

119 122

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Asesoría : 0052850
Fecha (RMD): 2000-09-19 16:34:45
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 114 RESPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S _____ D. _____

Re: P1.-GRÜNENTHAL GmbH.-Solicitud de Patente de Invención para
"DERIVADOS DE 2-BENCIL-3-DIMETILAMINO-1-FENIL-
PROPANO".-Clase A.61.-Expediente número 00052.850.-

1. Me refiero a mi solicitud de patente de 13 de Julio de 2000 y al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado el 17 de Agosto del mismo año.

2. Anexos me permito presentar a usted:

- (1) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, arte final de la fórmula química de la invención para la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial;
- (2) Copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud alemana número 19933421.8 de 16 de Julio de 1999, junto con su traducción oficial No. 7754, correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento; y
- (3) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora Luz Arriaga de Herber quien elaboró la traducción de la legalizaciones de la solicitud alemana número 19933421.8 respecto de la cual se reivindica prioridad en el presente caso.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

121

**EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

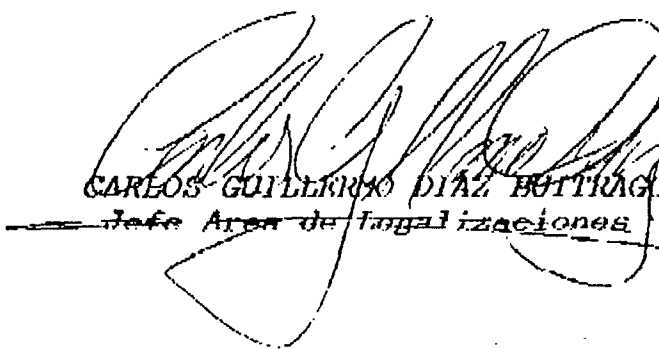
CERTIFICA

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de legalizaciones aparece la firma de la señora LUZ ARRIAGA DE HERBER como traductora e intérprete oficial para los idiomas ALEMAN ESPANOL, ESPANOL ALEMAN según resolución No. 599 del 6 de marzo de 1978.

En anterior certificación se expide a solicitud de la SEXTA DE SANTAFE DE BOGOTA, quien se identificó con cédula de extranjería No. HAGO CONSTAR, perdida en Bogotá.

Firma en Santafé de Bogotá, D.C., a los veintisiete días de febrero de 1997.

COMO NOTARIO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO
23 SET. 1997


CARLOS GUILLERMO DIAZ BOTTRAGO
Jefe Area de legalizaciones

El Notario 94 del Circulo de Bogotá
TESTIFICA: Que lo presente copia
Coincide exactamente con el original
Que tiene a la vista.
25 JUL 1997
EUCU
No. 100

Grünenthal
C. 02470
122

1

TRADUCCION OFICIAL NO. 7754

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(Se traduce la carátula, las reivindicaciones y las legalizaciones de la solicitud de patente alemana No. 199 33 421.8, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente

Expediente:	199 33 421.8
Fecha solicitud	16 de julio 1999
Solicitante/titular	Grünenthal GmbH Aachen/DE
Denominación:	Derivados de 2-bencil-3- dimitilamino-1-fenil-propano
IPC:	C 07 C, a 61 K, C07 F

Las hojas anexas son una reproducción correcta y exacta de los documentos originales de esta solicitud de registro de patente.

Munich, 08 de junio 2000

Oficina Alemana de Marcas y Patentes

El Presidente

(p.e.) Fdo.: firma ilegible

Wehner

(Cinta y sello de oblea)

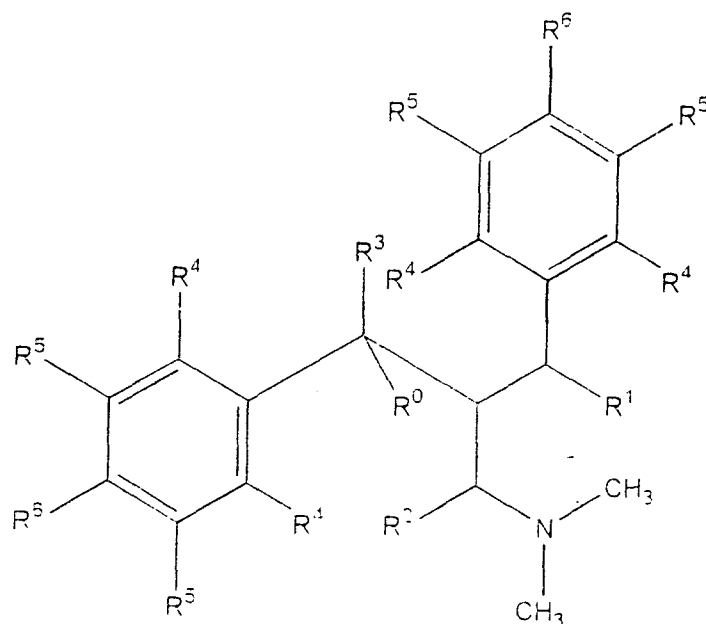
LUZ ARRIAGA DE VERDIER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 59 - 1999

123 x 26

2

REIVINDICACIONES

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



I

donde representan

R^0 = H, OH o un enlace simple,

R^1 = H, un radical C_{1-10} -alquilo, uno arilo o un radical arilo ligado por medio de un grupo C_{1-6} -alquilenos

LUZ ARRIAGA DE HE TOTA
TRADUCTORA E INTERPRETE JURADO
Firma
MEXICO D.F. 1954

124 27
3

$R^2 = H$, un radical C_{1-10} -alquilo, uno arilo o un radical arilo ligado por medio de un grupo C_{1-6} -alquileno

$R^3 = H$, OH, NH_2 , halógeno, OR^7 , OHR^8 , CHR^9 , un radical C_{1-10} -alquilo, uno C_{2-10} -alquenilo, uno arilo o un radical arilo ligado por medio de un grupo C_{1-6} -alquileno

o junto con R^0 un grupo $=O$, $=CHR^{11}$, $=N-OH$,

Los radicales R^4 que pueden ser iguales o diferentes, $=H$, OH, CN, OR^7 , SR^7 , halógeno, un radical C_{1-10} -alquilo, uno $PO(OR^{10})_3$, uno arilo, uno heterocicilo, o un radical arilo o heterocicilo ligado por medio de un grupo C_{1-6} -alquileno,

Los radicales R^5 que pueden ser iguales o diferentes, $=H$, OH, CN, OR^7 , SR^7 , halógeno, un radical C_{1-10} -alquilo, uno $PO(OR^{10})_3$, uno arilo, uno heterocicilo, o un radical arilo o heterocicilo ligado por medio de un grupo C_{1-6} -alquileno,

Los radicales R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, $=H$, OH, CN, OR^7 , SR^7 , halógeno, un radical C_{1-10} -alquilo,

125 120

A

uno $\text{PO}(\text{OR}^{10})_3$, uno arilo, uno heterocicilo, o un radical arilo o heterocicilo ligado por medio de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

Los radicales R^7 , que pueden ser iguales o diferentes, = un radical C_{1-10} -alquilo, uno arilo, o un radical arilo o heterocicilo ligado por medio de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

R^8 = un radical C_{1-10} -alquilo, uno arilo o arilo ligado por medio de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

R^9 = OH, halógeno, OR^{10} , SR^{10} o un radical C_{1-10} -alquilo

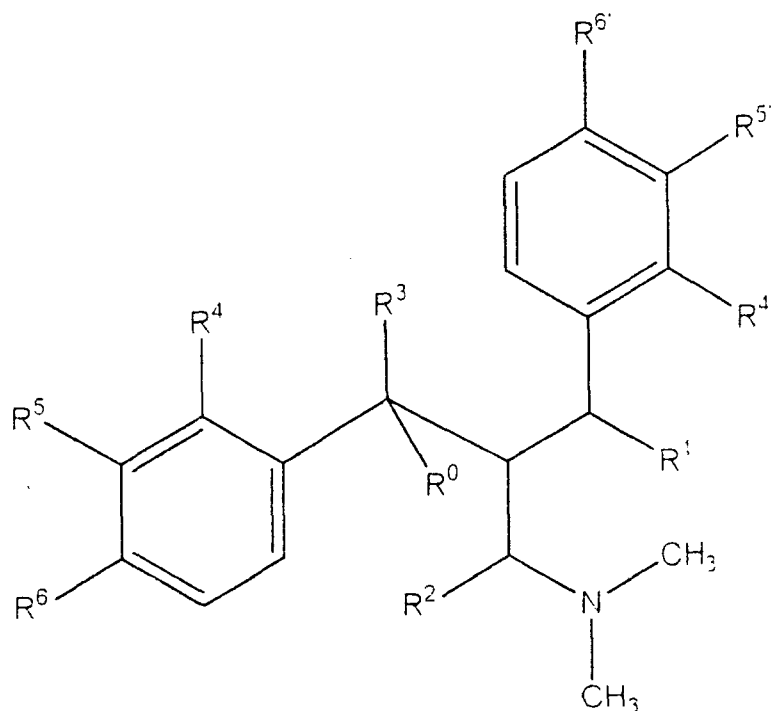
R^{10} = un radical C_{1-10} -alquilo o un radical C_{4-8} -cicloalquilo

R^{11} = un radical C_{1-10} -alquilo

y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales de ácidos fisiológicamente compatibles;

los compuestos de la fórmula general I'

LUZ ARRIACA DE MENDOZA
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 5000-10-0000000



I'

donde representan los radicales R⁰ hasta R⁶ y los radicales R^{4'} hasta R^{6'} = H, así como el correspondiente iodometilato,

donde representan los radicales R⁰ y R³ juntos el grupo = O y R¹, R², R⁴ hasta R⁶ y R^{4'} hasta R^{6'} representan = H, así como el correspondiente clorhidrato,

donde representan R⁰ y R³ juntos el grupo =O, R⁶ el grupo OCH₃ y R¹, R², R⁴, R⁵ y R^{4'} hasta R^{6'} = H como clorhidrato,

127 30

6

donde representan R^0 y R^3 juntos el grupo $=O$, $R^{6'}$ el grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 $R^{4'}$ y $R^{5'} = H$, así como el correspondiente clorhidrato

donde representan R^0 y R^3 juntos el grupo $= O$, $R^{6'} = Cl$ y R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'} = H$,

donde representan R^0 y R^3 juntos el grupo $=O$, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ respectivamente el grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ H como clorhidrato

donde representan R^0 y R^3 juntos el grupo $= O$, R^4 , R^6 y $R^{6'}$ respectivamente el grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'} = H$ como clorhidrato

donde representan $R^0 = OH$, $R^3 = H$, CH_3 , C_3C_7 no ramificado, C_5C_{11} no ramificado, ciclohexilo, fenilo o bencilo y R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'} = H$, así como los correspondientes clorhidratos,

donde representan $R^0 = OH$, $R^3 = C_2H_5$ y R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'} = H$, así como el correspondiente clorhidrato y el correspondiente iodometilato,

123

donde representan $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^6 = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'} = H$, así como el correspondiente clorhidrato

donde representan $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{6'} = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'} = H$, así como el correspondiente clorhidrato

donde representan $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{5'}$, $R^{6'} =$ respectivamente el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ representan $= H$ como clorhidrato

donde representan $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, R^6 el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'} = H$ así como el correspondiente clorhidrato,

donde representan $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{6'}$ el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'} = H$ así como el correspondiente clorhidrato y el correspondiente iodometilato

129 132

8

donde representan $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, R^6 y $R^{6'}$ respectivamente el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'} = H$ así como el correspondiente clorhidrato,

y

donde representan $R^0 = OH$, $R^{6'} = OCH_3$, R^1 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'} = H$, así como se exceptúa el correspondiente clorhidrato.

2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 es $= H$, R^0 y R^2 hasta R^{11} tienen el significado 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^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
4. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 es un radical arilo ligado por medio de un grupo C_{1-3} -alquilenos, R^0 y R^2 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.

- 130 233
9
5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizados porque R^2 es = H, R^0 y R^3 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
 6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizados porque R^2 es un radical C_{1-3} -alquilo, R^0 y R^3 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
 7. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizados porque R^2 es un radical arilo ligado por medio de un grupo C_{1-3} -alquileo, R^0 y R^3 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
 8. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizados porque R^3 es = H, R^0 y R^4 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
 9. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizados porque R^3 es = F o Cl, R^0 y R^4 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.

131 104

10

10. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizados porque R^3 es un radical C_{1-3} -alquilo, R^0 y R^4 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
11. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizados porque R^3 es un radical C_{2-3} -alquenilo, R^0 y R^4 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
12. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizados porque R^3 es un radical arilo ligado por medio de un grupo C_{1-3} -alquileo, R^0 y R^4 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
13. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizados porque R^3 junto con R^0 forman un grupo $=O$, R^4 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
14. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 13, caracterizados porque R^4 es $= H$, R^0 y R^5 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.

LUZ ARRIAGA DE MENDIOLA
TRADUCTORA E INTERPRETE JURADA

Resolución 110.999. Ministerio

15. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 13, caracterizados porque R^4 es = F o Cl, R^0 y R^5 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
16. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 13, caracterizados porque R^4 es un radical C_{1-6} -alquilo, R^0 y R^5 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
17. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 13, caracterizados porque R^4 es un radical arilo o heterocicilo ligado por medio de un grupo C_{1-3} -alquilenos, R^0 y R^5 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
18. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 17, caracterizados porque R^5 es = H, R^0 y R^6 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
19. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 17, caracterizados porque R^5 es = F o Cl, R^0 y R^6

133 726

12

hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.

20. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 17, caracterizados porque R^5 es un radical C_{1-6} -alquilo, R^0 y R^6 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
21. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 17, caracterizados porque R^5 es un radical arilo o heterocicilo ligado por medio de un grupo C_{1-3} -alquilenos, R^0 y R^6 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
22. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 21, caracterizados porque R^6 es = H, R^0 y R^7 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
23. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 21, caracterizados porque R^6 es = F o Cl, R^0 y R^7 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.

LUZ ARRIAGA
TRADUCTOR DE PATENTES
F. Arriaga
"FUNDACIÓN" S. R. L.
Buenos Aires

134/10

18

24. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 21, caracterizados porque R^6 es un radical C_{1-6} -alquilo, R^0 y R^7 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
25. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 21, caracterizados porque R^6 es un radical arilo o heterocicilo ligado por medio de un grupo C_{1-3} -alquilenos, R^0 y R^7 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
26. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 25, caracterizados porque R^7 es un radical C_{1-3} -alquilo, R^0 y R^8 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
27. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 25, caracterizados porque R^7 es un radical arilo ligado por medio de un grupo C_{1-3} -alquilenos, R^0 y R^8 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
28. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 27, caracterizados porque R^8 es un radical C_{1-3} -

135 108

14

alquilo, R^0 y R^9 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.

29. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 27, caracterizados porque R^8 es un radical arilo ligado por medio de un grupo C_{1-3} -alquilenos, R^0 y R^9 hasta R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
30. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 29, caracterizados porque R^9 es = F o Cl, R^0 , R^{10} y R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
31. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 29, caracterizados porque R^9 es un radical C_{1-3} -alquilo, R^0 , R^{10} y R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.
32. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 31, caracterizados porque R^{10} es un radical C_{1-3} -alquilo, R^0 y R^{11} tienen el significado según la reivindicación 1.

LUZ ARRIAGA
TRADUCTORA
F. de W.
Resolución de 1994/10/10

136 739

16

33. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 32, caracterizados porque R^{11} es un radical C_{1-3} -alquilo.

34. Compuestos según la reivindicación 1:

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

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

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

E-(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-3-(3-metoxifenil)-1-fenil-pentan-3-ol o el correspondiente clorhidrato

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

102 A
TRADUCTION
Revolution No 594

137 740

16

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-dimetilamino-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

LUZ ARRIAGA
TRADUCTORA
[Signature]
REVISOR: Dr. José M. González

138

741

17

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

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

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

Z-(2RS)-(3RS)-3-bencil-2-(4-clor-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-trifluormetil-fenil)-
propan-1-ona o el correspondiente clorhidrato

LUZ
THAD
[Signature]

(2RS)-2-bencil-1-(2,4-diclor-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-e-enil]-
dimetil-amino 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-naftalin-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-ona o el correspondiente clorhidrato

(2RS)-2-bencil-3-dimetilamino-1-(2-fluor-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-amino o el correspondiente clorhidrato

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

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

142 45

21

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

LUZ ARRIAGA
TRADUCTORA
Arriaga
Resolución No. 1494/2014

143 146

22

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

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

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

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

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

LUZ ARIAGUA, D. A. M. A.
TRADUCTORA E INTERPRETE
[Signature]
RECEIVED: 10-10-1966

144

23

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

(2RS)-(3RS)-2-dimetilaminometil-3,3-bis-(3-metoxi-fenil)-1-naftalin-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

LUZ ARRIAGA, DEBER
TRADUCTORA OFICIAL
Recibido

145 448

24

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

E-(2RS)-[2-bencil-3-(3-metoxi-fenil)-pent-3-enil]-dimetil-amino 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-fluor-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.

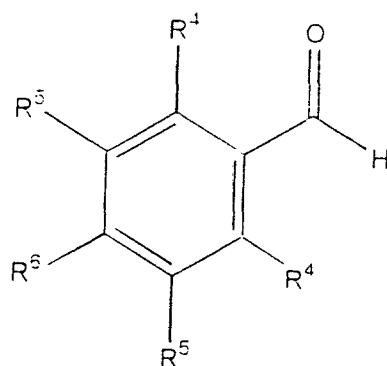
LUZ ARIAS DE CERBEN
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Notario

46 7/9

25

35. Método para la preparación de derivados sustituidos de 2-bencil-3-dimetilamino-1-fenil-propano de la fórmula general I, según la reivindicación 1, en donde R^0 y R^3 juntos significan un grupo $=O$ y R^1 es $= H$, R^2 y R^4 hasta R^6 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, caracterizado porque se transforman en presencia de magnesio en una reacción Grignard

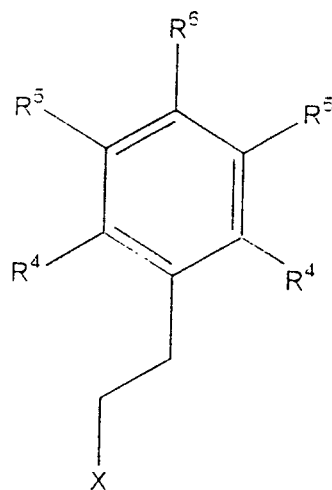
aldehídos sustituidos de la fórmula II



II

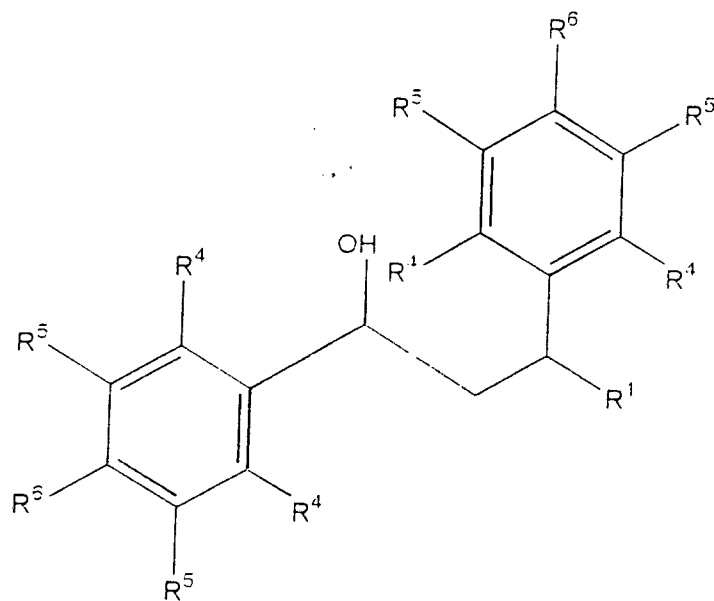
con compuestos de la fórmula III, donde X significa
= Br, Cl o J

LUZAS...
F...
Res...



