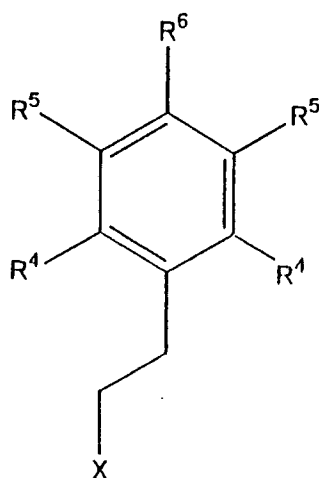
Z/E-(2RS) (3RS)-1-(2-cloro-fenil)-3-dimetilaminometil-2-(3-metoxifenil)-4-fenil-butan-2-ol o el correspondiente clorhidrato.

36.- Procedimiento de preparación de derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos de la fórmula general 1, según la reivindicación 1, en que R^0 y R^3 juntos forman un grupo $=O$ y $R^1 = H$, R^2 y R^4 hasta R^6 así como R^{12} tienen los significados indicados en la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque se hacen reaccionar aldehídos sustituidos de la fórmula general II



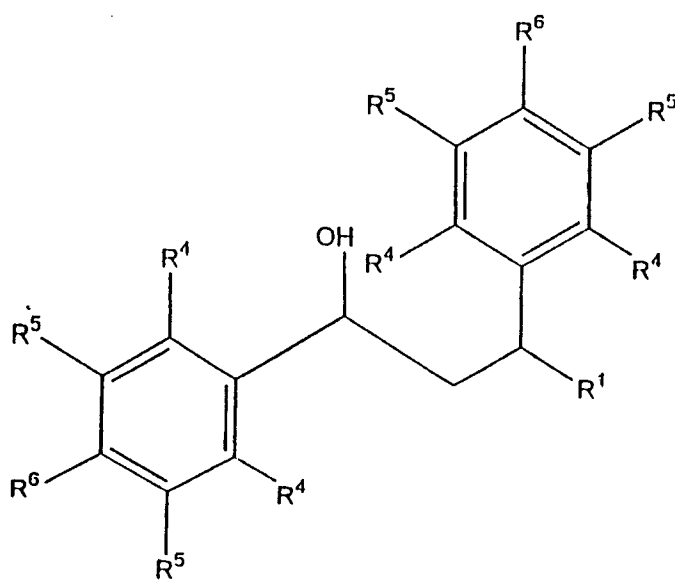
II

con compuestos de la fórmula general III, en la cual $X = Br, Cl$ o I



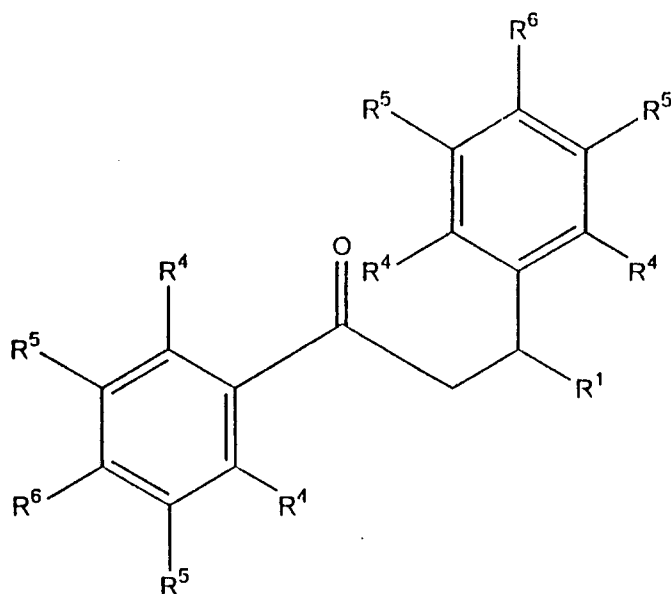
III

en presencia de magnesio en una reacción de Grignard para dar compuestos de la fórmula general IV