III

en compuestos de la fórmula general IV



IV

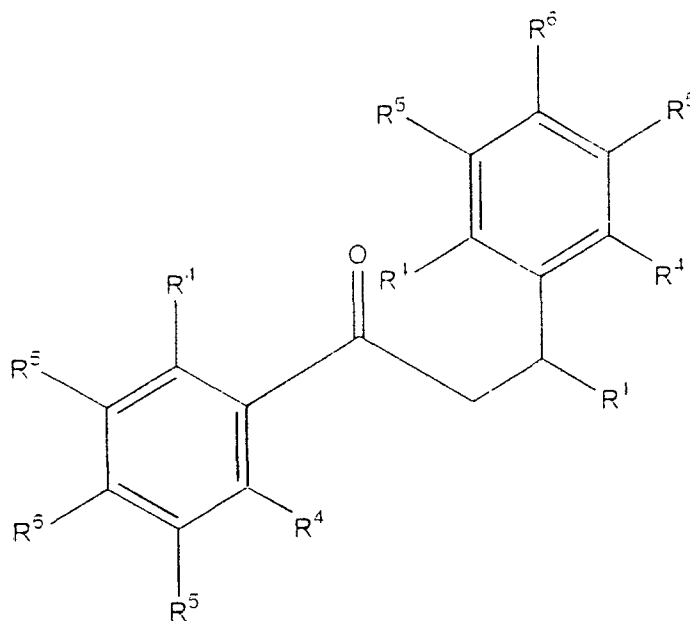
los cuales se purifican y aíslan en la forma usual,

143

151

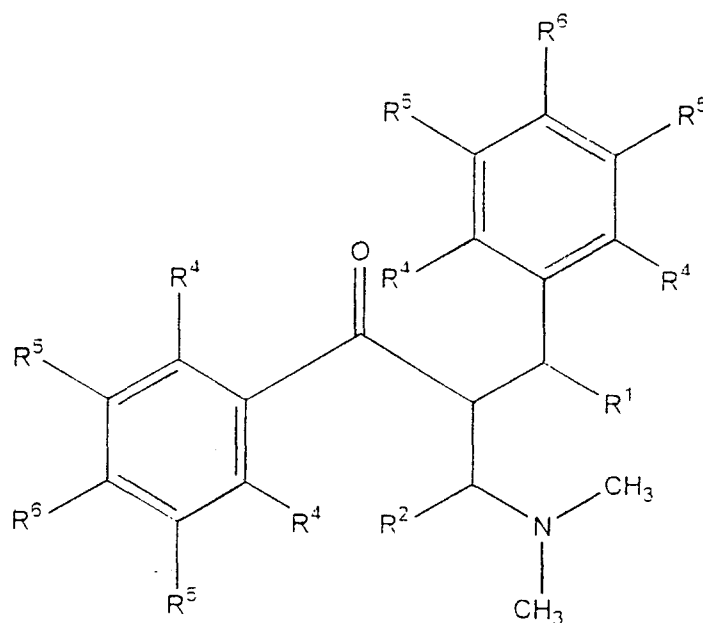
27

se oxidan los compuestos de la fórmula general IV en una solución, preferiblemente en solución acuosa o etérea con un agente oxidante, preferiblemente sales inorgánicas, muy preferiblemente dicromato de potasio o hipoclorito de sodio, en compuestos de la fórmula general V



V

los compuestos de la fórmula V se transforman con una sal de iminio de un aldehído y clorhidrato de dimetilamino en una reacción de Mannich en compuestos de la fórmula VI



VI

y estos compuestos de la fórmula general VI se purifican según métodos usuales y se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

36. Procedimiento según la reivindicación 35, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general III se emplean con $X = Br$.

37. Procedimiento según las reivindicaciones 35 o 36 caracterizado porque los compuestos de la fórmula general IV se oxidan en solución acuosa o etérea.

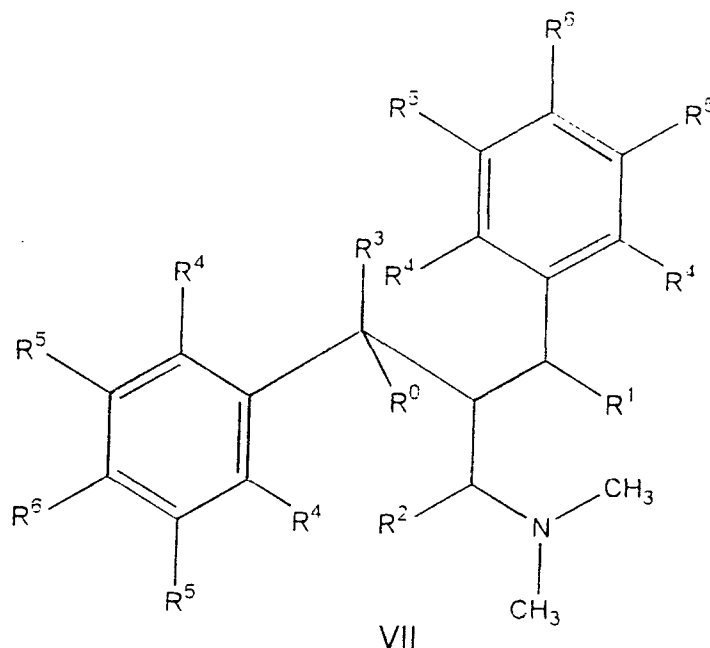
29

150

38. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 35 hasta 37 caracterizado porque los compuestos de la fórmula general IV se oxidan con sales inorgánicas, preferiblemente con dicromato de potasio y/o hipoclorito de sodio.
39. Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-bencil-3-dimetilamino-1-fenil-propano de la fórmula general I según reivindicación 1, donde representan $R^o = OH$ y $R^1 = H$, R^2 hasta R^6 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general VI, según reivindicación 35 se transforman con un compuesto organometálico de la fórmula general R^3MX , donde $M = Li, Mg$ o Zn y $X = Cl, Br$ o J , en compuestos de la fórmula VII.

LUZ AMENGA DE ALBUQUERQUE
TRADUÇORA INTERPRETE OFICIAL

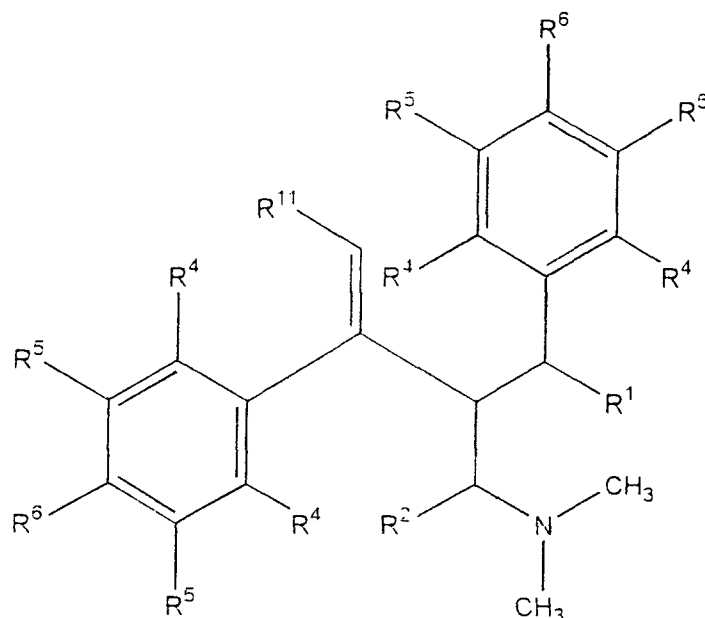
Residência _____



y estos compuestos de la fórmula general VII se purifican según métodos usuales y se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

40. Procedimiento para la fabricación de derivados sustituidos de 2-bencil-3-dimetilamino-1-fenil-propano de la fórmula general I según reivindicación 1, donde R^0 y R^3 juntos significan un grupo $=CHR^{11}$ y $R^1 = H$, R^2 y R^4 hasta R^6 tienen el significado indicado en la reivindicación 1 caracterizado porque los compuestos de la fórmula VII según la reivindicación 39 se tratan con

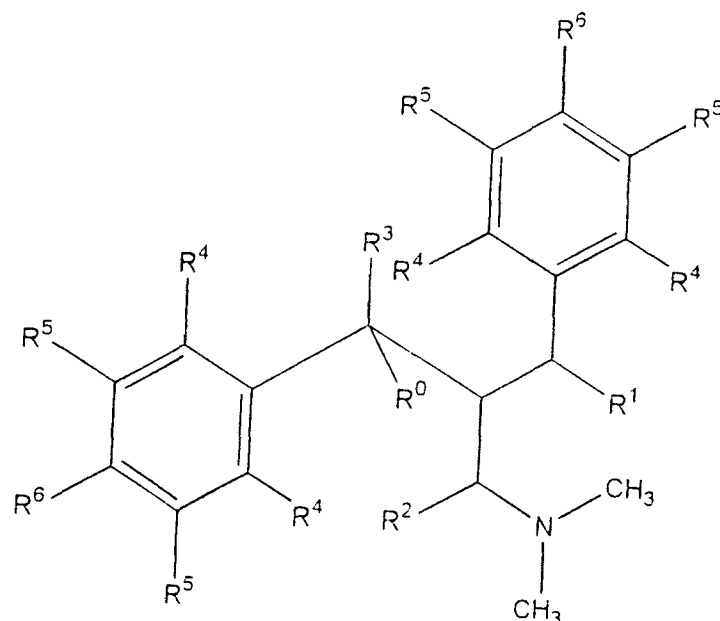
ácido bromhídrico y se aíslan las correspondientes olefinas de la fórmula general VIII como sales de ácidos fisiológicamente compatibles.



VIII

41. Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-bencil-3-dimetilamino-1-fenil-propano de la fórmula general I según reivindicación 1, donde significan $R^0 = H$ y $R^1 = H$, R^2 hasta R^6 tienen el significado indicado en la reivindicación 1 caracterizado porque los compuestos de la fórmula general VIII según la reivindicación 40 se hidrogenan en paladio/carbono con hidrógeno para formar los correspondientes alcanos y estos compuestos de la

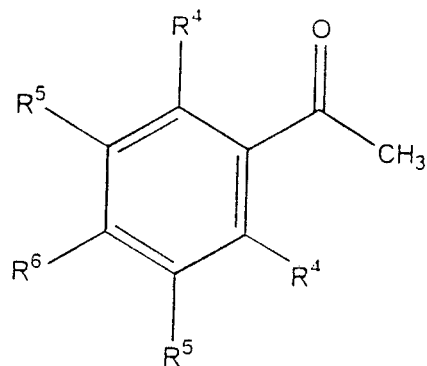
fórmula IX se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente compatibles.



IX

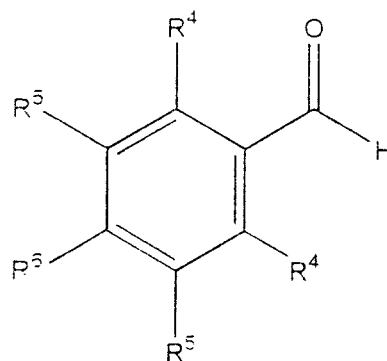
42. Procedimiento para la preparación de derivados de 2-bencil-3-dimetilamino-1-fenil-propano de la fórmula general I según la reivindicación 1, donde R^0 y R^3 juntos significan un grupo = O y $R^1 \neq H$, R^2 y R^4 hasta R^6 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, caracterizado porque se transforman acetaldehídos sustituidos de la fórmula general X

3/3



X

con benzaldehídos sustituidos de la fórmula general XI



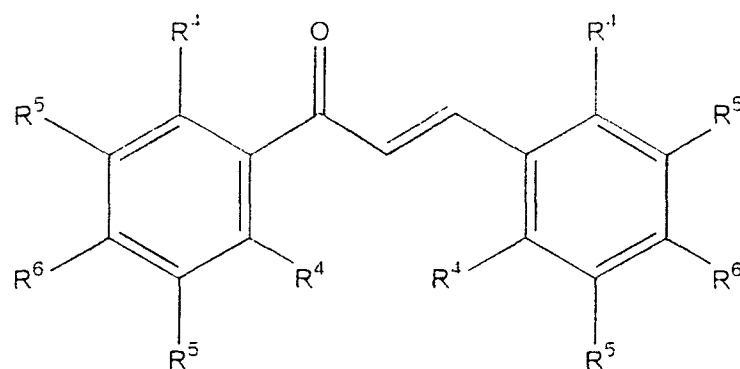
XI

en una condensación de aldol en 1,3-difenil-propenonas
sustituidas de la fórmula general XII

102 APR 11 1961
 PRODUCED BY THE BUREAU OF THE
 FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION
 U.S. DEPARTMENT OF JUSTICE

155 158

34



XII

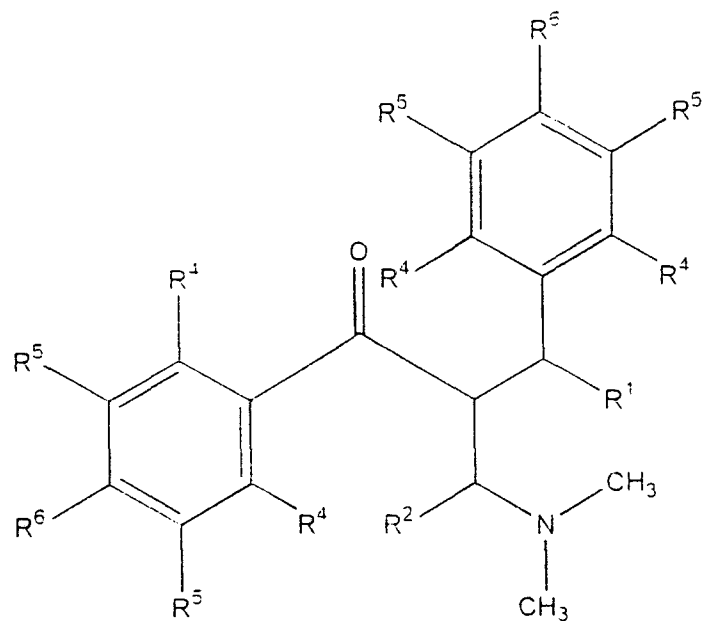
y éstas se purifican y aíslan según métodos usuales,

estos compuestos de la fórmula general XII se transforman con compuestos provenientes de compuestos de la fórmula general R^1Br con magnesio en un compuesto Grignar y mediante una transmetalización con yoduro de cobre(I) en los correspondientes cupratos para obtener un enolato, el cual entonces in situ se transforma nuevamente con la sal de iminio proveniente de un aldehído y clorhidrato de dimetilamino, los compuestos así obtenidos de la fórmula XIII

DIRECCIÓN DE HIGIENE
 LABORATORIO
 F. J. J.
 Resolución: 1.
 OFICINA

156 \$

35



XIII

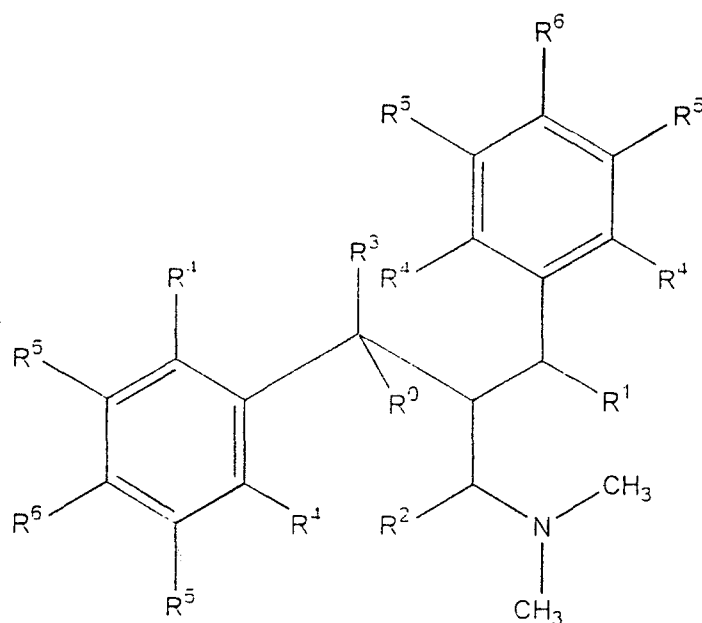
se purifican según los métodos usuales y se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

43. Procedimiento para la preparación de derivados de 2-bencil-3-dimetilamino-1-fenil-propano de la fórmula general I según reivindicación 1, donde significan $R^0 = OH$ y $R^1 \neq H$, R^2 hasta R^6 tienen el significado indicado en la reivindicación 1 caracterizado porque los compuestos de la fórmula general XIII según reivindicación 42 se transforman con compuestos de la fórmula general R^3MX , donde representan $M = Li, Mg$ o Zn

157/100

36

y X = Cl, Br o I, los compuestos así obtenidos de la fórmula general XIV



XIV

se purifican según métodos usuales y se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

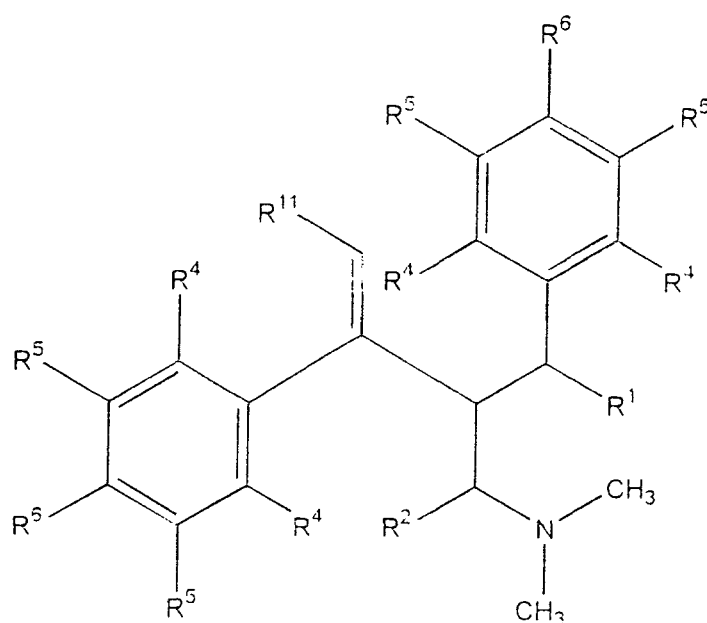
44. Procedimiento para la preparación de derivados de 2-bencil-3-dimetilamino-1-fenil-propano de la fórmula general I según reivindicación 1, donde significan R⁰ y R³ juntos un grupo = CHR¹¹ y R¹ ≠ H, R² y R⁴ hasta R⁶ tienen el significado indicado en la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general XIV según la reivindicación 43 se tratan con

LUZ ARRIAGA DE H. L. S. L.
 PRODUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
 F. O. S. L.
 REGISTRO DE PATENTES DE INVENCIÓN

153 76x

37

ácido bromhídrico y las correspondientes olefinas de la fórmula general XV

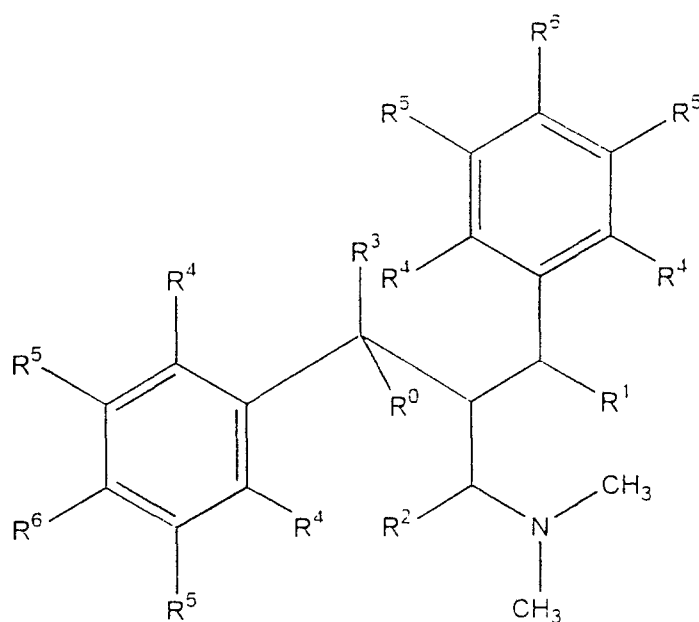


XV

se purifican según métodos usuales y se aíslan como sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

45. Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-bencil-3-dimetilamino-1-fenil-propano de la fórmula general I según la reivindicación 1, donde significan $R^0 = H$ y $R^1 \neq H$, R^2 hasta R^6 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de la fórmula

general XV según la reivindicación 44 se hidrogenizan en paladio/carbono con hidrógeno en los correspondientes alcanos de la fórmula general XVI



XVI

y éstos según métodos usuales se purifican y aíslan como sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

46. Procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula general I, donde R^4 , R^5 y/o R^6 significan un grupo OH y R^0 hasta R^3 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general I, donde R^4 , R^5 y/o R^6 significan un

donde representan R^0 y R^3 juntos el grupo = O, $R^{6'} = Cl$ y R^1, R^2, R^4 hasta $R^6, R^{4'}$ hasta $R^{5'} = H$,

donde representan R^0 y R^3 juntos el grupo = O, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ respectivamente el grupo OCH_3 y R^1, R^2, R^4 hasta R^6 y $R^{4'} = H$, como clorhidrato,

donde representan R^0 y R^3 juntos el grupo = O, R^4, R^6 y $R^{6'}$ respectivamente el grupo OCH_3 y $R^1, R^2, R^5, R^{4'}$ y $R^{5'} = H$, como clorhidrato,

donde representan $R^0 = OH, R^3 = H, CH_3, C_3H_7$ no ramificado, C_5H_{11} no ramificado, ciclohexilo, fenilo o bencilo y R^1, R^2, R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'} = H$, así como los correspondientes clorhidratos,

donde representan $R^0 = OH, R^3 = C_2H_5$ y R^1, R^2, R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'} = H$, así como el correspondiente clorhidrato y el correspondiente iodometilato,

LUZ APRIAGA DE LA ROSA
TRADUCCION E INTERPRETACION
F. de la Rosa
Resolución No. 10000-10000

162 / 165

41

donde representan $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenil}$, $R^6 = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'} = H$, así como el correspondiente clorhidrato,

donde representan $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenil}$, $R^{6'} = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'} = H$, así como el correspondiente clorhidrato,

donde representan $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenil}$, $R^{5'}$, $R^{6'} =$ respectivamente los grupos OCH^3 , R^1 , R^2 , R^4 , hasta R^6 y $R^{4'} = H$, como clorhidrato,

donde representan $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenil}$, R^6 el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'} = H$, así como el correspondiente clorhidrato,

donde representan $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenil}$, $R^{6'}$ el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'} = H$ así como el correspondiente clorhidrato y el correspondiente iodometilato,

LUZ VILLALBA
IAADICTO A E...
[Signature]
Resolución N.º ...

163 166

42

donde representan $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenil}$, R^6 y $R^{6'}$ respectivamente el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ = H, así como el correspondiente clorhidrato,

y

donde representan $R^0 = OH$, $R^{6'} = OCH_3$, R^1 hasta R^6 y $R^{4'}$ y $R^{5'} = H$, así como el correspondiente clorhidrato,

y eventualmente otros ingredientes activos o sustancias auxiliares.

48. Medicamentos según la reivindicación 47 para tratamiento de dolores.
49. Medicamentos según la reivindicación 47 para tratamiento de incontinencia urinaria.
50. Empleo de por lo menos un compuesto de la fórmula I según reivindicación 1 y/o sus enantiómero, diastereómero, bases y sales de ácidos fisiológicamente compatibles con excepción de los compuestos de la fórmula 1' según la reivindicación 1.

BOZ ARBON...
TRADUCCION...
[Signature]
Recepcion...

donde representan los radicales R^0 y R^3 juntos el grupo = 0 y R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'} = H$, así como el correspondiente clorhidrato,

donde representan R^0 y R^3 juntos el grupo = 0, R^6 el grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y $R^{4'}$ hasta $R^{6'} = H$, como clorhidrato,

donde representan R^0 y R^3 juntos el grupo = 0, R^6 el grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^4 , hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'} = H$, así como el correspondiente clorhidrato,

donde representan R^0 y R^3 juntos el grupo = 0, $R^{6'} = Cl$ y R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'} = H$,

donde representan R^0 y R^3 juntos el grupo = 0, $R^{6'}$ y R^6 respectivamente el grupo OCH_3 y R^1 , R^2 , R^4 , hasta R^6 y $R^{4'} = H$, como clorhidrato,

donde representan R^0 y R^3 juntos el grupo = 0, R^4 R^6 el y $R^{6'}$ respectivamente el grupo OCH_3 , y R^1 , R^2 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'} = H$, como clorhidrato,

donde representan $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, R^6 el grupo OCH_3 ,
 R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y R^4' hasta $R^{6'} = H$, así como el
correspondiente clorhidrato,

donde representan $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, $R^{6'}$ el grupo OCH_3 ,
 R^1 , R^2 , R^4 hasta R^6 , $R^{4'}$ y $R^{5'} = H$, así como el
correspondiente clorhidrato y el correspondiente
iodometilato,

donde representan $R^0 = OH$, $R^3 = \text{fenilo}$, R^6 y $R^{6'}$
respectivamente el grupo OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'} =$
 H , así como el correspondiente clorhidrato,

y

donde representan $R^0 = OH$, $R^{6'} = OCH_3$, R^1 hasta R^6 y $R^{4'}$ y
 $R^{5'} = H$, así como el correspondiente clorhidrato,

para preparar un medicamento para combatir los dolores.

51. Empleo de por lo menos un compuesto de la fórmula
general I según reivindicación 1 y/o sus enantiómeros,
diastereómeros, bases o sales de ácidos fisiológicamente

RECEIVED
F. J. J. J.
RECEIVED

~~46~~

52. Empleo de por lo menos un compuesto de la fórmula general I según reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales de ácidos fisiológicamente compatibles para el tratamiento de inflamaciones.
53. Empleo de por lo menos un compuesto de la fórmula general I según reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de alergias
54. Empleo de por lo menos un compuesto de la fórmula general I según reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.
55. Empleo de por lo menos un compuesto de la fórmula general I según reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales de ácidos fisiológicamente

[Handwritten signature]

163 171

47

compatibles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de drogas o abuso de alcohol.

56. Empleo de por lo menos un compuesto de la fórmula general I según reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de gastritis.
57. Empleo de por lo menos un compuesto de la fórmula general I según reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la preparación de un medicamento para el tratamiento diarrea.
58. Empleo de por lo menos un compuesto de la fórmula general I según reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.
59. Empleo de por lo menos un compuesto de la fórmula general I según reivindicación 1 y/o sus enantiómeros,

REVISADO
TRADUCIDO
Resultados

diastereómeros, bases o sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

60. Empleo de por lo menos un compuesto de la fórmula general I según reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la tos.
61. Empleo de por lo menos un compuesto de la fórmula general I según reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades anímicas.
62. Empleo de por lo menos un compuesto de la fórmula general I según reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales de ácidos fisiológicamente compatibles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 20 de julio 2000.

FOR AL SECCION
TRANSACCION
Resol
Fco. Quintero S

170/171

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen: G 2902)

2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivate

Die Erfindung betrifft substituierte 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen, sowie die Verwendung dieser Stoffe zur Herstellung von Arzneimitteln.

Schmerz gehört zu den Basissymptomen in der Klinik. Es besteht ein weltweiter Bedarf an wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind. So sind beispielsweise aus der DE-A-44 26 245 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen mit analgetischer Wirkung bekannt.

Klassische Opioide, wie z.B. das Morphin, sind bei der Therapie starker bis sehr starker Schmerzen wirksam. Als unerwünschte Begleiterscheinungen weisen sie jedoch unter anderem Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation, sowie eine Toleranzentwicklung auf. Sie sind außerdem bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, wie sie insbesondere bei Tumorkranken häufig auftreten, weniger wirksam.

Tramadolhydrochlorid - (1RS,2RS)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol – nimmt unter den zentral wirksamen Analgetika eine Sonderstellung ein, da dieser Wirkstoff eine starke Schmerzhemmung

171/174

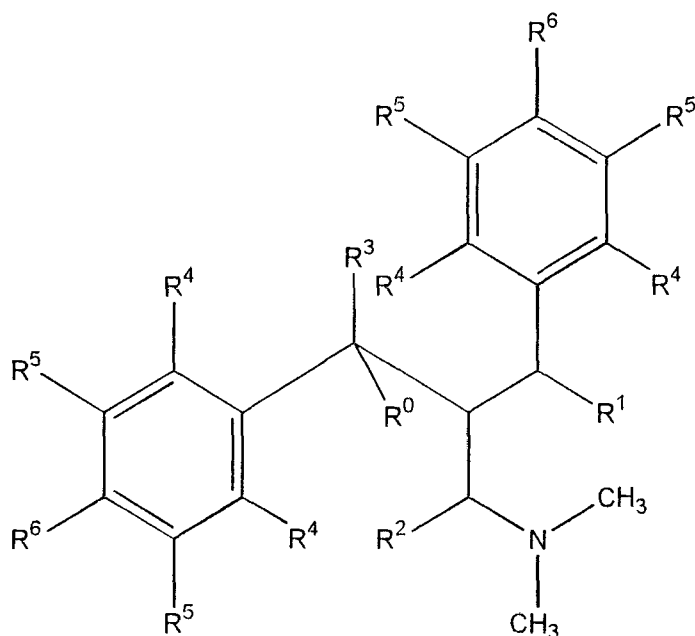
ohne die für Opioidoide bekannten Nebenwirkungen hervorruft. (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 33 (1993)).

2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propan und das entsprechende Methyljodid sind in J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 5518-5521 als Zwischenprodukt einer γ -Eliminierungsreaktion beschrieben. Die analgetische Wirkung von 1,3 Diphenylpropanolderivaten und β -Phenylpropiophenon-derivaten ist in J. Med. Chem., 1964, 7, S 716-721 und Bull. Soc. Chim. Fr., 1963, 12, 2747-2748 beschrieben, eine weitergehende Untersuchung erfolgte jedoch aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen nicht.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand in dem zur Verfügung stellen von analgetisch wirksamen Substanzen, die sich zu der Behandlung von starken Schmerzen, insbesondere zu der Behandlung von chronischen und neuropathischen Schmerzen, eignen. Darüber hinaus sollten diese Wirkstoffe möglichst wenig Nebenwirkungen der Opioid-Analgetika wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression, Obstipation aufweisen.

Erfindungsgemäß wird dies durch substituierte 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propane der allgemeinen Formel I erreicht, wobei diese Verbindungen eine ausgeprägte analgetische Wirkung aufweisen.

Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivate der allgemeinen Formel I,



I

worin

R^0 = H, OH oder eine Einfach-Bindung,

R^1 = H, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest, vorzugsweise = H, einen C_{1-3} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest

R^2 = H, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest, vorzugsweise = H, einen C_{1-3} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest

R^3 = H, OH, NH_2 , Halogen, OR^7 , OHR^8 , CHR^9 , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen C_{2-10} -Alkenyl-, einen Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest, vorzugsweise = H, F, Cl, einen C_{1-3} -Alkyl-, einen C_{2-3} -Alkenyl- oder einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest

173/176

oder zusammen mit R^0 eine Gruppe $=O$, $=CHR^{11}$, $=N-OH$, vorzugsweise $=O$,

R^4 -Reste, gleich oder verschieden, $=H$, OH , CN , OR^7 , SR^7 , Halogen, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen $PO(OR^{10})_3$ -, einen Aryl-, einen Heterocycl-, einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heterocycl-Rest, vorzugsweise $=H$, F , Cl , einen C_{1-6} -Alkyl-, einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heterocycl-Rest,

R^5 -Reste, gleich oder verschieden, $=H$, OH , CN , OR^7 , SR^7 , Halogen, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen $PO(OR^{10})_3$ -, einen Aryl-, einen Heterocycl-, einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heterocycl-Rest, vorzugsweise $=H$, F , Cl , einen C_{1-6} -Alkyl-, einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heterocycl-Rest,

R^6 -Reste, gleich oder verschieden, $=H$, OH , CN , OR^7 , SR^7 , Halogen, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen $PO(OR^{10})_3$ -, einen Aryl-, einen Heterocycl-, einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heterocycl-Rest, vorzugsweise $=H$, F , Cl , einen C_{1-6} -Alkyl-, einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heterocycl-Rest,

R^7 -Reste, gleich oder verschieden, $=$ einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-3} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest,

$R^8 =$ einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-3} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest

$R^9 = OH$, Halogen, OR^{10} , SR^{10} oder einen C_{1-10} -Alkyl-Rest, vorzugsweise $=F$, Cl oder einen C_{1-3} -Alkyl-Rest

174/77

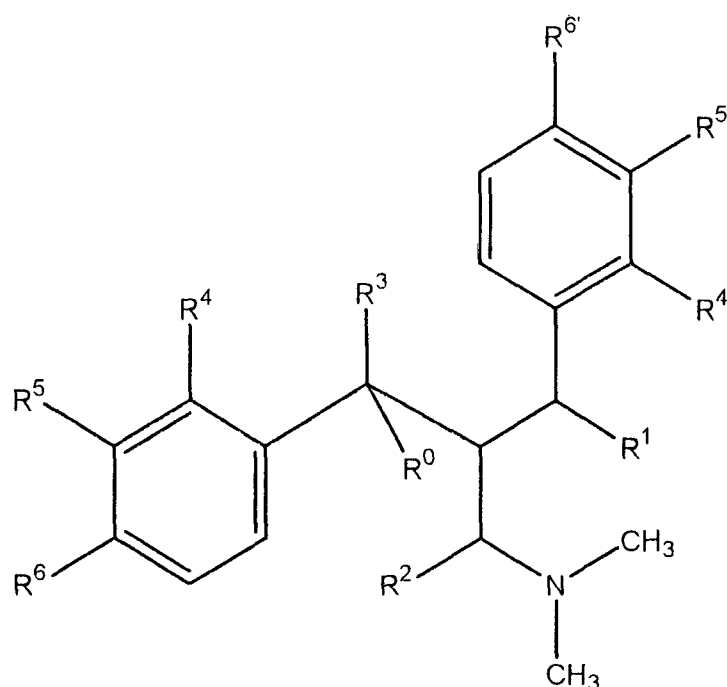
R^{10} = einen C_{1-10} -Alkyl- oder einen C_{4-8} -Cycloalkyl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-3} -Alkyl-Rest

R^{11} = einen C_{1-10} -Alkyl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-3} -Alkyl-Rest

bedeuten,

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren, wobei

die Verbindungen der allgemeinen Formel I'



I',

worin die Reste R^0 bis R^6 und die Reste $R^{4'}$ bis $R^{6'}$ = H bedeuten sowie das entsprechende Methyljodid,

worin die Reste R^0 und R^3 zusammen die Gruppe =O und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und $R^{4'}$ bis $R^{6'}$ = H bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

125 710

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^6 die Gruppe OCH_3 und R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und R^{4i} bis $R^{6i} = H$ bedeuten als Hydrochlorid,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^{6i} die Gruppe OCH_3 und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 , R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, $R^{6i} = Cl$ und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 , R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^{5i} und R^{6i} jeweils die Gruppe OCH_3 und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und $R^{4i} = H$ bedeuten als Hydrochlorid,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^4 , R^6 und R^{6i} jeweils die Gruppe OCH_3 bedeuten und R^1 , R^2 , R^5 , R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten als Hydrochlorid,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = H$, CH_3 , unverzweigtes C_3H_7 , unverzweigtes C_5H_{11} , Cyclohexyl, Phenyl oder Benzyl und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und R^{4i} bis $R^{6i} = H$ bedeuten, sowie die entsprechenden Hydrochloride,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = C_2H_5$ und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und R^{4i} bis $R^{6i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid und das entsprechende Methyljodid,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = Phenyl$, $R^6 = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und R^{4i} bis $R^{6i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin $R^0 = OH$, $R^3 = Phenyl$, $R^{6i} = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 , R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin $R^0 = OH$, $R^3 = Phenyl$, R^{5i} , $R^{6i} =$ jeweils die Gruppe OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und $R^{4i} = H$ bedeuten als Hydrochlorid

176 779

worin $R^0 = OH$, $R^3 = \text{Phenyl}$, R^6 die Gruppe OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und $R^{4'}$ bis $R^{6'} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = \text{Phenyl}$, $R^{6'}$ die Gruppe OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 , $R^{4'}$ und $R^{5'} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid und das entsprechende Methyljodid

worin $R^0 = OH$, $R^3 = \text{Phenyl}$, R^6 und $R^{6'}$ jeweils die Gruppe OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ und $R^{5'} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

und

worin $R^0 = OH$, $R^{6'} = OCH_3$, R^1 bis R^6 , $R^{4'}$ und $R^{5'} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid ausgenommen sind.

Unter Alkyl-Resten werden auch mindestens einfach, vorzugsweise mit Halogen, besonders bevorzugt mit Fluor, substituierte Kohlenwasserstoffe verstanden. Enthalten diese mehr als einen Substituenten, so können diese gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind die Alkyl-Reste Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Heptyl, Nonyl oder Decanyl.

Unter Alkenyl-Resten werden auch mindestens einfach, vorzugsweise mit Halogen, besonders bevorzugt mit Fluor, substituierte Kohlenwasserstoffe verstanden, die mindestens eine Doppelbindung aufweisen. Enthält der Alkenyl-Rest mehr als einen Substituenten, so können diese gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind die Alkenyl-Reste 2-Propenyl, 2-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl oder 2-Methyl-2-propenyl.

Unter einem Aryl-Rest werden auch mindestens einfach mit einem OH-, einem Halogen-, vorzugsweise F- und/oder Cl-, einem CF_3 -, einem C_{1-6} -Alkyl-, einem

177
180

C₁₋₆-Alkoxy-, einem C₁₋₇-Cycloalkoxy-, einem C₃₋₇-Cycloalkyl-, einem C₂₋₆-Alkylen- oder Phenyl-Rest substituierte Phenyle oder Naphtyl-Reste verstanden. Die Phenylreste können auch mit weiteren Ringen kondensiert sein.

Unter einem Heterocyclyl-Rest werden sowohl gesättigte, wie auch ungesättigte heterocyclische Verbindungen, bevorzugt 5-7-gliedrige heterocyclische Verbindungen verstanden, die mindestens ein Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel, besonders bevorzugt Stickstoff und/oder Sauerstoff enthalten. Vorzugsweise sind die gesättigten Heterocyclen 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,4 Thioxan. Vorzugsweise sind die ungesättigten Heterocyclen Furan, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Thiazol, Oxazol, Isoxazol, Pyridazin, Pyrazin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin oder Chinazolin.