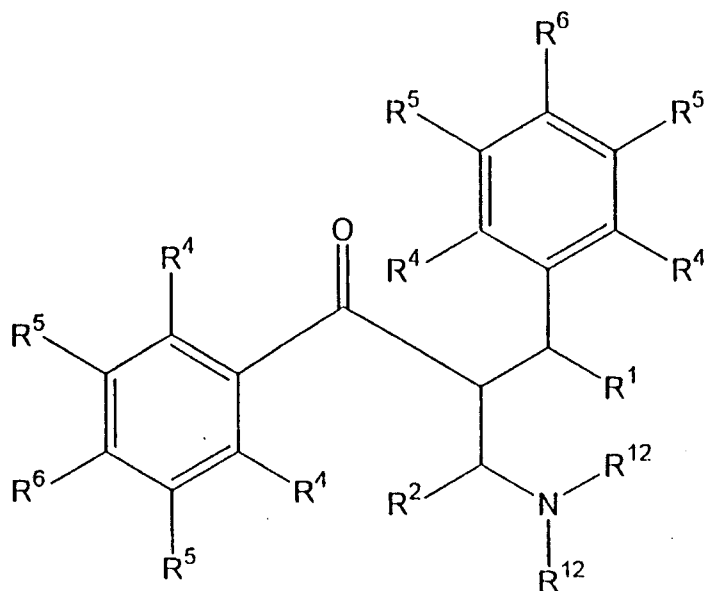
IV,

que se purifica y aísla por métodos convencionales, los compuestos de la fórmula general IV en solución se oxidan con un oxidante para dar compuestos de la fórmula general V



V.

los compuestos de la fórmula general V se hacen reaccionar con una sal de iminio de un aldehído y un compuesto de la fórmula general $\text{NH}(\text{R}^{12})_2\text{-HCl}$, en que R^{12} tiene el significado según la reivindicación 1, en una reacción de Mannich, para dar compuesto de la fórmula general VI



VI,

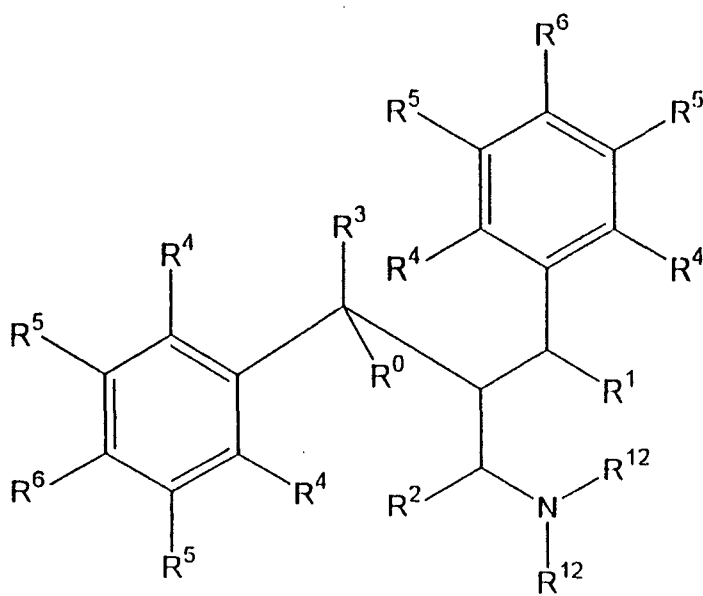
y estos compuestos de la fórmula VI se purifican por métodos convencionales y se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

37.- Procedimiento según la reivindicación 36, CARACTERIZADO porque se usan los compuestos de la fórmula general III con $\text{X} = \text{Br}$.

38.- Procedimiento según las reivindicaciones 36 ó 37, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general IV se oxidan en solución acuosa o etérea.

39.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 36 a 38, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general IV se oxidan con sales inorgánicas, preferiblemente con bicromato de potasio o hipoclorito de sodio.