Besonders bevorzugt sind folgende substituierte 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivate:

(E)-(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-butan-2-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-3-[1-(1-Benzyl-2-dimethylamino-ethyl)-vinyl]-phenol oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-1-(3-Benzoyloxy-phenyl)-2-dimethylaminomethyl-3-phenyl-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-1-phenyl-pentan-3-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

(3RS)-2-Benzyl-1-(4-chlor-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-2-Benzyl-3-(3-benzyloxy-phenyl)-1-dimethylamino-pentan-3-ol
oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-hydroxy-propyl)-phenol oder
das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(4RS)-3-Benzyl-2-(3-benzyloxy-phenyl)-4-dimethyl-amino-butan-2-ol
oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-methyl-1-hydroxy-propyl)-
phenol oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-phenol
oder das entsprechende Hydrochlorid

(Z/E)-(2RS)-3-(1-(1-Benzyl-2-dimethylamino-ethyl)-propenyl)-phenol oder das
entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-3-Dimethylamino-2-(4-methoxy-benzyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-
on oder das entsprechende Hydrochlorid

Z-(1RS)-(2RS)-2-Benzyl-1-(4-chlor-phenyl)-3-dimethyl-amino-1-(3-methoxy-
phenyl)-propan-1-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-2-Benzyl-3-(4-chlor-phenyl)-1-dimethyl-amino-pentan-3-ol
oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-2-(4-chlor-phenyl)-4-dimethylamino-1-phenyl-butan-
2-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

179
x87

Z-(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-2-(4-chlor-phenyl)-4-dimethylamino-1-phenyl-butan-2-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1,1-bis-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-1-phenyl-hex-5-en-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-trifluormethyl-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamin-1-(3-hydroxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-1-(2,5-dimethoxy-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(1RS)-(2RS)-2-Benzyl-1-(3-methoxy-phenyl)-N,N-dimethyl-propan-1,3-diamin oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-1-(2,3-dimethoxy-phenylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(+)-(R)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(-)-(S)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

189
183

(2RS)-2-Benzyl-1-(2,3-dichlor-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-1-(2,5-dichlor-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

Z-(2RS)-[2-Benzyl-3-(3-methoxy-phenyl)-pent-3-enyl]-dimethyl-amin oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-1-(2,5-dihydroxy-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-1,3-diphenyl-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-naphthalin-2-yl-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenanthren-3-yl-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2-hydroxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2-fluor-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methylsulfanyl-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(E)-(2RS)-(3RS)-[2-Benzyl-3-(3-methoxy-phenyl)-pentyl]-dimethyl-amin oder das entsprechende Hydrochlorid

(Z/E)-(2RS)-(3RS)-[2-Benzyl-3-(3-methoxy-phenyl)-pentyl]-dimethyl-amin oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2-hydroxy-5-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-propionyl)-benzonitril oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3,3-tris-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-1-biphenyl-3-yl-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(6-methoxy-naphthalin-2-yl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3-bis-(3-methoxy-phenyl)-3-phenyl-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

182/105

Z-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-diphenylbutan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(6-hydroxy-naphthalin-2-yl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-(3RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-ethyl-propyl)-phenol oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-1-biphenyl-2-yl-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-3-phenyl-pentan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-1-(2-chlor-4-fluor-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-[3-(1-hydroxy-3-phenyl-propyl)-phenyl]-3-phenyl-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-3-Dimethylamino-2-(2-fluor-benzyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-3-Dimethylamino-2-(3-fluor-benzyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-3-Dimethylamino-2-(4-fluor-benzyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-3,3-bis-(3-methoxy-phenyl)-1-naphthalin-2-yl-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

Z-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3-diphenyl-pentan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3-diphenyl-3-p-tolyl-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3,6-triphenyl-hexan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-3(RS)-3-Benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-1-phenyl-butan-2-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-4-dimethylamino-1,1,1-trifluoro-2-(3-methoxy-phenyl)-butan-2-ol

E-(2RS)-[2-Benzyl-3-(3-methoxy-phenyl)-pent-3-enyl]-dimethyl-amin oder das entsprechende Hydrochlorid

(+)-(R)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-3-Dimethylamino-2-(3-methyl-benzyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

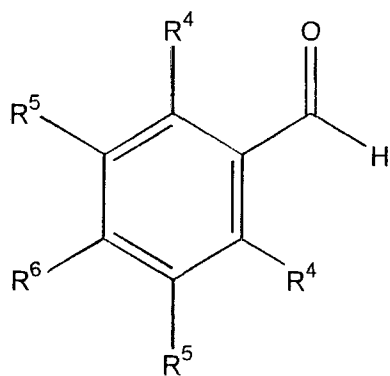
(-)-(S)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

184/10

(2RS)-2-Dimethylamino-2-(3-fluor-benzyl)-1-(3-hydroxy-phenyl)-propan-1-on
oder das entsprechende Hydrochlorid

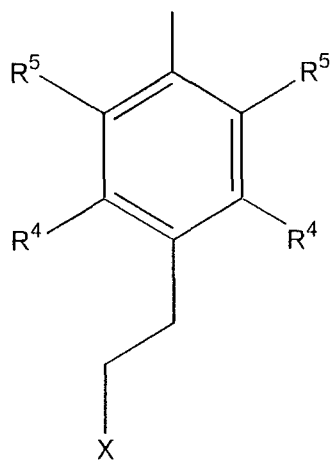
(2RS)-3-Dimethylamino-2-(3-methoxy-benzyl)-1-(3-methoxyphenyl)-propan-1-on
oder das entsprechende Hydrochlorid.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von
substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivaten der
allgemeinen Formel I, in denen R^0 und R^3 zusammen eine Gruppe $=O$ und R^1
 $= H$ bedeuten, R^2 und R^4 bis R^6 die in der allgemeinen Formel I angegebene
Bedeutung haben, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß man
substituierte Aldehyde der allgemeinen Formel II



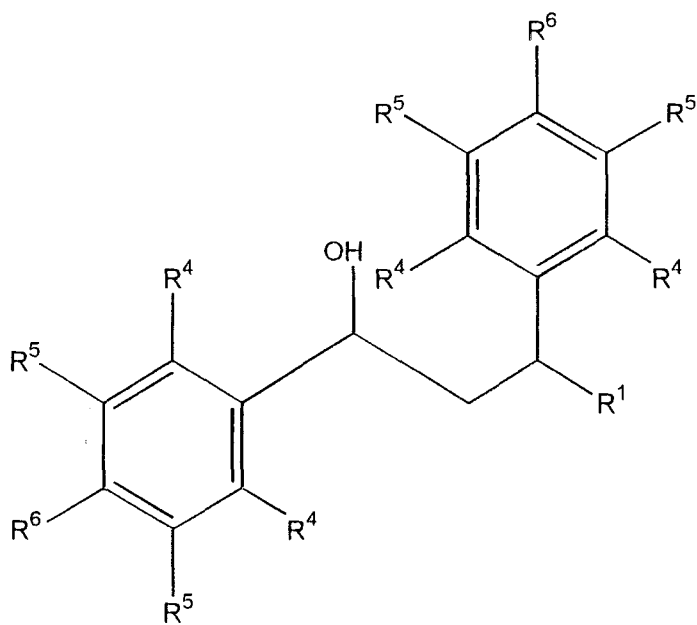
II

mit Verbindungen der allgemeinen Formel III,



III

worin $X = \text{Br, Cl oder I}$, vorzugsweise Br bedeuten, in Gegenwart von Magnesium in einer Grignard-Reaktion zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV umsetzt



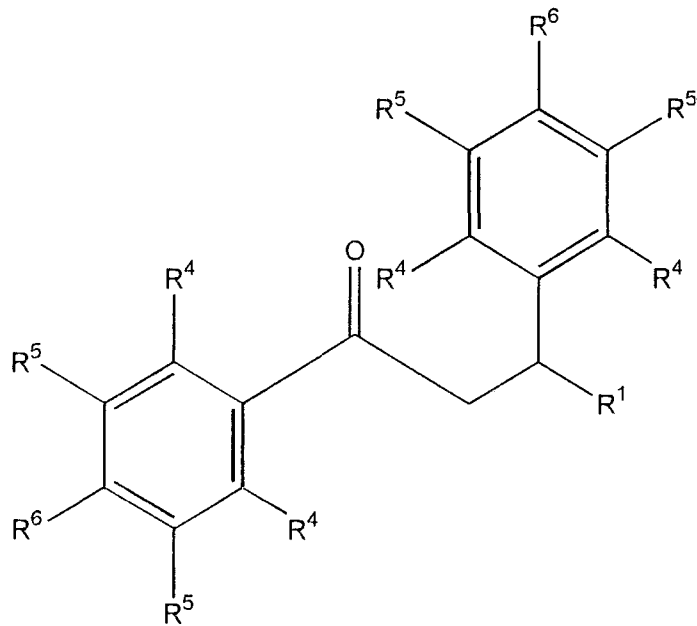
IV,

und nach üblichen Methoden reinigt und isoliert,

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV werden in Lösung, vorzugsweise in wäßriger oder etherischer Lösung mit einem Oxidationsmittel, vorzugsweise mit anorganischen Salzen, besonders bevorzugt mit

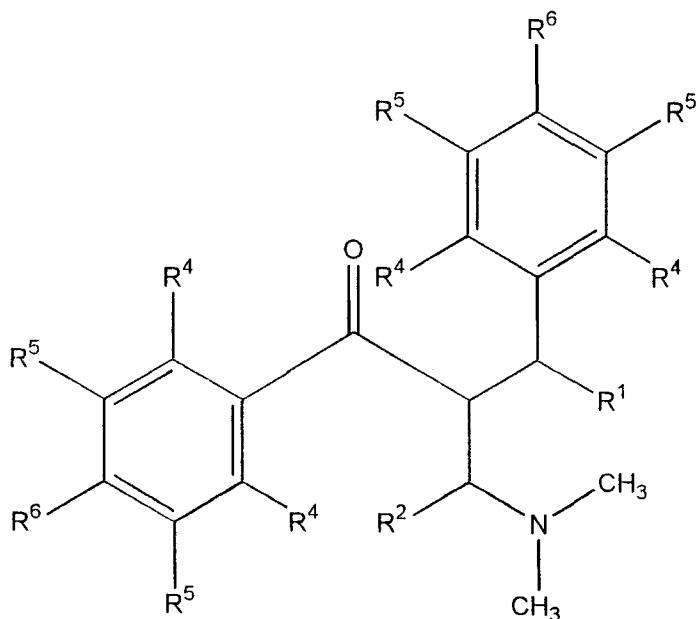
1868

Kaliumdichromat oder Natriumhypochlorit zu Verbindungen der allgemeinen Formel V oxidiert



V.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel V werden dann mit einem Iminiumsalz aus einem Aldehyd und Dimethylamin-Hydrochlorid in einer Mannich-Reaktion zu Verbindungen der allgemeinen Formel VI umgesetzt

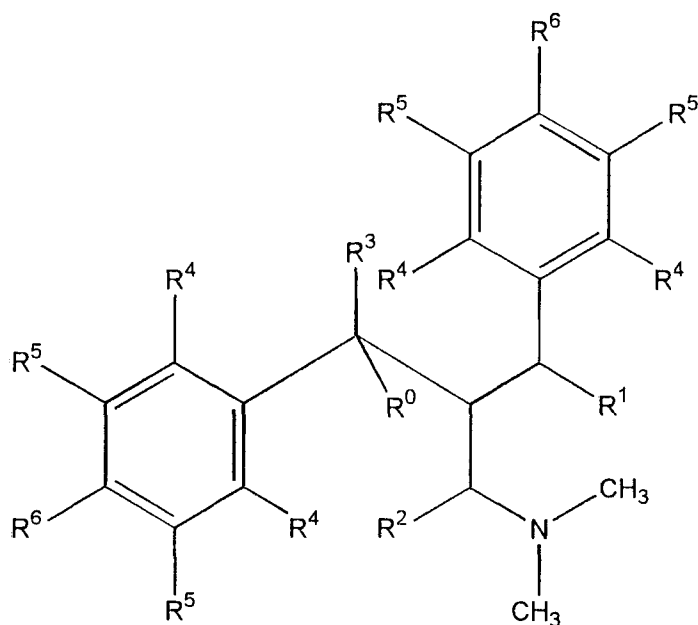


187/40

VI,

und nach üblichen Methoden gereinigt und als Salze von physiologisch verträglichen Säuren isoliert.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivaten der allgemeinen Formel I, worin $R^0 = OH$ und $R^1 = H$ bedeuten und R^2 bis R^6 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel VI mit einer Organometallverbindung der allgemeinen Formel R^3MX , worin $M = Li$, Mg oder Zn und $X = Cl$, Br oder I bedeuten, zu Verbindungen der allgemeinen Formel VII umsetzt

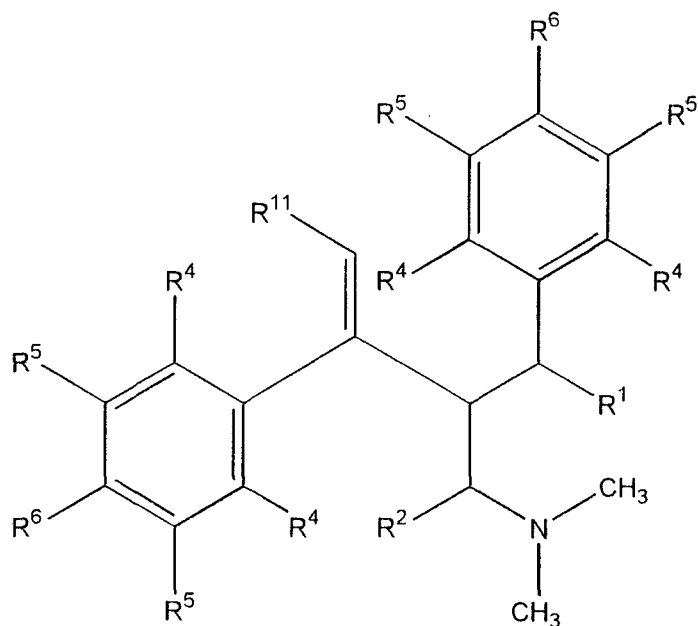


VII.

Bei der Umsetzung eines β -Dimethylaminoketons der allgemeinen Formel VI mit einer Organometallverbindung der allgemeinen Formel R^3MX werden bevorzugt tertiäre Alkohole der allgemeinen Formel VII mit einer Konfiguration erhalten, in welcher die Dimethylaminogruppe cis, threo (oder Z, E) zu der

Hydroxylgruppe angeordnet ist: Die resultierenden tertiären Alkohole der allgemeinen Formel VII lassen sich durch säulenchromatographische Trennung oder durch Kristallisation ihrer Salze, vorzugsweise der Hydrochloride, diastereomerenrein erhalten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivaten der allgemeinen Formel I, worin R^0 und R^3 zusammen eine Gruppe $=CHR^{11}$ und $R^1 = H$ bedeuten und R^2 und R^4 bis R^6 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel VII mit Bromwasserstoff behandelt und die entsprechenden Olefine der allgemeinen Formel VIII

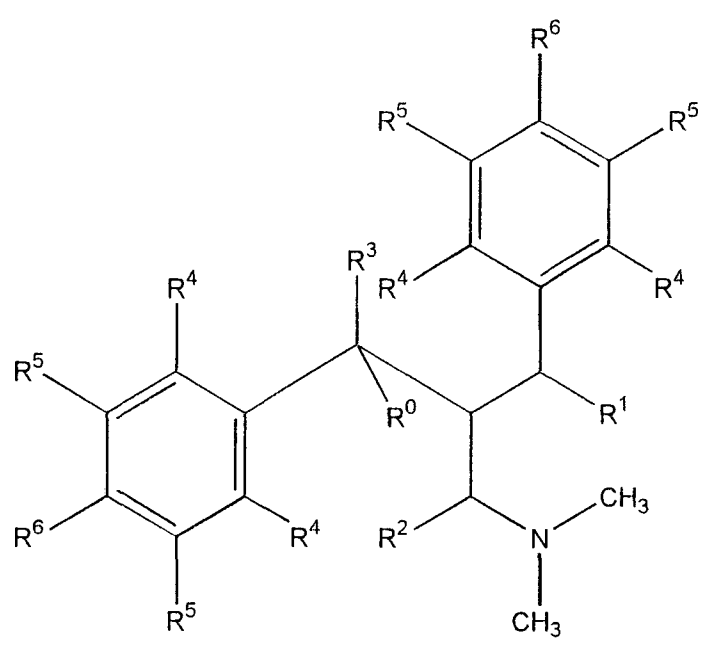


VIII

als Salze von physiologisch verträglichen Säuren isoliert.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivaten der

allgemeinen Formel I, worin $R^0 = H$ und $R^1 = H$ bedeuten, und R^2 bis R^6 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel VIII in Gegenwart eines Palladium/Kohlenstoff Katalysators mit Wasserstoff zu den entsprechenden Alkanen der allgemeinen Formel IX hydriert

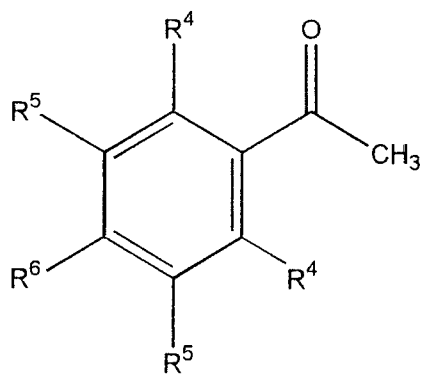


IX

und diese als Salze von physiologisch verträglichen Säuren isoliert.

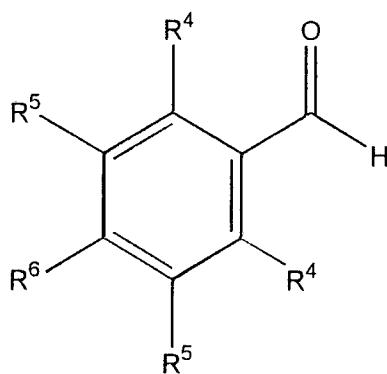
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivaten der allgemeinen Formel I, worin R^0 und R^3 zusammen eine Gruppe $=O$ bedeuten und $R^1 \neq H$ ist und R^2 , sowie R^4 bis R^6 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß man

substituierte Acetaldehyde der allgemeinen Formel X



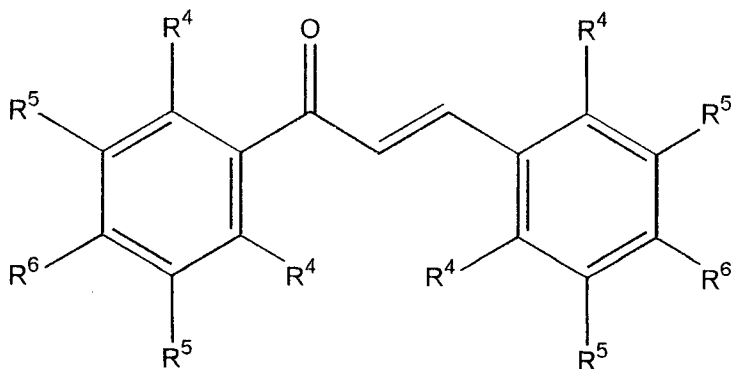
X

mit substituierten Benzaldehyden der allgemeinen Formel XI



XI

in einer Aldolkondensation zu substituierten 1,3-Diphenyl-propenonen der allgemeinen Formel XII umsetzt,

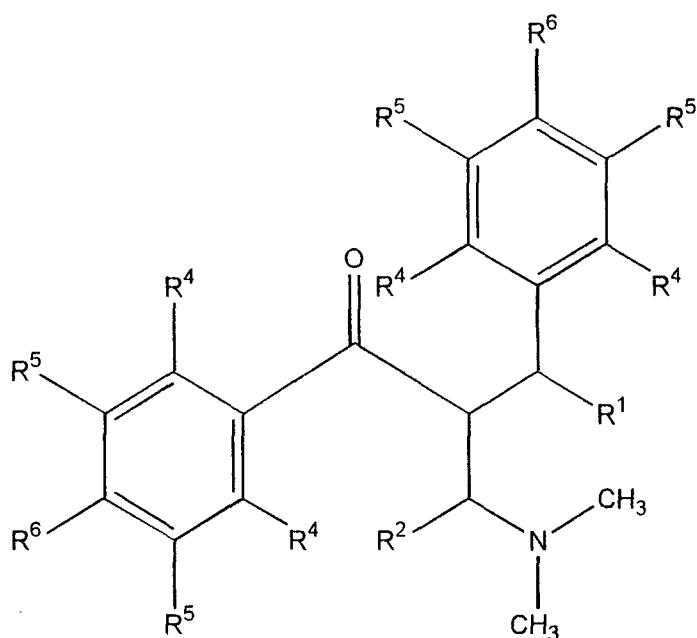


XII

191
194

welche nach den üblichen Methoden gereinigt und isoliert werden.

Diese Verbindungen der allgemeinen Formel XII werden mit Verbindungen, die aus Verbindungen der allgemeinen Formel R^1Br mit Magnesium in eine Grignardverbindung und durch eine Transmetallierung mit Kupfer(I)-jodid in die entsprechenden Cuprate überführt worden sind, zu einem Enolat umgesetzt, welches man dann in situ mit dem Iminiumsalz aus einem Aldehyd und Dimethylaminhydrochlorid umsetzt. Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel XIII



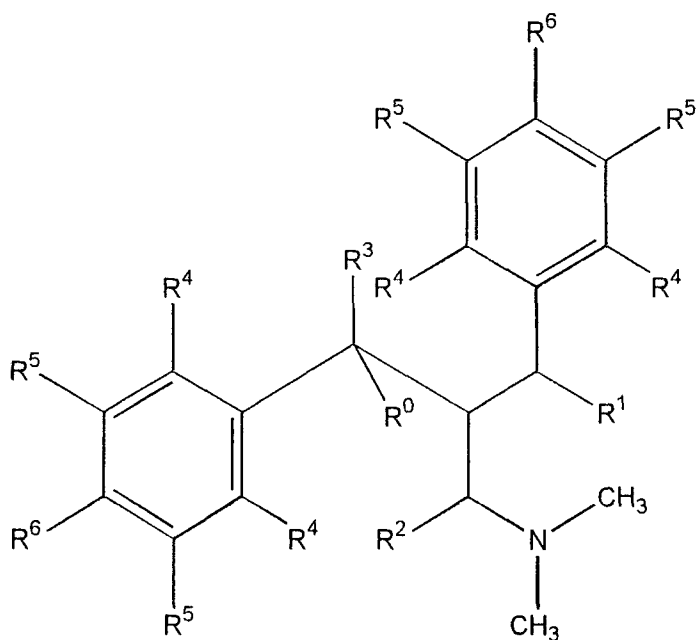
XIII

werden nach üblichen Methoden gereinigt und als Salze von physiologisch verträglichen Säuren isoliert.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivaten der allgemeinen Formel I, worin $R^0 = OH$ ist und $R^1 \neq H$ ist und R^2 bis R^6 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, welche dadurch

192/85

gekennzeichnet sind, daß man die allgemeinen Verbindungen der Formel XIII mit Verbindungen der allgemeinen Formel R^3MX umsetzt, worin $M = Li, Mg$ oder Zn und $X = Cl, Br$ oder I bedeuten, die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel XIV

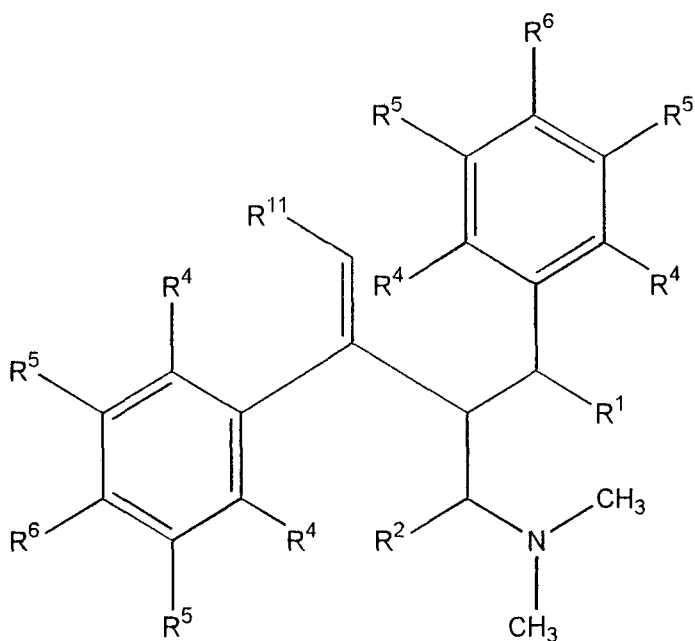


XIV

werden nach üblichen Methoden gereinigt und als Salze von physiologisch verträglichen Säuren isoliert.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivaten der allgemeinen Formel I, worin R^0 und R^3 zusammen eine Gruppe $=CHR^{11}$ und $R^1 \neq H$ bedeuten und R^2 und R^4 bis R^6 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel XIV mit Bromwasserstoff behandelt und die entsprechenden Olefine der allgemeinen Formel XV

193/96

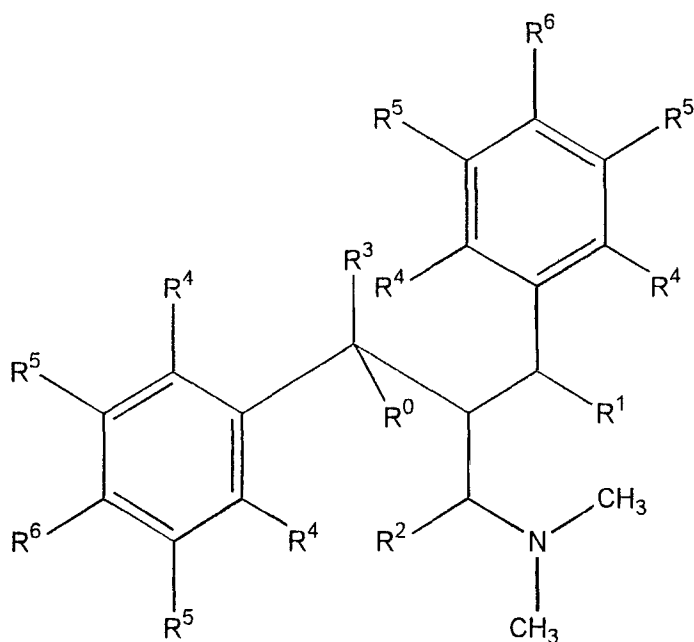


XV

nach üblichen Methoden reinigt und als Salze von physiologisch verträglichen Säuren isoliert.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivaten der allgemeinen Formel I, worin $R^0 = H$ ist und $R^1 \neq H$ ist und R^2 bis R^6 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, die dadurch gekennzeichnet sind, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel XV in Gegenwart eines Palladium/Kohlenstoff Katalysators mit Wasserstoff zu den entsprechenden Alkanen der allgemeinen Formel XVI hydriert

194 ~~197~~



XVI

und diese nach üblichen Methoden reinigt und als Salze von physiologisch verträglichen Säuren isoliert.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^4 , R^5 und/oder R^6 eine OH-Gruppe bedeuten und R^0 bis R^3 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, die dadurch gekennzeichnet sind, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^4 , R^5 und/oder R^6 eine Methoxygruppe bedeuten und R^0 bis R^3 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, mit Methionin in Methansulfonsäure, insbesondere bei einer Temperatur $\geq 60^\circ\text{C}$ behandelt. (J.C.S. Perkin I 1977, 2288-2289)

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methan-sulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in der sich bekannter Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur

195/90

Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorsilan in Methylethylketon.

Die erfindungsgemäßen substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenylpropanderivate der allgemeinen Formel I sind toxikologisch unbedenklich und stellen daher geeignete pharmazeutische Wirkstoffe dar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel, die als Wirkstoff wenigstens ein substituiertes 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenylpropanderivat der allgemeinen Formel I und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren und gegebenenfalls weitere Wirk- und Hilfsstoffe enthalten. Ausgenommen sind Verbindungen der allgemeinen Formel I'

worin die Reste R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$ und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und R^{4i} bis $R^{6i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^6 die Gruppe OCH_3 und R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und R^{4i} bis $R^{6i} = H$ bedeuten als Hydrochlorid,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^{6i} die Gruppe OCH_3 und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 , R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, $R^{6i} = Cl$ und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 , R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^{5i} und R^{6i} jeweils die Gruppe OCH_3 und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und $R^{4i} = H$ bedeuten als Hydrochlorid,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^4 , R^6 und R^{6i} jeweils die Gruppe OCH_3 bedeuten und R^1 , R^2 , R^5 , R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten als Hydrochlorid,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = H$, CH_3 , unverzweigtes C_3H_7 , unverzweigtes C_5H_{11} , Cyclohexyl, Phenyl oder Benzyl und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und $R^{4'}$ bis $R^{6'} = H$ bedeuten, sowie die entsprechenden Hydrochloride,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = C_2H_5$ und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und $R^{4'}$ bis $R^{6'} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid und das entsprechende Methyljodid,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = Phenyl$, $R^6 = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und $R^{4'}$ bis $R^{6'} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin $R^0 = OH$, $R^3 = Phenyl$, $R^{6'} = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 , $R^{4'}$ und $R^{5'} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin $R^0 = OH$, $R^3 = Phenyl$, $R^{5'}$, $R^{6'}$ = jeweils die Gruppe OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und $R^{4'} = H$ bedeuten als Hydrochlorid

worin $R^0 = OH$, $R^3 = Phenyl$, R^6 die Gruppe OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und $R^{4'}$ bis $R^{6'} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = Phenyl$, $R^{6'}$ die Gruppe OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 , $R^{4'}$ und $R^{5'} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid und das entsprechende Methyljodid

worin $R^0 = OH$, $R^3 = Phenyl$, R^6 und $R^{6'}$ jeweils die Gruppe OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ und $R^{5'} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

und

worin $R^0 = OH$, $R^{6'} = OCH_3$, R^1 bis R^6 , $R^{4'}$ und $R^{5'} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid.

197 200

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von wenigstens einem substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivat der allgemeinen Formel I und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel I',

worin die Reste R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$ und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und R^{4i} bis $R^{6i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^6 die Gruppe OCH_3 und R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und R^{4i} bis $R^{6i} = H$ bedeuten als Hydrochlorid,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^{6i} die Gruppe OCH_3 und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 , R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, $R^{6i} = Cl$ und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 , R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^{5i} und R^{6i} jeweils die Gruppe OCH_3 und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und $R^{4i} = H$ bedeuten als Hydrochlorid,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^4 , R^6 und R^{6i} jeweils die Gruppe OCH_3 bedeuten und R^1 , R^2 , R^5 , R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten als Hydrochlorid,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = H$, CH_3 , unverzweigtes C_3H_7 , unverzweigtes C_5H_{11} , Cyclohexyl, Phenyl oder Benzyl und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und R^{4i} bis $R^{6i} = H$ bedeuten, sowie die entsprechenden Hydrochloride,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = C_2H_5$ und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und R^{4i} bis $R^{6i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid und das entsprechende Methyljodid,

198/201

worin $R^0 = \text{OH}$, $R^3 = \text{Phenyl}$, $R^6 = \text{Cl}$, R^1, R^2, R^4, R^5 und R^{4i} bis $R^{6i} = \text{H}$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin $R^0 = \text{OH}$, $R^3 = \text{Phenyl}$, $R^6 = \text{Cl}$, R^1, R^2, R^4 bis R^6, R^{4i} und $R^{5i} = \text{H}$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin $R^0 = \text{OH}$, $R^3 = \text{Phenyl}$, $R^{5i}, R^{6i} =$ jeweils die Gruppe OCH_3 , R^1, R^2, R^4 bis R^6 und $R^{4i} = \text{H}$ bedeuten als Hydrochlorid

worin $R^0 = \text{OH}$, $R^3 = \text{Phenyl}$, R^6 die Gruppe OCH_3 , R^1, R^2, R^4, R^5 und R^{4i} bis $R^{6i} = \text{H}$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

worin $R^0 = \text{OH}$, $R^3 = \text{Phenyl}$, R^{6i} die Gruppe OCH_3 , R^1, R^2, R^4 bis R^6, R^{4i} und $R^{5i} = \text{H}$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid und das entsprechende Methyljodid

worin $R^0 = \text{OH}$, $R^3 = \text{Phenyl}$, R^6 und R^{6i} jeweils die Gruppe OCH_3 , $R^1, R^2, R^4, R^5, R^{4i}$ und $R^{5i} = \text{H}$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

und

worin $R^0 = \text{OH}$, $R^{6i} = \text{OCH}_3$, R^1 bis R^6, R^{4i} und $R^{5i} = \text{H}$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

ausgenommen sind.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von wenigstens einem substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenylpropanderivat der allgemeinen Formel I und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Entzündungen, Allergien, Depressionen, Drogen- oder Alkoholmißbrauch,

199/108

Gastritis, Diarrhoe, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen oder Epilepsie.

Zur Zubereitung entsprechender pharmazeutischer Formulierungen werden neben mindestens einem substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenylpropanderivat der allgemeinen Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe, sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I verzögert freisetzen.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 50 bis 500 mg/kg wenigstens eines 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenylpropanderivates der allgemeinen Formel I appliziert.

2008

Beispiele

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Schmelztemperaturen sind unkorrigiert.

Soweit nicht anders angegeben, wurde Petrolether mit dem Siedebereich von 50-70°C, benutzt. Die Angabe Ether bedeutet Diethylether.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

Die dünnschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Racemattrennungen wurden auf einer Chiracel OD Säule durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind in Volumen/Volumen angegeben.

20/20

Beispiel 1:

2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

1. Stufe

1-(3-Methoxy-phenyl)-3-phenyl-propan-1-ol

19.1 ml (0.14 mol) 2-Phenylethylbromid wurden in 100 ml Ether gelöst und zu einer Suspension von 3.4 g (0.14 mol) Magnesium in 300 ml Ether getropft. Anschließend wurde eine Stunde bei 40°C nachgerührt und dann auf 0°C abgekühlt. 20.4 g (0.15 mol) 3-Methoxybenzaldehyd in 100 ml Ether wurden unter Eiskühlung zugegeben und die Reaktionslösung wurde über Nacht bei 20°C nachgerührt. Anschließend wurden zu der Reaktionslösung 150 ml einer 20%-igen Ammoniumchloridlösung bei 0°C zugegeben. Die Reaktionslösung wurde dreimal mit jeweils 200 ml Ether extrahiert und die vereinigten Etherextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach der Trocknung erhielt man 28.5 g (98 %) 1-(3-Methoxy-phenyl)-3-phenyl-propan-1-ol als graues Öl.

2. Stufe

1-(3-Methoxy-phenyl)-3-phenyl-propan-1-on

Zu einer Lösung von 34 g (0,14 mol) 1-(3-Methoxy-phenyl)-3-phenyl-propan-1-ol in 500 ml Ether wurden unter Eiskühlung 14,9 g (0.05 mol) Kaliumdichromat in einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 10 ml konz. Schwefelsäure zugegeben und über Nacht bei 20°C. Die wäßrige, grüne Phase wurde abgetrennt und zweimal mit jeweils 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Man erhielt 28.0 g (83%) der

202/20

Verbindung 1-(3-Methoxy-phenyl)-3-phenyl-propan-1-on als gelbes Öl, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

3. Stufe

2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

28 g (0.12 mol) 1-(3-Methoxy-phenyl)-3-phenyl-propan-1-on wurden in 200 ml Acetonitril gelöst und unter Stickstoffatmosphäre mit 11.3 g (0.12 mol) des Iminiums Salzes aus Paraformaldehyd und Dimethylamin-Hydrochlorid versetzt. Dann wurde der Reaktionsansatz für 1h auf 60°C erhitzt und anschließend auf 20 °C abgekühlt. Das Produkt fällt beim Rühren über Nacht teilweise aus. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat bis pH 8 versetzt und dreimal mit Ether extrahiert. Die Etherextrakte wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und der Ether abdestilliert. Das 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on wurde in 100 ml Methylethylketon gelöst und mit etherischer HCl-Lösung bis pH 1 versetzt. Der so erhaltene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet und man erhielt 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid in einer Ausbeute von 33.0 g (83%) mit einem Schmelzpunkt von 130°C.

Beispiel 2:

1-(3-Benzoyloxy-phenyl)-2-dimethylaminomethyl-3-phenyl-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehydes wurden 60.0 g (0.24 mol) 3-Benzoyloxy-benzaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-

203/85

Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 48.0 g (53%) über die drei Stufen zu 1-(3-Benzoyloxy-phenyl)-2-dimethylaminomethyl-3-phenyl-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 147°C.

Beispiel 3:

(3RS)-2-Benzyl-1-(4-chlorphenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehydes wurden 16.9 g (0.12 mol) 4-Chlorbenzaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 12.0 g (47%) zu (3RS)-2-Benzyl-1-(4-chlorphenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 164°C.

Beispiel 4:

(2RS)-3-Dimethylamino-2-(4-methoxy-benzyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 2-Phenylethylbromids wurden 30.1 g (0.14 mol) 2-(4-Methoxyphenyl)-ethylbromid eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 10.5 g (29 %) zu (2RS)-3-Dimethylamino-2-(4-methoxy-benzyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 134°C.

Beispiel 5:

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-trifluormethyl-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

204 20

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehydes wurden 25.0 g (0.14 mol) 3-Trifluormethylbenzaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 21.1 g (41 %) zu (2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 104°C.

Beispiel 6:

(2RS)-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese der Verbindung erfolgte in vier Stufen. Die ersten drei Stufen erfolgten gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1 mit identischem Molverhältnis. Der vierte Reaktionsschritt war die Spaltung des Methylethers zu der Verbindung (2RS)-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid mit Methionin und Methansulfonsäure. Hierzu wurden 10.0 g (0.03 mol) des Methylethers in 3.2 ml (0.033 mol) Methansulfonsäure gelöst und mit 4.5 g (0.6 mol) Methionin für 2 Stunden auf 75°C erhitzt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur abgekühlt, über Nacht gerührt, die Methansulfonsäure im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit Ethanol gereinigt. Die Ausbeute betrug 0.8 g (2.4 mmol, 8%) (2RS)-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 169°C.

Beispiel 7:

(2RS)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehydes wurden 5.0 g (0.03 mol) 3,5-Dimethoxy-benzaldehyd

25/00

eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 1.3 g (12 %) zu (2RS)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 151°C.

Beispiel 8:

(2RS)-2-Benzyl-1-(2,5-dimethoxy-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehydes wurden 12.5 g (0.075 mol) 2,5-Dimethoxybenzaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 4.3 g (15 %) zu (2RS)-2-Benzyl-1-(2,5-dimethoxy-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 149°C.

Beispiel 9:

2-Benzyl-1-(2,3-dimethoxy-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehydes wurden 12.5 g (0.075 mol) 2,3-Dimethoxybenzaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 3.5 g (14 %) zu 2-Benzyl-1-(2,3-dimethoxy-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid. Die Verbindung ist hygroskopisch.

Beispiel 10:

206/19

(+)-(R)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1 mit identischem Molverhältnis. Anschließend wurde das so erhaltene Racemat durch Chromatographie auf einer Chiracel OD Säule mit EtOH/ EE/NH₃ 1/1/0.05 in die Enantiomere aufgetrennt und (+)-(R)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid erhalten.

Beispiel 11:

(-)-(S)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1 mit identischem Molverhältnis. Anschließend wurde das so erhaltene Racemat durch Chromatographie auf einer Chiracel OD Säule mit EtOH/ EE/NH₃ 1/1/0.05 in die Enantiomere und (-)-(S)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid erhalten.

Beispiel 12:

(2RS)-2-Benzyl-1-(2,3-dichlor-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehydes wurden 10.0 g (0.056 mol) 2,3-Dichlor-benzaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 0.17 g (1 %) zu (2RS)-2-Benzyl-1-(2,3-dichlor-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 114°C.

207 210

Beispiel 13:

(2RS)-2-Benzyl-1-(2,5-dichlor-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehydes wurden 5.0g (0.028 mol) 2,5-Dichlor-benzaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 1.4g (14 %) zu (2RS)-2-Benzyl-1-(2,4-dichlor-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 140°C.