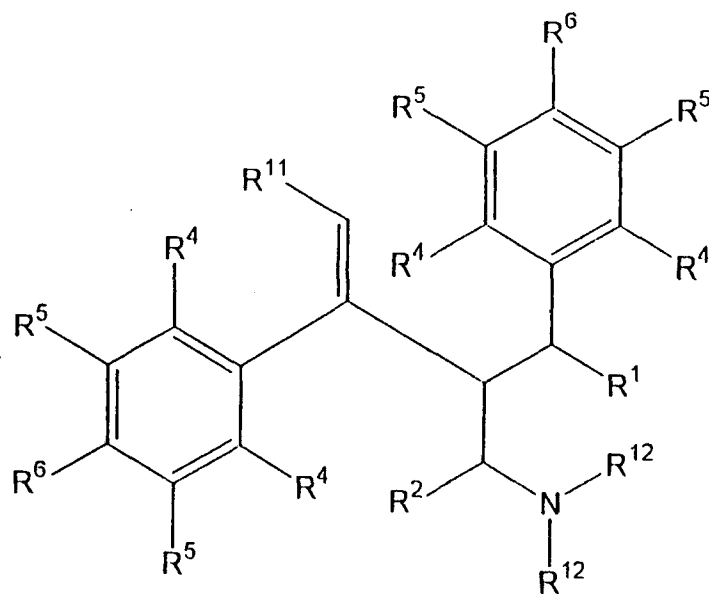
40.- Procedimiento de preparación de derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en que $R^0 = OH$ y $R^1 = H$, R^2 hasta R^6 y R^{12} tienen los significados indicados en la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque hacen reaccionar compuestos de la fórmula general VI según la reivindicación 36, con un compuesto órganometálico de la fórmula general R_3MX , en que $M = Li, Mg$ o Zn y $X = Cl, Br$ o I , para dar compuestos de la fórmula general VII



VII.

y estos compuestos de la fórmula general VII se purifican por métodos convencionales y se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

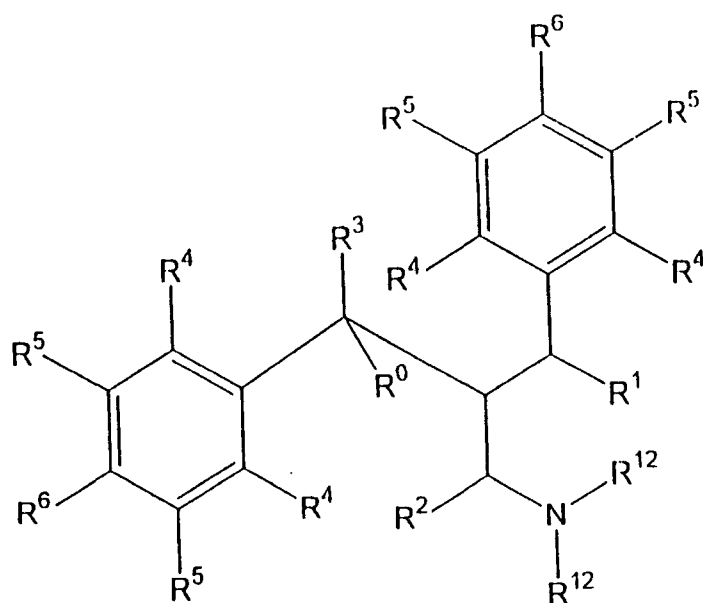
41.- Procedimiento de preparación de derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1, en que R^0 y R^3 en conjunto forman un grupo CHR^{11} y $R^1 = H$, R^2 y R^4 hasta R^6 así como R^{12} tienen los significados indicados en la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general VII según la reivindicación 40 se tratan con bromuro de hidrógeno y las olefinas correspondientes de la fórmula general VIII



VIII

se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

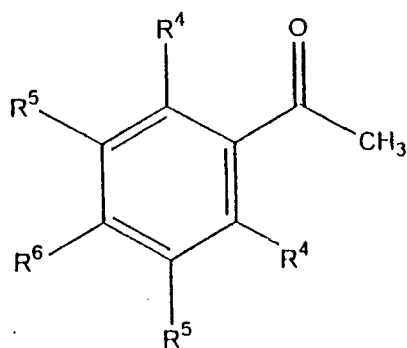
42.- Procedimiento de preparación de derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en que $R^0 = H$ y $R^1 = H$, R^2 hasta R^6 y R^{12} tienen los significados indicados en la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque compuestos de la fórmula general VIII según la reivindicación 41 se hidrogenan con hidrógeno sobre paladio/carbono para dar los alcanos correspondientes y estos compuestos de la fórmula general IX



IX

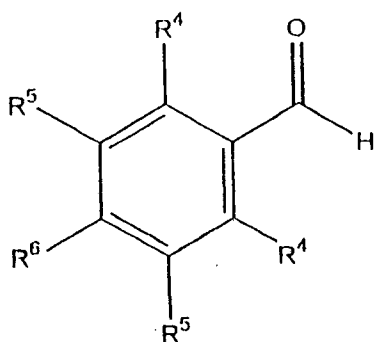
se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

43.- Procedimiento de preparación de derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en que R^0 y R^3 forman en conjunto un grupo $=O$ y R^1 es distinto de hidrógeno, R^2 y R^4 hasta R^6 así como R^{12} tienen los significados indicados en la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque se reaccionan acetaldehídos sustituidos de la fórmula general X



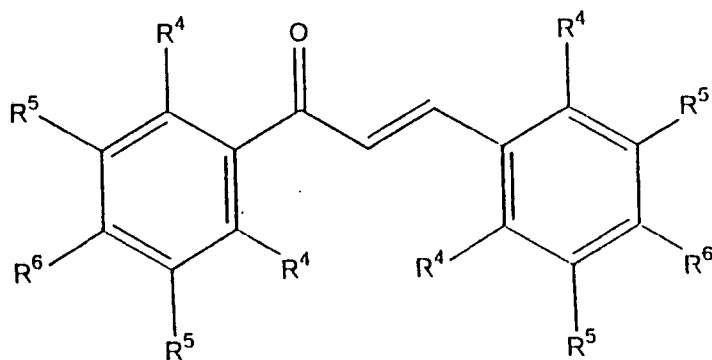
X

con benzaldehídos sustituidos de la fórmula general XI



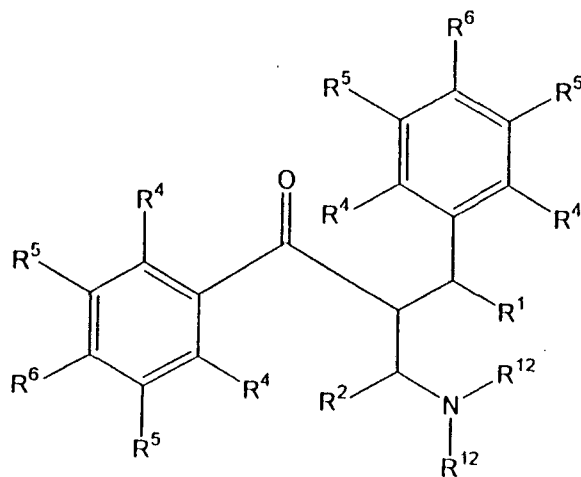
XI

en una condensación aldólica para dar 1,3-difenil-propenonas sustituidas de la fórmula general XII