Beispiel 14:

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehydes wurden 10.0 g (0.05 mol) 2,3,4-Trimethoxybenzaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 6.2 g (26 %) zu (2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 141 °C.

Beispiel 15:

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehydes wurden 10.0 g (0.05 mol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation

208

und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 14.5 g (60 %) zu (2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 125 °C.

Beispiel 16:

(2RS)-2-Benzyl-1-(2,5-dihydroxy-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 6. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehyds wurden 12.5 g (0.075 mol) 2,5-Dimethoxy-benzaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation, Mannich-Reaktion und Etherspaltung führten in einer Gesamtausbeute von 0.6 g (2 %) zu (2RS)-2-Benzyl-1-(2,5-dihydroxy-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 177 °C.

Beispiel 17:

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehydes wurden 50.0 g (0.37 mol) 2-Methoxy-benzaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 4.7 g (3 %) zu (2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 159 °C.

Beispiel 18:

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-naphthalin-2-yl-propan-1-on-Hydrochlorid

209/22

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehyds wurden 10.0 g (0.064 mol) Naphthalin-2-carbaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 3.7 g (15 %) zu (2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-naphthalin-2-yl-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 135.3 °C.

Beispiel 19:

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenanthren-3-yl-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehyds wurden 5.0 g (0.024 mol) Phenanthren-2-carbaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 1.4 g (14 %) zu (2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenanthren-3-yl-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 138,7°C.

Beispiel 20:

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2-hydroxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 6. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehyds wurde 2-Methoxy-benzaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation, Mannich-Reaktion und Etherspaltung führten in einer Gesamtausbeute von 2.0 g (2 %) zu (2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2-hydroxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 123°C.

Beispiel 21:

210 213

2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2-fluor-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehyds wurden 25.0 g (0.2 mol) 2-Fluor-benzaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 0.37 g (1%) zu 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2-fluor-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 127°C.

Beispiel 22:

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methylsulfanyl-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Als Edukte wurden 5.0 g (0.025 mol) 3-Bromthioanisol und 6.7 g (0.025 mol) 3-Phenylpropionaldehyd verwendet. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 0.4 g (6%) zu (2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methylsulfanyl-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 118°C.

Beispiel 23:

(2RS)-3-Dimethylamino-2-(3-methyl-benzyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des Phenylethylbromids wurden 5.2 g (0.026 mol) 1-(2-Brom-ethyl)-3-Methylbenzol eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 21 mg (0,3 %) zu

211
212

(2RS)-3-Dimethylamino-2-(3-methyl-benzyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 130.6 °C.

Beispiel 24:

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2-hydroxy-5-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 8 mit anschließender Etherspaltung gemäß Beispiel 6. Es wurden 1.5 g (6 %) (2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2-hydroxy-5-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 90°C erhalten.

Beispiel 25:

(2RS)-3-Dimethylamino-2-(3-methoxy-benzyl)-1-(3-methoxyphenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des Phenylethylbromids wurden 15.3 g (0.07 mol) 1-(2-Brom-ethyl)-3-Methoxybenzol eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 2.3 g (5 %) zu (2RS)-3-Dimethylamino-2-(3-methoxy-benzyl)-1-(3-methoxyphenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid.

Beispiel 26:

(2RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-propionyl)-benzonitril-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehydes wurden 3.0 g (0.038 mol) 3-Cyano-carbaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-

212/10

Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 1.3 g (10 %) zu (2RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-propionyl)-benzonitril-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 154°C.

Beispiel 27:

2-Benzyl-1-biphenyl-3-yl-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Dabei wurden 5.0 g (0.021) 3-Bromobiphenyl und 2.8 g (0.021 mol) 3-Phenylpropionaldehyd verwendet. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 0.7 g (8 %) zu 2-Benzyl-1-biphenyl-3-yl-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 162°C.

Beispiel 28:

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(6-methoxy-naphthalin-2-yl)-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehydes wurden 25.0 g (0.134 mol) 6-Methoxy-naphthalin-2-carbaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 4,3 g (8 %) zu (2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(6-methoxy-naphthalin-2-yl)-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 88-95 °C.

Beispiel 29:

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(6-hydroxy-naphthalin-2-yl)-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Darstellung erfolgte durch Etherspaltung aus (2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(6-methoxy-naphthalin-2-yl)-propan-1-on-Hydrochlorid aus Beispiel 28 gemäß Beispiel 6. Die Synthese führte in einer Ausbeute von 9,5 g (40%) zu (2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(6-hydroxy-naphthalin-2-yl)-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 180-182 °C.

Beispiel 30:

(2RS)-2-Benzyl-1-biphenyl-2-yl-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Dabei wurde 5.0 g (0.021 mol) 2-Bromobiphenyl mit 2.8 g (0.021 mol) 3-Phenylpropionaldehyd umgesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 2.8 g (35 %) zu (2RS)-2-Benzyl-1-biphenyl-2-yl-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 134-134,8 °C.

Beispiel 31:

(2RS)-2-Benzyl-1-(2-chlor-4-fluor-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anstelle des 3-Methoxybenzaldehyds wurden 5.0 g (0.03 mol) 2-Chlor-4-Fluor-carbaldehyd eingesetzt. Die Reaktionschritte Grignard-Reaktion, Oxidation und Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 2,6 g (24%) zu (2RS)-2-Benzyl-1-(2-chlor-4-fluor-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 150.3°C.

Beispiel 32:

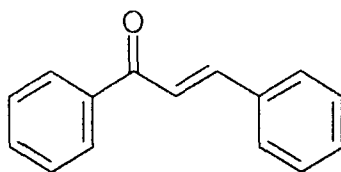
216
9/2

Mannich-Reaktion führten in einer Gesamtausbeute von 0.6 g (7 %) zu (2RS)-3-Dimethylamino-2-(4-fluor-benzyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 138 °C.

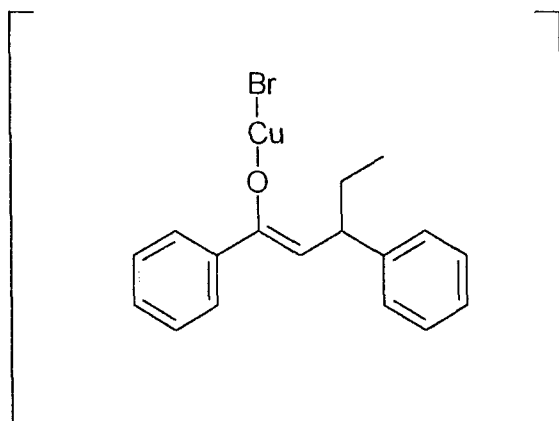
Beispiel 38:

Z-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3-diphenyl-pentan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese der Verbindung erfolgte nicht gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Zuerst wird eine Aldolkondensation aus Benzaldehyd und Acetophenon zum 1,3-Diphenyl-propenon:



Diese Verbindung wird zunächst mit dem Cuprat des Ethylbromids in einer 1,4-Addition zum entsprechenden Enolat umgesetzt. Die kupferorganische Verbindung wird in situ aus der Grignardverbindung aus Ethylbromid und Magnesium durch Transmetallierung mit Kupfer-I-jodid erzeugt.



Dieses Enolat wird in situ weiter umgesetzt. Es wird mit dem Eschenmosersalz zur Reaktion gebracht, über Nacht bei 20°C gerührt und anschließend im

21720

wässrigen Medium aufgearbeitet. Die wäßrige Phase wird alkalisch gestellt und das Produkt mit Ether extrahiert. Z-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3-diphenyl-pentan-1-on-Hydrochlorid wurde dann durch Zugabe von Trimethylsilylchlorid zu der freien Base in Methylethylketon gefällt.

Es wurden 2.6 g (71 %) Z-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3-diphenyl-pentan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 177°C erhalten. Es wurde ausschließlich das Z-(erythro)-Diastereomer gebildet.

Beispiel 39:

E-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-1,3-diphenyl-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 38. Anstelle des Ethylbromids wurden Bromanisol als Komponente der Cuprataddition eingesetzt. Die Synthese führte in einer Gesamtausbeute von 7.5 g (48 %) zu E-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-1,3-diphenyl-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 192 °C. Es wurde ausschließlich das E-(threo)-Diastereomer gebildet.

Beispiel 40:

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3,3-tris-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 38. In der Aldolkondensation wurden 3-Methoxy-acetophenon und 3-Methoxy-benzaldehyd eingesetzt. Das Chalcondenivat wurde mit 3-Bromanisol in der Cuprataddition umgesetzt. Anschließend erfolgte die Umsetzung mit dem Eschenmosersalz. Die Synthese führte in einer Gesamtausbeute von 0.3 g

28 21

(2%) zu (2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3,3-tris-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 165.1°C.

Beispiel 41:

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3-bis-(3-methoxy-phenyl)-3-phenylpropan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 38. In der Aldolkondensation wurden 3-Methoxy-acetophenon und 3-Methoxy-benzaldehyd eingesetzt. Das entsprechende Chalconderivat wurde mit Brombenzol in der Cuprataddition umgesetzt. Anschließend erfolgt die Umsetzung mit dem Eschenmosersalz. Die Synthese führt in einer Gesamtausbeute von 4.5 g (17%) über die drei Stufen zu der Verbindung (2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3-bis-(3-methoxy-phenyl)-3-phenylpropan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 139.1°C.

Beispiel 42:

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3-diphenyl-3-p-tolylpropan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 38. Das Chalconderivat wurde mit 4-Bromtoluol umgesetzt. Anschließend wurde das Eschenmosersalz zugegeben. Die Ausbeute an (2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3-diphenyl-3-p-tolylpropan-1-on-Hydrochlorid betrug 0,7g (41%).

Beispiel 43:

(Z)-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-diphenylbutan-1-on-Hydrochlorid

219 722

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 38. In der Aldolkondensation wurden 3-Methoxy-acetophenon und Benzaldehyd eingesetzt. Das Chalconderivat wurde mit Benzylchlorid umgesetzt. Die Ausbeute an (Z)-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-diphenyl-butan-1-on-Hydrochlorid betrug 0,8 g (33%) mit einem Schmelzpunkt von 81.5°C. Es wurde ausschließlich das Z-(erythro)-Diastereomer gebildet.

Beispiel 44:

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3,6-triphenyl-hexan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 38. Das Chalconderivat wurde mit 1-Brom-3-Phenyl-propan umgesetzt. Anschließend wurde das Eschenmosersalz zugegeben. Die Ausbeute an (2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3,6-triphenyl-hexan-1-on-Hydrochlorid betrug 0,9 g (44%).

Beispiel 45:

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-3-phenyl-pentan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 38. In der Aldolkondensation wurden 3-Methoxy-acetophenon und Benzaldehyd eingesetzt. Das Chalconderivat wurde mit Ethylbromid in der Cuprataddition umgesetzt. Anschließend erfolgte die Umsetzung mit Eschenmosersalz. Die Synthese führte in einer Gesamtausbeute von 0.8 g (7 %) zu (2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-3-phenyl-pentan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 89.5 °C.

Beispiel 46:

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-3,3-bis-(3-methoxy-phenyl)-1-naphthalin-2-yl-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgt gemäß der Vorschrift zu Beispiel 38. In der Aldolkondensation wurden 1-Naphthalin-2-yl-ethanon und 3-Methoxybenzaldehyd eingesetzt. Das Chalconderivat wurde mit m-Bromanisol in der Cuprataddition umgesetzt. Anschließend erfolgte die Umsetzung mit Eschenmosersalz. Die Synthese führte in einer Gesamtausbeute von 10.3 g (65 %) über die drei Stufen zu (2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-3,3-bis-(3-methoxy-phenyl)-1-naphthalin-2-yl-propan-1-on-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 192.8 °C.

Beispiel 47:

E-(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-butan-2-ol-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte bis zum dritten Schritt gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anschließend erfolgte die Umsetzung von 10 g (0.03 mol) 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on mit 10 g (0.069 mol) Methylmagnesiumjodid zu E-(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-butan-2-ol. Das Grignard-Reagenz wurde aus Methyljodid und Magnesium in 200 ml Ether erzeugt, auf 0°C abgekühlt und das Keton 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on, gelöst in 200 ml Ether, innerhalb von 30 min zugetropft. Anschließend wurde über Nacht bei 20 °C gerührt, überschüssiges Grignard-Reagenz mit 20%iger Ammoniumchloridlösung zersetzt und mit 900 ml Ether extrahiert. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand in Methylethylketon gelöst und mit Trimethylsilylchlorid im Überschuß versetzt. Bei der Zugabe von Ether bildete sich ein weißer Niederschlag, der abgesaugt, mit Ether gewaschen

22/24

und getrocknet wurde. Die Synthese führte in einer Ausbeute von 8.4 g (80 %) zu E-(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-butan-2-ol-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 186 °C.

Beispiel 48:

E-(2RS)-(3RS)-2-Benzyl-1-dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-pentan-3-ol-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte bis zum dritten Schritt gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anschließend wurde die Verbindung 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on mit Ethylmagnesiumbromid umgesetzt. Das Grignard-Reagenz wurde in diesem Beispiel aus 1,2 g (11 mmol) Ethylbromid in 50 ml Ether mit 0.27 g (11 mmol) Magnesium generiert und mit 2,5 g (7.5 mmol) 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on bei 0°C umgesetzt. Die Ausbeute an E-(2RS)-(3RS)-2-Benzyl-1-dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-pentan-3-ol-Hydrochlorid betrug 1.87 g (71 %), der Schmelzpunkt 186.0 °C.

Beispiel 49:

E-(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-1-phenylbutan-2-ol-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte bis zum dritten Schritt gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Anschließend wurde die Verbindung 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on mit Benzylmagnesiumbromid umgesetzt. Das Grignard-Reagenz wurde aus 1.5 g (8.75 mmol) Benzylbromid in 50 ml Ether mit 0.21 g (8.75 mmol) Magnesium generiert und mit 2,5 g (7.5 mmol) 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on bei 0°C umgesetzt. Die Ausbeute an E-(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-4-dimethylamino-2-(3-

222

methoxy-phenyl)-1-phenyl-butan-2-ol-Hydrochlorid 0.94 g (29%) mit einem Schmelzpunkt von 208.7 °C.

Beispiel 50:

Z-(1RS)-(2RS)-2-Benzyl-1-(4-chlor-phenyl)-3-dimethyl-amino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte bis zum dritten Schritt gemäß der Vorschrift zu Beispiel 3. Anschließend wurde die Verbindung (3RS)-2-Benzyl-1-(4-chlorphenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on mit m-Anisolmagnesiumbromid umgesetzt. Das Grignard-Reagenz wurde aus 3.7 g (20 mmol) m-Bromanisol in 5 ml Tetrahydrofuran (THF) mit 0.5 g (20 mmol) Magnesium generiert und mit 5 g (15 mmol) 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on in 10 ml (THF) bei 0°C umgesetzt. Die Ausbeute an Z-(1RS)-(2RS)-2-Benzyl-1-(4-chlor-phenyl)-3-dimethyl-amino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol-Hydrochlorid betrug 2.5 g (41%) mit einem Schmelzpunkt von 145 °C.

Beispiel 51:

E-(2RS)-(3RS)-2-Benzyl-3-(4-chlor-phenyl)-1-dimethyl-amino-pentan-3-ol-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte bis zum dritten Schritt gemäß der Vorschrift zu Beispiel 3. Anschließend wurde die Verbindung (3RS)-2-Benzyl-1-(4-chlorphenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on mit Ethylmagnesiumbromid umgesetzt. Das Grignard-Reagenz wird aus 1.5 g (20 mmol) Ethylbromid in 10 ml Ether mit 0.5 g (20 mmol) Magnesium generiert und mit 5 g (15 mmol) (3RS)-2-Benzyl-1-(4-chlorphenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on in 10 ml Ether bei 0°C umgesetzt. Die Ausbeute an E-(2RS)-(3RS)-2-Benzyl-3-(4-chlor-phenyl)-1-dimethyl-

223/10

amino-pentan-3-ol-Hydrochlorid betrug 3.5 g (53%) mit einem Schmelzpunkt von 237 °C.

Beispiel 52:

E-(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-2-(3-benzyloxy-phenyl)-4-dimethyl-amino-butan-2-ol-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte bis zum dritten Schritt gemäß der Vorschrift zu Beispiel 2. Anschließend wurde die Verbindung 1-(3-Benzoyloxy-phenyl)-2-dimethylaminomethyl-3-phenyl-propan-1-on mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt. Das Grignard-Reagenz wurde aus 3.2 g (22.5 mmol) Methyljodid in 50 ml Ether mit 0.45 g (20 mmol) Magnesium generiert und mit 5 g (12.2 mmol) 1-(3-Benzoyloxy-phenyl)-2-dimethylaminomethyl-3-phenyl-propan-1-on in 100 ml Ether bei 0°C umgesetzt. Die Ausbeute betrug 4.2 g (81%) mit einem Schmelzpunkt von 215 °C.

Beispiel 53:

E-(2RS)-3(RS)-2-Benzyl-3-(3-benzyloxy-phenyl)-1-dimethyl-amino-pentan-3-ol-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte bis zum dritten Schritt gemäß der Vorschrift zu Beispiel 2. Anschließend wurde die Verbindung 1-(3-Benzoyloxy-phenyl)-2-dimethylaminomethyl-3-phenyl-propan-1-on mit Ethylmagnesiumbromid umgesetzt. Das Grignard-Reagenz wurde aus 1.5 g (14.0 mmol) Ethylbromid in 50 ml Ether mit 0.27 g (11.0 mmol) Magnesium generiert und mit 2.5 g (7.5 mmol) 1-(3-Benzoyloxy-phenyl)-2-dimethylaminomethyl-3-phenyl-propan-1-on in 100 ml Ether bei 0°C umgesetzt. Die Ausbeute an E-(2RS)-3(RS)-2-Benzyl-3-(3-benzyloxy-phenyl)-1-dimethyl-amino-pentan-3-ol-Hydrochlorid betrug 1.8 g (60%) mit einem Schmelzpunkt von 233 °C.

224 27

Beispiel 54:

E-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-1-phenyl-hex-5-en-3-ol-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 47. Das Grignard-Reagenz wurde aus 2.3 g (19.0 mmol) Allylbromid in 50 ml Ether mit 0.41 g (18.0 mmol) Magnesium generiert und mit 5 g (15.0 mmol) 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on bei 0°C umgesetzt. Die Ausbeute an E-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-1-phenyl-hex-5-en-3-ol-Hydrochlorid betrug 0.6 g (9%) mit einem Schmelzpunkt von 140-145 °C.

Beispiel 55:

E-(1RS)-(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1,1-bis-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 47. Das Grignard-Reagenz wurde aus 6.2 g (34 mmol) 3-Bromanisol in 100 ml Tetrahydrofuran mit 0.5 g (20 mmol) Magnesium generiert und mit 5 g (15 mmol) 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on bei 0°C umgesetzt. Die Ausbeute an E-(1RS)-(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1,1-bis-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol-Hydrochlorid betrug 4.6 g (71%) mit einem Schmelzpunkt von 177-179 °C.

Beispiel 56:

(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-4-dimethylamino-1,1,1-trifluoro-2-(3-methoxy-phenyl)-butan-2-ol

225 20

Die Synthese erfolgte bis zum dritten Schritt gemäß der Vorschrift für Beispiel 1. 2.0 g 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on wurden bei -10°C mit 0.97 g (6.8 mmol) Trifluormethyl-trimethylsilan in 25 ml Tetrahydrofuran versetzt und eine Stunde gerührt. Dann wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Die Ausbeute an (2RS)-(3RS)-3-Benzyl-4-dimethylamino-1,1,1-trifluoro-2-(3-methoxy-phenyl)-butan-2-ol beträgt 1.2 g (3 mmol, 44 %) als freie Base.

Beispiel 57:

E-(1RS)-(2RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-hydroxy-propyl)-phenol-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte bis zum dritten Schritt gemäß der Vorschrift für Beispiel 1. Anschließend wurden 2.2 g (5.8 mmol) 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-benzyloxy-phenyl)-propan-1-on in Gegenwart von 0.2 g Pd/C (10%) mit Wasserstoff bei einem Druck von 1 bar in Ethanol 24 h hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel i.V. entfernt. Es wurden 0.9 g (30%) E-(1RS)-(2RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-hydroxy-propyl)-phenol-Hydrochlorid nach der Fällung mit HCl mit einem Schmelzpunkt von 108 °C isoliert.

Beispiel 58:

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-hydroxy-1-methyl-propyl)-phenol-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift für Beispiel 52 mit anschließender Etherspaltung mit Wasserstoff gemäß Beispiel 57. Die Ausbeute an E-(2RS)-(3RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-hydroxy-1-methyl-propyl)-phenol-Hydrochlorid betrug 1.2 g (44%) mit einem Schmelzpunkt von 196°C.

226

Beispiel 59:

E-(2RS)-3(RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-phenol-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift für Beispiel 53 mit anschließender Etherspaltung mit Wasserstoff gemäß Beispiel 57. Die Ausbeute von E-(2RS)-3(RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-phenol-Hydrochlorid betrug 1.2 g (44%) mit einem Schmelzpunkt von 158.7°C.

Beispiel 60:

(E)-(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-2-(4-chloro-phenyl)-4-dimethylamino-1-phenyl-butan-2-ol-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte bis zum dritten Schritt gemäß der Vorschrift für Beispiel 3. 2.6 g (3RS)-2-Benzyl-1-(4-chlorphenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid wurden bei 10°C zu einer Lösung von 0.5 g (0.02 mol) Magnesium und 2.3 ml (0.02 mmol) Benzylchlorid in 40 ml Ether gegeben. Dann wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 1. Die Ausbeute an (E)-(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-2-(4-chloro-phenyl)-4-dimethylamino-1-phenyl-butan-2-ol-Hydrochlorid 0.52 g (12%) mit einem Schmelzpunkt von 226.8°C.

Beispiel 61:

(Z)-(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-2-(4-chloro-phenyl)-4-dimethylamino-1-phenyl-butan-2-ol-Hydrochlorid

227
19

Die Synthese erfolgte bis zum dritten Schritt gemäß der Vorschrift für Beispiel 3. 2.6 g (3RS)-2-Benzyl-1-(4-chlorphenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on-Hydrochlorid wurden bei 10°C zu einer Lösung aus 0.5 g (0.02 mol) Magnesium und 2.3 ml (0.02 mmol) Benzylchlorid in 40 ml Ether gegeben. Dann wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt gemäß Beispiel 1. Die Ausbeute an (Z)-(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-2-(4-chloro-phenyl)-4-dimethylamino-1-phenyl-butan-2-ol-Hydrochlorid betrug 0.2 g (5%) mit einem Schmelzpunkt von 266.1°C.

Beispiel 62:

(2RS)-3-[1-(1-Benzyl-2-dimethylamino-ethyl)-vinyl]-phenol-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte bis zum vierten Schritt gemäß der Vorschrift für Beispiel 47. Anschließend wurden 0.5 g (1.6 mmol) E-(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-butan-2-ol mit 15 ml 33% HBr/Eisessiglösung bei 20 °C für 3 Tage gerührt. Anschließend wurden das Lösungsmittel und überschüssiges HBr im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 25 ml Ethylmethylketon aufgenommen und für 6.5 h auf 70°C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methylmethylketon aufgenommen und die freie Base als Hydrochlorid mit Trimethylsilylchlorid gefällt. Die Ausbeute an (2RS)-3-[1-(1-Benzyl-2-dimethylamino-ethyl)-vinyl]-phenol-Hydrochlorid betrug 0.19 g (38%).

Beispiel 63:

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

Die Synthese erfolgte bis zum vierten Schritt gemäß der Vorschrift für Beispiel 48. Anschließend wurden 1.0 g (2.75 mmol) E-(2RS)-(3RS)-2-Benzyl-1-dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-pentan-3-ol als Hydrochlorid mit 10 ml

228/2

33% HBr/Eisessiglösung für 24 Stunden bei 20 °C gerührt. Anschließend wurden das Lösungsmittel und überschüssiges HBr im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 25 ml Ethylmethylketon aufgenommen und für 2 h auf 70°C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in Methylethylketon aufgenommen und die freie Base als Hydrochlorid mit Trimethylsilylchlorid gefällt. Die Ausbeute an Z/E-(2RS)-3-[1-(1-Benzyl-2-dimethylamino-ethyl)-propenyl]-phenol-Hydrochlorid betrug 0.09 g (10%).

Beispiel 64:

E-(2RS)-[2-Benzyl-3-(3-methoxy-phenyl)-pent-3-enyl]-dimethyl-amin-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte bis zum vierten Schritt gemäß der Vorschrift für Beispiel 48. Anschließend wurden 5.2 g (14.3 mmol) E-(2RS)-(3RS)-2-Benzyl-1-dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-pentan-3-ol-Hydrochlorid mit 7.5 ml Thionylchlorid für 5 h bei 20 °C gerührt. Überschüssiges Thionylchlorid wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 75 ml Ether aufgenommen. Der entstandene Niederschlag wurde mit Ether gewaschen. Die Ausbeute betrug 4.3 g (78%). 3.6 g (9.4 mmol) des entstandenen Chlors wurden in Gegenwart von 0.36 g 10% Pd/C mit Wasserstoff bei einem Druck von 2 bar hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Pd/C wurde die Substanz als Hydrochlorid gefällt.

Als Reaktionsgemisch entstehen die beiden Stereoisomere Z und E bzgl. der Doppelbindung. Sie wurden mit Hilfe der Säulenchromatographie (Laufmittel Essigsäureethylester) getrennt. Die Ausbeute an E-(2RS)-[2-Benzyl-3-(3-methoxy-phenyl)-pent-3-enyl]-dimethyl-amin-Hydrochlorid betrug 0.79 g (24%).

Beispiel 65:

22a 22b

Z-(2RS)-[2-Benzyl-3-(3-methoxy-phenyl)-pent-3-enyl]-dimethyl-amin-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte bis zum vierten Schritt gemäß der Vorschrift für Beispiel 64. Das Z-Isomer wurde fraktioniert nach dem E-Isomer gefällt. Die Ausbeute an Z-(2RS)-[2-Benzyl-3-(3-methoxy-phenyl)-pent-3-enyl]-dimethylamin-Hydrochlorid betrug 0.4 g (1.1 mmol, 4%) mit einem Schmelzpunkt von 165°C.

Beispiel 66:

(2RS)-(3RS)-[2-Benzyl-3-(3-methoxy-phenyl)-pentyl]-dimethylamin-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift für Beispiel 64 für das Ausgangsprodukt der Hydrierung. Aus 10 g (24 mmol) Z-(2RS)-[2-Benzyl-3-(3-methoxy-phenyl)-pent-3-enyl]-dimethyl-amin-Hydrochlorid entstanden nach der Hydrierung in Gegenwart von 1.0 g 10% Pd/C und einem Wasserstoffdruck von 2 bar 3.3 g des Isomerengemisches. Die Ausbeute betrug 36% mit einem Schmelzpunkt von 141.8 °C.

Beispiel 67:

E-(2RS)-(3RS)-[2-Benzyl-3-(3-methoxy-phenyl)-pentyl]-dimethyl-amin-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte bis zum vierten Schritt gemäß der Vorschrift für Beispiel 66. E-(2RS)-(3RS)-[2-Benzyl-3-(3-methoxy-phenyl)-pentyl]-dimethyl-amin-hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 125°C wurde durch säulenchromatographische Trennung mit Ethanol/Essigester 4/1 aus dem Isomerengemisch isoliert.

Beispiel 68:

23/20

(2RS)-(3RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-ethyl-propyl)-phenol-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift für Beispiel 66. Anschließend erfolgte eine Spaltung des Methylethers mit Dibutylaluminiumhydrid (DIBALH). Dabei wurden 2.8 g (8.0 mmol) der Verbindung (2RS)-(3RS)-[2-Benzyl-3-(3-methoxy-phenyl)-pentyl]-dimethylamin-Hydrochlorid zunächst in die freie Base überführt und dann in 20 ml Toluol mit 25 ml DIBALH versetzt, 3 Stunden auf 110°C erhitzt und über Nacht bei 20°C gerührt. Nach der Aufarbeitung (Zugabe von Ethanol, Wasser und Essigsäureethylester) wurde der organische Rückstand eingeeengt und der Rückstand in Methylethylketon aufgenommen. Nach der Zugabe von Trimethylsilylchlorid bis zur sauren Reaktion werden 1.3 g (48 %) von (2RS)-(3RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-ethyl-propyl)-phenol-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 166-173°C erhalten.

Beispiel 69:

(1RS)-(2RS)-2-Benzyl-1-(3-methoxy-phenyl)-N,N-dimethyl-propan-1,3-diaminohydrochlorid

Die Synthese erfolgte bis zum dritten Schritt gemäß Beispiel 1. 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid wurden dann mit Hydroxylamin-Hydrochlorid zum entsprechenden Oxim umgesetzt. Hierzu wurden 5 g (0.015 mol) von 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on mit 2.1 g (0.03 mol) Hydroxylamin-Hydrochlorid in 15 ml Wasser und 20 ml Ethanol gelöst. Die Reaktionszeit betrug 5 Minuten, die Ausbeute an Oxim 1.7 g (33%).

Diese Verbindung wurde getrocknet und in Ethanol mit Wasserstoff bei einem Druck von 1 bar in Gegenwart von 1.0 g Pd/C in 48 h hydriert. Die Ausbeute

231 234

an (1RS)-(2RS)-2-Benzyl-1-(3-methoxy-phenyl)-N,N-dimethyl-propan-1,3-diamin-Hydrochlorid betrug 1,1 g (50%); die Zersetzung begann ab 133°C.

Beispiel 70:

(2RS)-2-Dimethylamino-2-(3-fluor-benzyl)-1-(3-hydroxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid

Die Synthese erfolgte gemäß der Vorschrift zu Beispiel 36. Im Anschluß daran erfolgte eine Etherspaltung gemäß der Vorschrift zu Beispiel 68. Die Verbindung (2RS)-2-Dimethylamino-2-(3-fluor-benzyl)-1-(3-hydroxy-phenyl)-propan-1-on-Hydrochlorid wurde in einer Gesamtausbeute von 107 mg (0,5 %) erhalten. Der Schmelzpunkt betrug 153,9 °C.

Pharmakologische Untersuchungen

Writhing-Test an der Maus

Die analgetische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen im Phenylchinon-induzierten Writhing-Test, modifiziert nach I.C. Hendershot, J. Forsaith in J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959), an der Maus untersucht. Hierzu wurden männliche Mäuse mit einem Gewicht von 25-30 g verwendet. Gruppen von jeweils 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02 %igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45 °C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden anschließend einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mit Hilfe eines Drucktastenzähler wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhing-Reaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5-20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung mit Phenylchinon erhielten.

Alle Substanzen wurden in der Standarddosis von 10 mg/kg getestet. Die prozentuale Hemmung (% Hemmung) der Writhingreaktionen durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \left[\frac{\text{Writhingreaktion behan. Tiere}}{\text{Writhingreaktion Kontrolle}} \times 100 \right]$$

33/100

Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine mittelstarke bis starke analgetische Wirkung.

Die Ergebnisse ausgewählter Writhing-Untersuchungen sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

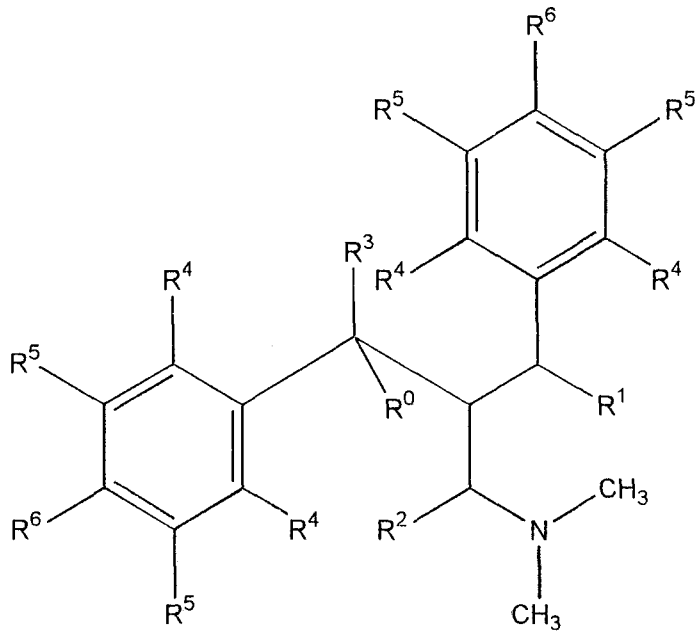
Tabelle 1: Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Beispiel Nr.	% Hemmung der Writhing Reaktionen 10 mg/kg i.v.
2	85
65	100
6	84
7	75
8	92
72	85
11	90
13	70
22	62
26	79
29	82
71	94

234 234

Patentansprüche:

1. Substituierte 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivate der allgemeinen Formel I,



I

worin

$R^0 = H, OH$ oder eine Einfach-Bindung,

$R^1 = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest

$R^2 = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest

$R^3 = H, OH, NH_2, Halogen, OR^7, OHR^8, CHR^9$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen C_{2-10} -Alkenyl-, einen Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest

235 238

oder zusammen mit R^0 eine Gruppe $=O$, $=CHR^{11}$, $=N-OH$,

R^4 -Reste, gleich oder verschieden, $= H$, OH , CN , OR^7 , SR^7 , Halogen, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen $PO(OR^{10})_3$ -, einen Aryl-, einen Heterocycl-, einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heterocycl-Rest,

R^5 -Reste, gleich oder verschieden, $= H$, OH , CN , OR^7 , SR^7 , Halogen, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen $PO(OR^{10})_3$ -, einen Aryl-, einen Heterocycl-, einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heterocycl-Rest,

R^6 -Reste, gleich oder verschieden, $= H$, OH , CN , OR^7 , SR^7 , Halogen, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen $PO(OR^{10})_3$ -, einen Aryl-, einen Heterocycl-, einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heterocycl-Rest,

R^7 -Reste, gleich oder verschieden, $=$ einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest

$R^8 =$ einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest

$R^9 = OH$, Halogen, OR^{10} , SR^{10} oder einen C_{1-10} -Alkyl-Rest

$R^{10} =$ einen C_{1-10} -Alkyl- oder einen C_{4-8} -Cycloalkyl-Rest

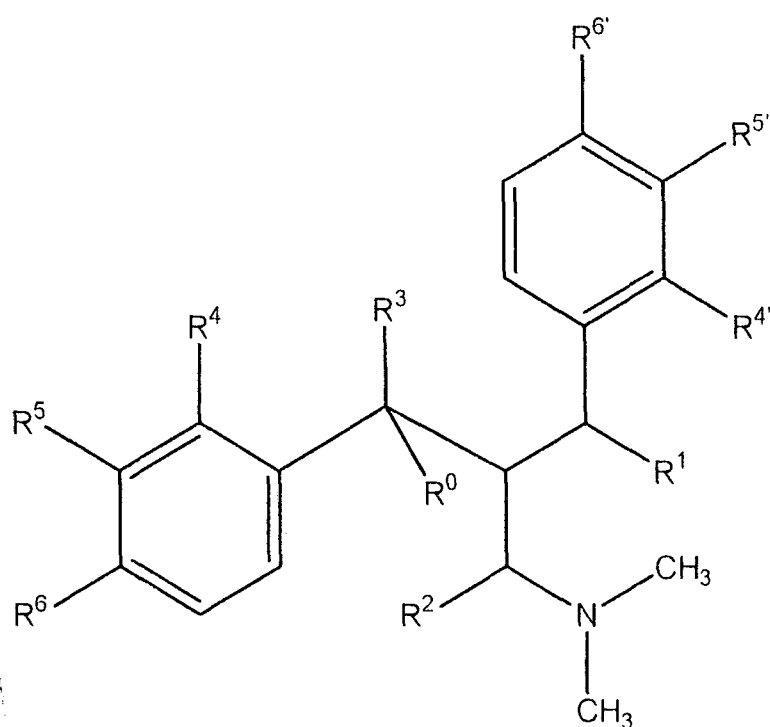
$R^{11} =$ einen C_{1-10} -Alkyl-Rest

bedeuten,

236 28

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren, wobei

die Verbindungen der allgemeinen Formel I'



I'

worin die Reste R⁰ bis R⁶ und die Reste R^{4'} bis R^{6'} = H bedeuten sowie das entsprechende Methyljodid,

worin die Reste R⁰ und R³ zusammen die Gruppe =O und R¹, R², R⁴ bis R⁶ und R^{4'} bis R^{6'} = H bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

worin R⁰ und R³ zusammen die Gruppe =O, R⁶ die Gruppe OCH₃ und R¹, R², R⁴, R⁵ und R^{4'} bis R^{6'} = H bedeuten als Hydrochlorid,

37 210

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^{6i} die Gruppe OCH_3 und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 , R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, $R^{6i} = Cl$ und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 , R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^{5i} und R^{6i} jeweils die Gruppe OCH_3 und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und $R^{4i} = H$ bedeuten als Hydrochlorid,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^4 , R^6 und R^{6i} jeweils die Gruppe OCH_3 bedeuten und R^1 , R^2 , R^5 , R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten als Hydrochlorid,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = H$, CH_3 , unverzweigtes C_3H_7 , unverzweigtes C_5H_{11} , Cyclohexyl, Phenyl oder Benzyl und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und R^{4i} bis $R^{6i} = H$ bedeuten, sowie die entsprechenden Hydrochloride,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = C_2H_5$ und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und R^{4i} bis $R^{6i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid und das entsprechende Methyljodid,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = Phenyl$, $R^6 = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und R^{4i} bis $R^{6i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin $R^0 = OH$, $R^3 = Phenyl$, $R^{6i} = Cl$, R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 , R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin $R^0 = OH$, $R^3 = Phenyl$, R^{5i} , $R^{6i} =$ jeweils die Gruppe OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 und $R^{4i} = H$ bedeuten als Hydrochlorid

238 244

worin $R^0 = OH$, $R^3 = \text{Phenyl}$, R^6 die Gruppe OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und R^{4i} bis $R^{6i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = \text{Phenyl}$, R^{6i} die Gruppe OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 , R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid und das entsprechende Methyljodid

worin $R^0 = OH$, $R^3 = \text{Phenyl}$, R^6 und R^{6i} jeweils die Gruppe OCH_3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

und

worin $R^0 = OH$, $R^{6i} = OCH_3$, R^1 bis R^6 , R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid ausgenommen sind.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß $R^1 = H$ ist, R^0 und R^2 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 ein C_{1-3} -Alkyl-Rest ist, R^0 und R^2 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 ein über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest ist, R^0 und R^2 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß $R^2 = H$ ist, R^0 und R^3 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

239 2/2

6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 ein C_{1-3} -Alkyl-Rest ist, R^0 und R^3 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 ein über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundener Aryl-Rest ist, R^0 und R^3 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß $R^3 = H$ ist, R^0 und R^4 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß $R^3 = F$ oder Cl ist, R^0 und R^4 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 ein C_{1-3} -Alkyl-Rest ist, R^0 und R^4 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 ein C_{2-3} -Alkenyl-Rest ist, R^0 und R^4 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
12. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 ein über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundener Aryl-Rest ist, R^0 und R^4 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