XII

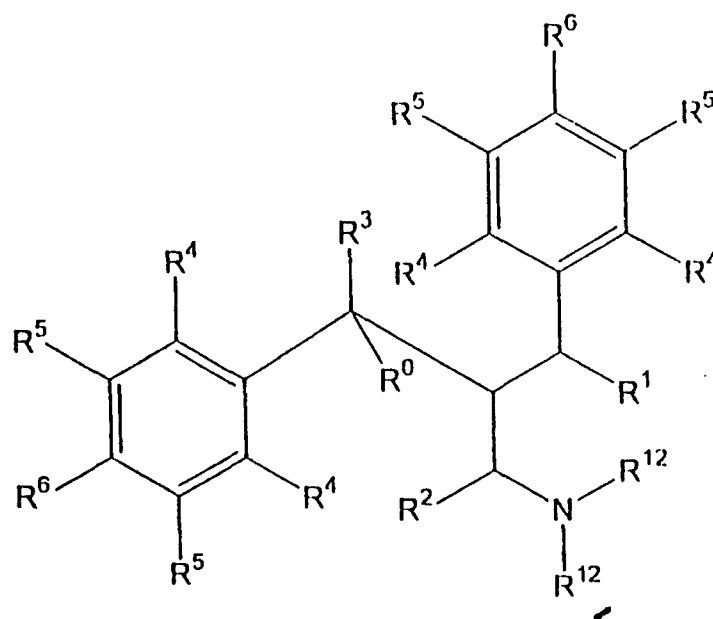
y éstas se purifican y aíslan por métodos convencionales, estos compuestos de la fórmula general XII se hacen reaccionar con compuestos resultantes de la generación de un reactivo de Grignard a partir de compuestos de la fórmula general R^1Br con magnesio que han sido convertidos por transmetalización con ioduro cuproso en los cupratos correspondientes para dar un enolato que se hace reaccionar in situ con la sal de iminio de un aldehído y un compuesto de la fórmula general $NH(R^{12})_2HCl$, en que R^{12} tiene los significados según la reivindicación 1, y los compuestos resultantes de la fórmula general XIII



XIII

se purifican por métodos convencionales y se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

44.- Procedimiento de preparación de derivados de 3-amino-2-bencil-3-dimetilamino-1-fenil-propano sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en que $R^0 = OH$ y R^1 es distinto de hidrógeno, R^2 hasta R^6 y R^{12} tienen los significados indicados en la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general XIII según la reivindicación 43 se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general R^3MX , en que $M = Li, Mg$ o Zn y $X = Cl, Br$ o I , y los compuestos resultantes de la fórmula general XIV

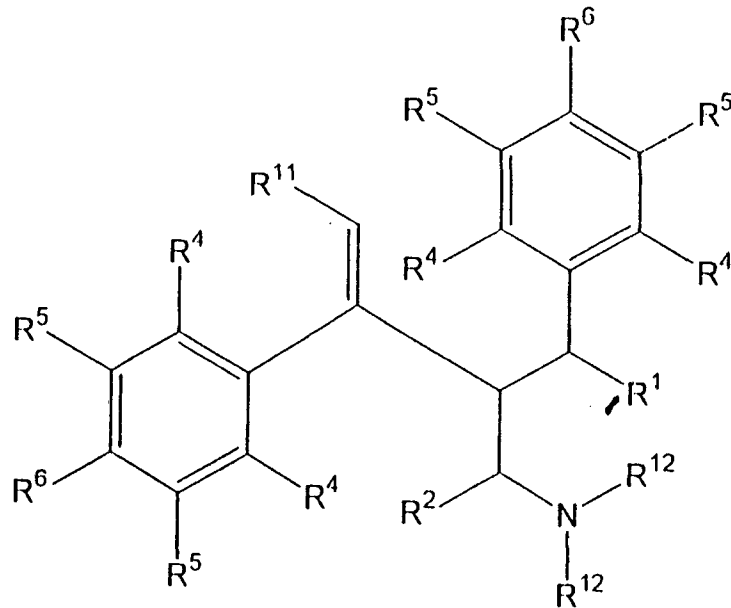


XIV

se purifican por métodos convencionales y se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

45.- Procedimiento de preparación de derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en que R^0 y R^3 forman en conjunto un grupo CHR^{11} y R^1 es distinto de hidrógeno, R^2 y R^4 hasta R^6 así como R^{12} tienen los significados indicados en la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque compuestos de la fórmula general XIV según

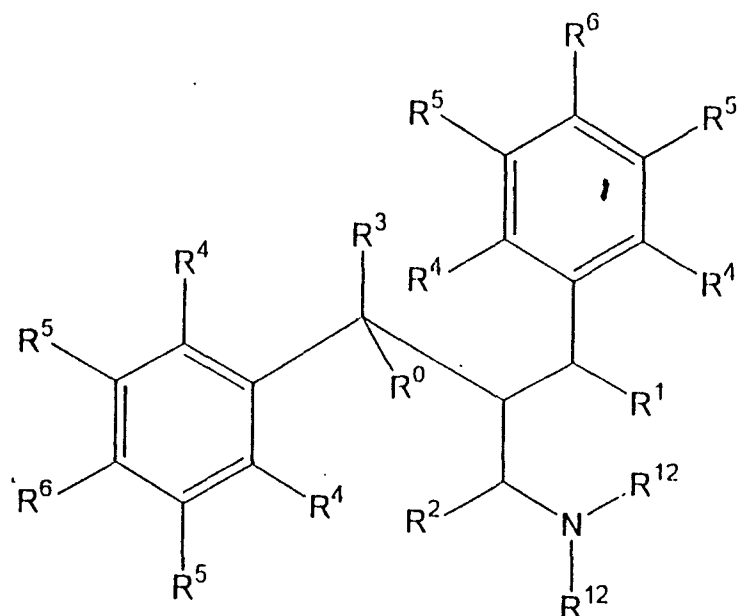
la reivindicación 44 se tratan con bromuro de hidrógeno y las olefinas correspondientes de la fórmula general XV



XV

se purifican por métodos convencionales y se aíslan como sales fisiológicamente tolerables.

46.- Procedimiento de preparación de derivados de 3-amino-2-bencil-1-fenil-propano sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en que $R^0 = H$ y R^1 es distinto de H, R^2 hasta R^6 y R^{12} tienen los significados indicados en la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque compuestos de la fórmula general XV según la reivindicación 45 se hidrogenan con hidrógeno sobre paladio/carbono para dar los alcanos correspondiente de la fórmula general XVI



XVI

y éstos se purifican por métodos convencionales y se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente tolerables.

47.- Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula general I, en que R^4 y/o R^5 y/o R^6 representan un grupo OH y R^0 hasta R^3 así como R^{12} tienen los significados indicados en la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque compuestos de la fórmula general I en que R^4 y/o R^5 y/o R^6 representan un grupo metoxi y R^0 hasta R^3 así como R^{12} tienen los significados indicados en la reivindicación 1, se tratan con metionina en ácido metanosulfónico, particularmente a una temperatura $\geq 60^\circ\text{C}$.

48.- Medicamentos que contienen como sustancia activa al menos un compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, con excepción de compuestos de la fórmula general I' según la reivindicación 1,

en que los radicales R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente =O y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y R^4' a R^6' representan H; los radicales R^{12} representan sendos grupos CH^3 , y el correspondiente clorhidrato,

105

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, R^6 representa el grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{6'}$ representa el grupo OCH_3 , y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , y el correspondiente clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{6'}$ representa Cl y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 ,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ representan respectivamente un grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y $R^{4'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, R^4 , R^6 y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 y R^1 , R^2 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 representa OH, R^3 representa H, CH_3 , C_3H_7 no ramificado, C_5H_{11} no ramificado, ciclohexilo, fenilo o bencilo y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como los correspondientes clorhidratos,

en que R^0 representa OH, R^3 representa C_2H_5 y R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato y iodometilato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^6 = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{6'} = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 y el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, R^6 representa el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{6'}$ representa el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 así como el correspondiente clorhidrato y el correspondiente iodometilato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, R^6 y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^{6'} = OCH_3$, R^1 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 así como el correspondiente clorhidrato,

en que R^0 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan sendos átomos de hidrógeno, $R^3 = \text{fenilo}$ y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H, R^3 y R^0 representan en conjunto el grupo CHR^{11} , y el radical R^{11} y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan sendos átomos de hidrógeno, R^3 y R^0 representan en conjunto el grupo $=N-OH$, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH^3 y el correspondiente clorhidrato,

y eventualmente otras sustancias activas y/o excipientes.

49.- Medicamentos según la reivindicación 48 para el tratamiento del dolor.