245/2

13. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 zusammen mit R^0 eine Gruppe =O bilden, R^4 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
14. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß $R^4 = H$ ist, R^0 und R^5 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
15. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß $R^4 = F$ oder Cl ist, R^0 und R^5 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
16. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 ein C_{1-6} -Alkyl-Rest ist, R^0 und R^5 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
17. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 ein über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundener Aryl- oder Heterocycyl-Rest ist, R^0 und R^5 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
18. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß $R^5 = H$ ist, R^0 und R^6 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
19. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß $R^5 = F$ oder Cl ist, R^0 und R^6 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
20. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß R^5 ein C_{1-6} -Alkyl-Rest ist, R^0 und R^6 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

241/244

21. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß R^5 ein über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundener Aryl- oder Heterocycyl-Rest ist, R^0 und R^6 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
22. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß $R^6 = H$ ist, R^0 und R^7 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
23. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß $R^6 = F$ oder Cl ist, R^0 und R^7 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
24. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß R^6 ein C_{1-6} -Alkyl-Rest ist, R^0 und R^7 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
25. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß R^6 ein über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundener Aryl- oder Heterocycyl-Rest ist, R^0 und R^7 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
26. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß R^7 ein C_{1-3} -Alkyl-Rest ist, R^0 und R^8 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
27. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß R^7 ein über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundener Aryl-Rest ist, R^0 und R^8 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

212 215

28. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß R^8 ein C_{1-3} -Alkyl-Rest ist, R^0 und R^9 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
29. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß R^8 ein über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundener Aryl-Rest ist, R^0 und R^9 bis R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
30. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß $R^9 = F$ oder Cl ist, R^0 , R^{10} und R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
31. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß R^9 ein C_{1-3} -Alkyl-Rest ist, R^0 , R^{10} und R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
32. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß R^{10} ein C_{1-3} -Alkyl-Rest ist, R^0 und R^{11} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
33. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß R^{11} ein C_{1-3} -Alkyl-Rest ist.
34. Verbindungen gemäß Anspruch 1:

(E)-(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-butan-2-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-3-[1-(1-Benzyl-2-dimethylamino-ethyl)-vinyl]-phenol oder das entsprechende Hydrochlorid

243
246

(2RS)-1-(3-Benzoyloxy-phenyl)-2-dimethylaminomethyl-3-phenyl-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-1-phenyl-pentan-3-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

(3RS)-2-Benzyl-1-(4-chlor-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-2-Benzyl-3-(3-benzyloxy-phenyl)-1-dimethylamino-pentan-3-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-hydroxy-propyl)-phenol oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(4RS)-3-Benzyl-2-(3-benzyloxy-phenyl)-4-dimethyl-amino-butan-2-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-methyl-1-hydroxy-propyl)-phenol oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-phenol oder das entsprechende Hydrochlorid

(Z/E)-(2RS)-3-(1-(1-Benzyl-2-dimethylamino-ethyl)-propenyl]-phenol oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-3-Dimethylamino-2-(4-methoxy-benzyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

Z-(1RS)-(2RS)-2-Benzyl-1-(4-chlor-phenyl)-3-dimethyl-amino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

24 24

E-(2RS)-(3RS)-2-Benzyl-3-(4-chlor-phenyl)-1-dimethyl-amino-pentan-3-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-2-(4-chlor-phenyl)-4-dimethylamino-1-phenyl-butan-2-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

Z-(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-2-(4-chlor-phenyl)-4-dimethylamino-1-phenyl-butan-2-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1,1-bis-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-1-phenyl-hex-5-en-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-trifluormethyl-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamin-1-(3-hydroxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-1-(2,5-dimethoxy-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(1RS)-(2RS)-2-Benzyl-1-(3-methoxy-phenyl)-N,N-dimethyl-propan-1,3-diamin oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-1-(2,3-dimethoxy-phenylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(+)-(R)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(-)-(S)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-1-(2,3-dichlor-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-1-(2,4-dichlor-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

Z-(2RS)-[2-Benzyl-3-(3-methoxy-phenyl)-pent-3-enyl]-dimethyl-amin oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-1-(2,5-dihydroxy-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-3-(3-methoxy-phenyl)-1,3-diphenyl-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

246 ~~779~~

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-naphthalin-2-yl-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenanthren-3-yl-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2-hydroxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2-fluor-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methylsulfanyl-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(E)-(2RS)-(3RS)-[2-Benzyl-3-(3-methoxy-phenyl)-pentyl]-dimethyl-amin oder das entsprechende Hydrochlorid

(Z/E)-(2RS)-(3RS)-[2-Benzyl-3-(3-methoxy-phenyl)-pentyl]-dimethyl-amin oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(2-hydroxy-5-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-propionyl)-benzonitril oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3,3-tris-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

247 250

(2RS)-2-Benzyl-1-biphenyl-3-yl-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(6-methoxy-naphthalin-2-yl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3-bis-(3-methoxy-phenyl)-3-phenyl-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

Z-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-diphenyl-butan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(6-hydroxy-naphthalin-2-yl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-(3RS)-3-(2-Benzyl-3-dimethylamino-1-ethyl-propyl)-phenol oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-1-biphenyl-2-yl-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-3-phenyl-pentan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-1-(2-chlor-4-fluor-phenyl)-3-dimethylamino-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Dimethylaminomethyl-1-[3-(1-hydroxy-3-phenyl-propyl)-phenyl]-3-phenyl-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-3-Dimethylamino-2-(2-fluor-benzyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

248 25

(2RS)-3-Dimethylamino-2-(3-fluor-benzyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-3-Dimethylamino-2-(4-fluor-benzyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-3,3-bis-(3-methoxy-phenyl)-1-naphthalin-2-yl-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

Z-(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3-diphenyl-pentan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3-diphenyl-3-p-tolyl-propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-(3RS)-2-Dimethylaminomethyl-1,3,6-triphenyl-hexan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-3(RS)-3-Benzyl-4-dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-1-phenyl-butan-2-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-(3RS)-3-Benzyl-4-dimethylamino-1,1,1-trifluoro-2-(3-methoxy-phenyl)-butan-2-ol oder das entsprechende Hydrochlorid

E-(2RS)-[2-Benzyl-3-(3-methoxy-phenyl)-pent-3-enyl]-dimethyl-amin oder das entsprechende Hydrochlorid

249 102

(+)-(R)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-phenyl)-propan-1-on
oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-3-Dimethylamino-2-(3-methyl-benzyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-
propan-1-on oder das entsprechende-Hydrochlorid

(-)-(S)-2-Benzyl-3-dimethylamino-1-(3-hydroxy-phenyl)-propan-1-on oder
das entsprechende Hydrochlorid

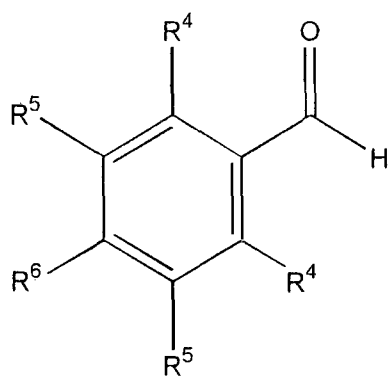
(2RS)-2-Dimethylamino-2-(3-fluor-benzyl)-1-(3-hydroxy-phenyl)-propan-
1-on oder das entsprechende Hydrochlorid

(2RS)-3-Dimethylamino-2-(3-methoxy-benzyl)-1-(3-methoxyphenyl)-
propan-1-on oder das entsprechende Hydrochlorid.

252

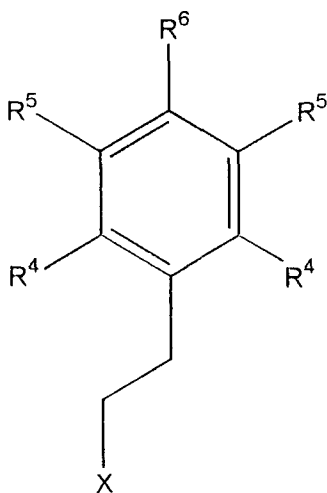
35. Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivaten der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, in denen R^0 und R^3 zusammen eine Gruppe $=O$ und $R^1 = H$ bedeuten, R^2 und R^4 bis R^6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man

substituierte Aldehyde der allgemeinen Formel II



II

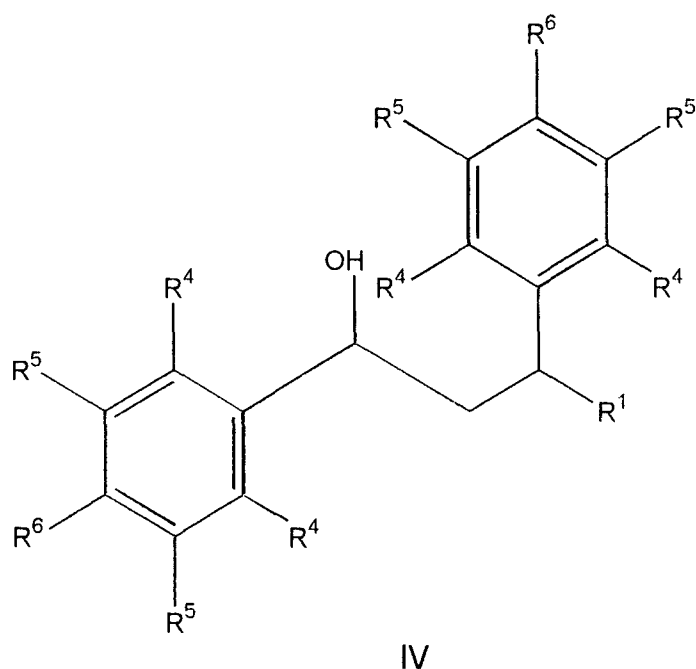
mit Verbindungen der allgemeinen Formel III, worin $X = Br, Cl$ oder J bedeuten



III

25/10/14

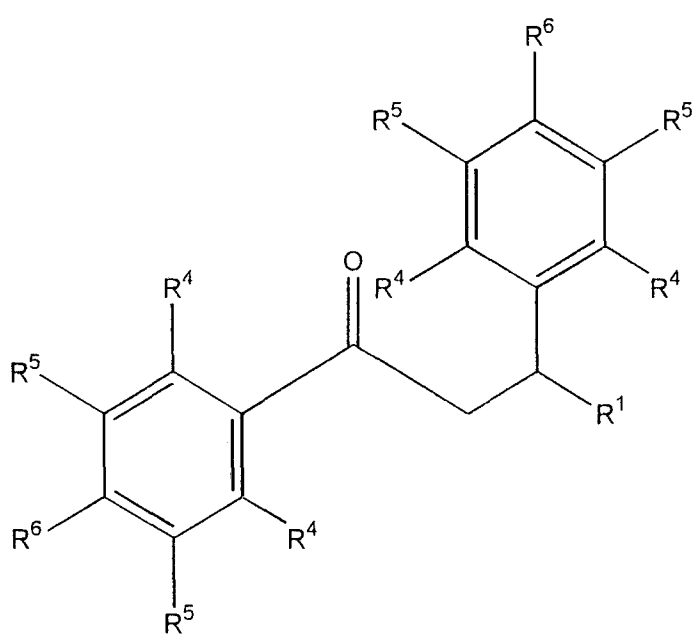
in Gegenwart von Magnesium in einer Grignard-Reaktion zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV umsetzt,



welche man nach üblichen Methoden reinigt und isoliert,

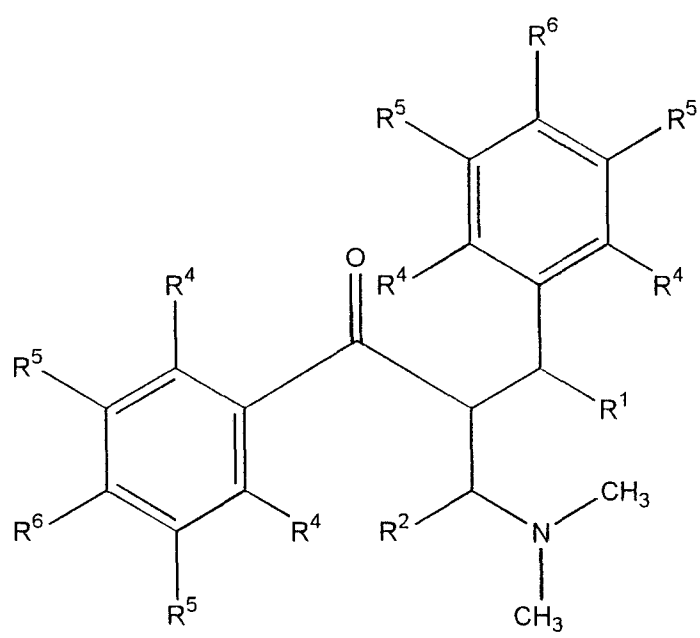
die Verbindungen der allgemeinen Formel IV in Lösung, vorzugsweise in wäßriger oder etherischer Lösung mit einem Oxidationsmittel, vorzugsweise anorganischen Salzen, besonders bevorzugt Kaliumdichromat oder Natriumhypochlorit zu Verbindungen der allgemeinen Formel V oxidiert

2540



V

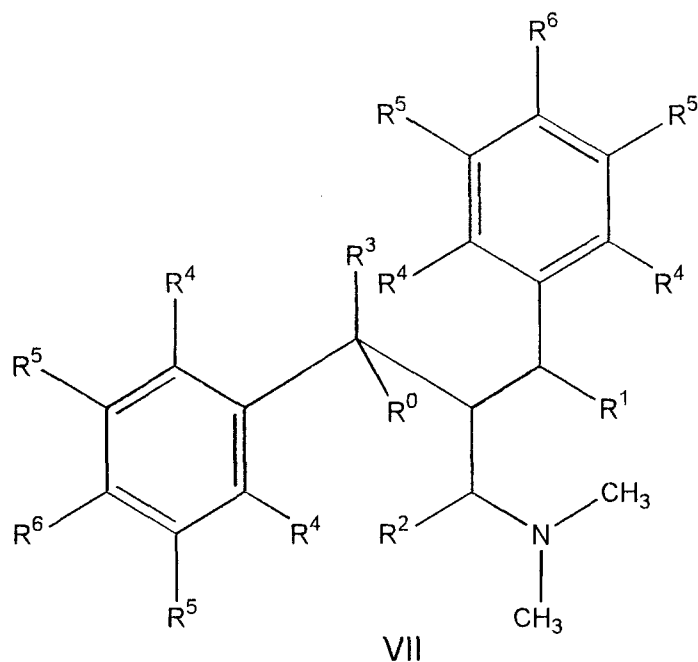
die Verbindungen der allgemeinen Formel V mit einem Iminiumsalz aus einem Aldehyd und Dimethylaminhydrochlorid in einer Mannich-Reaktion zu Verbindungen der allgemeinen Formel VI umsetzt,



VI

und diese Verbindungen der allgemeinen Formel VI nach üblichen Methoden reinigt und als Salze von physiologisch verträglichen Säuren isoliert.

36. Verfahren gemäß Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel III mit $X = \text{Br}$ verwendet.
37. Verfahren gemäß Anspruch 35 oder 36, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel IV in wäßriger oder etherischer Lösung oxidiert.
38. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 35 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit anorganischen Salzen, vorzugsweise mit Kaliumdichromat und/oder Natriumhypochlorit oxidiert.
39. Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivaten der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin $R^0 = \text{OH}$ und $R^1 = \text{H}$ bedeuten, R^2 bis R^6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel VI gemäß Anspruch 35 mit einer Organometallverbindung der allgemeinen Formel $R^3\text{MX}$, worin $M = \text{Li}$, Mg oder Zn und $X = \text{Cl}$, Br oder J bedeuten, zu Verbindungen der allgemeinen Formel VII umsetzt,

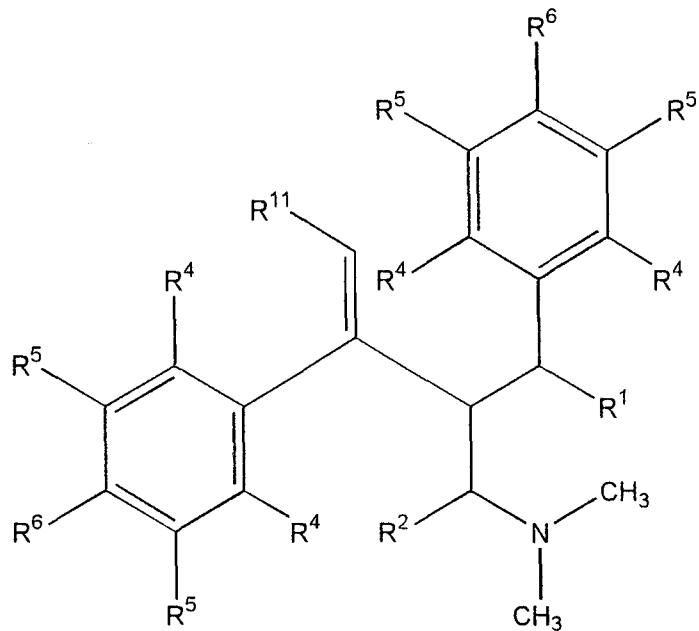


VII

und diese Verbindungen der allgemeinen Formel VII nach den üblichen Methoden reinigt und als Salze von physiologisch verträglichen Säuren isoliert.

40. Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivaten der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R^0 und R^3 zusammen eine Gruppe $=CHR^{11}$ und $R^1 = H$ bedeuten, R^2 und R^4 bis R^6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel VII gemäß Anspruch 39 mit Bromwasserstoff behandelt und die entsprechenden Olefine der allgemeinen Formel VIII

25/80
N

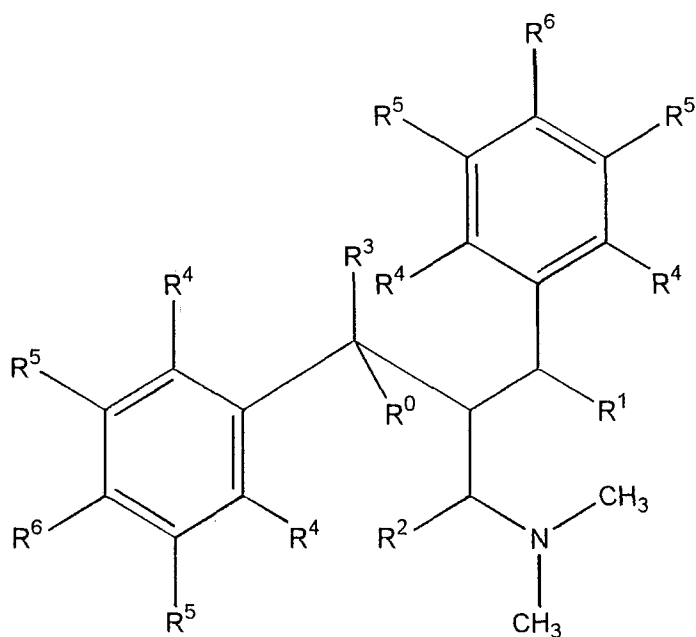


VIII

als Salze von physiologisch verträglichen Säuren isoliert.

41. Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivaten der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin $R^0 = H$ und $R^1 = H$ bedeuten, R^2 bis R^6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel VIII gemäß Anspruch 40 auf Palladium/Kohlenstoff mit Wasserstoff zu den entsprechenden Alkanen hydriert und diese Verbindungen der allgemeinen Formel IX

50/8



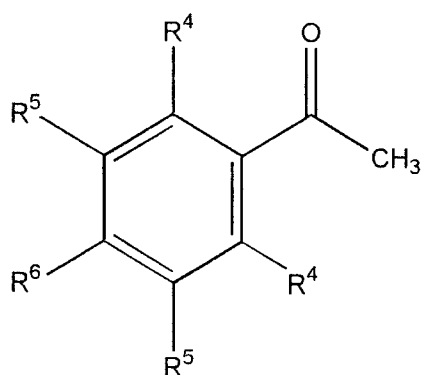
IX

als Salze von physiologisch verträglichen Säuren isoliert.

- 42 Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivaten der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R^0 und R^3 zusammen eine Gruppe $=O$ und $R^1 \neq H$ bedeuten, R^2 und R^4 bis R^6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man