50.- Medicamentos según la reivindicación 48 para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

51.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales fisiológicamente tolerables con excepción de compuestos de la fórmula general I' según la reivindicación 1,

en que los radicales R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$ y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y $R^{4'}$ a $R^{6'}$ representan H, los

radicales R^{12} representan sendos grupos CH^3 , y el correspondiente clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, R^6 representa el grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{6'}$ representa el grupo OCH_3 , y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , y el correspondiente clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{6'}$ representa Cl y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 ,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ representan respectivamente un grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y $R^{4'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 y R^3 representan en conjunto el sustituyente $=O$, R^4 , R^6 y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 y R^1 , R^2 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que R^0 representa OH, R^3 representa H, CH_3 , C_3H_7 no ramificado, C_5H_{11} no ramificado, ciclohexilo, fenilo o bencilo y R^1 , R^2 , R^4 a R^6 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como los correspondientes clorhidratos,

en que R^0 representa OH, R^3 representa C_2H_5 y R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato y iodometilato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^6 = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{6'} = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 y el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ representan H, y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, R^6 representa el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{6'}$ representa el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 así como el correspondiente clorhidrato y el correspondiente iodometilato,

en que $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, R^6 y $R^{6'}$ representan sendos grupos OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan H y los radicales R^{12}

representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato,

en que $\text{R}^0 = \text{OH}$, $\text{R}^{6'} = \text{OCH}_3$, R^1 hasta R^6 , $\text{R}^{4'}$ y $\text{R}^{5'}$ representan H y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 así como el correspondiente clorhidrato,

en que R^0 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $\text{R}^{4'}$ hasta $\text{R}^{6'}$ representan sendos átomos de hidrógeno, $\text{R}^3 = \text{fenilo}$ y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , así como el correspondiente clorhidrato, y

en que R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $\text{R}^{4'}$ hasta $\text{R}^{6'}$ representan H, R^3 y R^0 representan en conjunto el grupo CHR^{11} , y el radical R^{11} y los radicales R^{12} representan sendos grupos CH_3 , en forma de clorhidrato,

CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

52.- ~~Uso~~ de al menos un compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria.

53.- ~~Uso~~ de al menos un compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de inflamaciones.

54.- ~~Uso~~ de al menos un compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables,

CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de alergias.

55.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.

56.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de abuso de drogas o alcohol.

57.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de gastritis.

58.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diarreas.

59.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

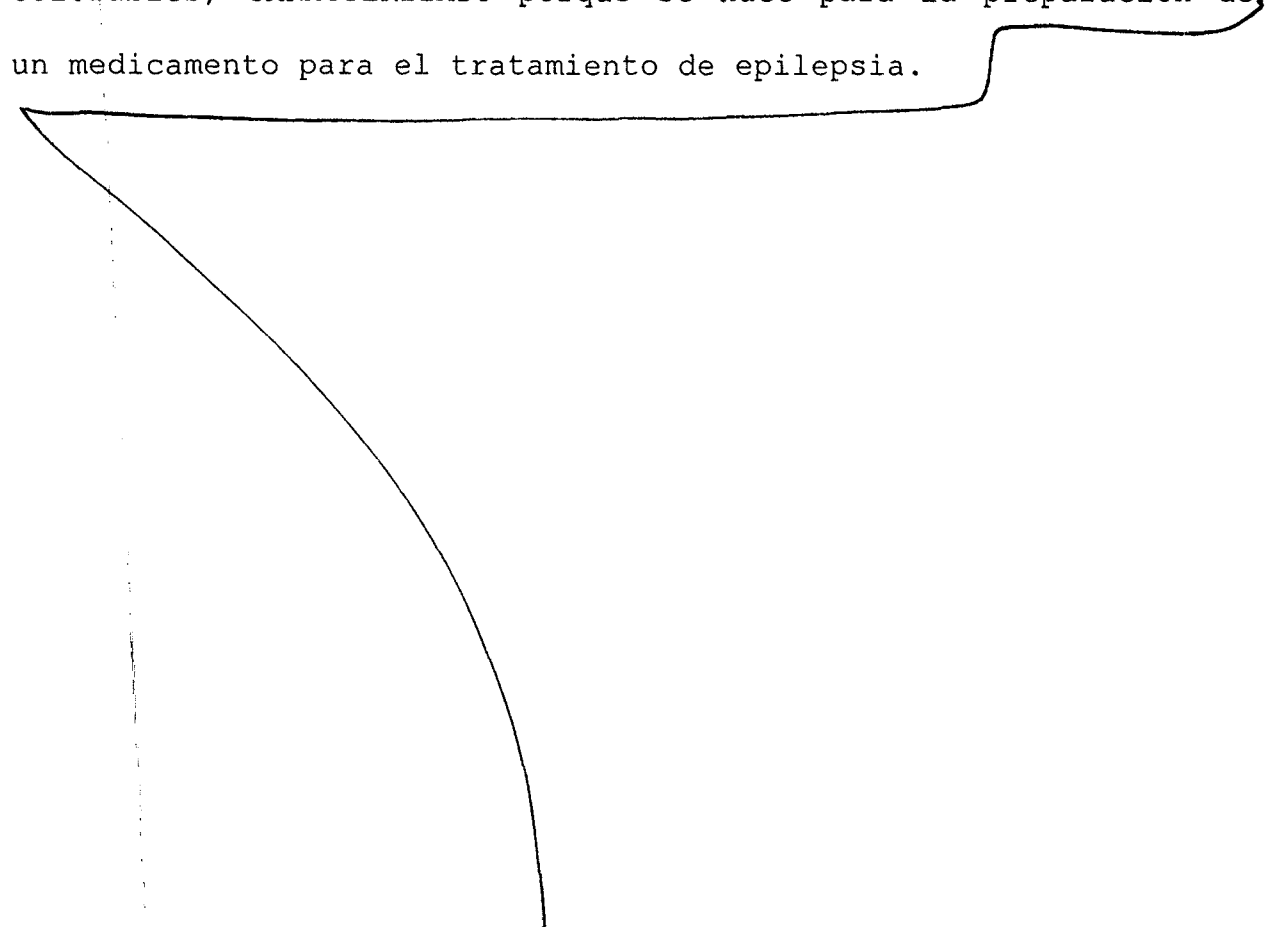
60.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente

tolerables, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

61.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la tos.

62.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades psíquicas.

63.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1 y/o de sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, CARACTERIZADO porque se hace para la preparación de un medicamento para el tratamiento de epilepsia.



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1) 1
- Nombre e identificación del Inventor (1) 1
- Título o nombre de la Invención (1) 1
- Descripción (6) 6
- Reivindicaciones (77) 77
- Resumen (5) 5
- Comprobante de Pago (2) 2

- ☒
- ☒
- ☒
- []
- []
- []
- ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☒

DISEÑO INDUSTRIAL ☒

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02052858 02028023

Folios: 116

Fecha: Fecha (AMD): 2023-07-13 16:27:49

Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Teléfono: 2740 550 5 y 30
Correolador: 554 12 21-2-3-4
Fax: 201 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-52850

Fecha: 14 de Julio del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 18 de septiembre de 1998,
del folio 100.684 al folio 100.245 del
libro de Protocolo N° 348, obra el poder
N° 18.684 conferido por GRUNENTHAL
GmbH

domiciliado(a) en Aachen - Alemania

al doctor JOSE LLORED A CAMACHO y/o JOSE
ANTONIO LLORED A y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430.
2006/07/14

EXPEDIENTE 00-52850

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒] NO ☐] EXTEMPORANEAMENTE ☐] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI ☐] NO ☒] NO APLICABLE ☐] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐] NO ☒] NO APLICABLE ☐] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐] NO ☒] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐] NO ☒] Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐] NO ☒] Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de Julio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

430.

2000/08/11

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1304
00 052.850
A 61 K 31/135

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

EXAMINADOR TECNICO

Agosto 11 del 2000

202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

392.
2000/08/11

CONCEPTO TECNICO 1304
EXPEDIENTE 00 052.850
IPC A 61 K 31/135

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hace la siguiente observación:

1. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Agosto 11 del 2000
--	------------------------------------	--

118

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-52850

430.
2000/08/17

AUTO 2451

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA, como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 15 AGO. 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 17 AGO 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA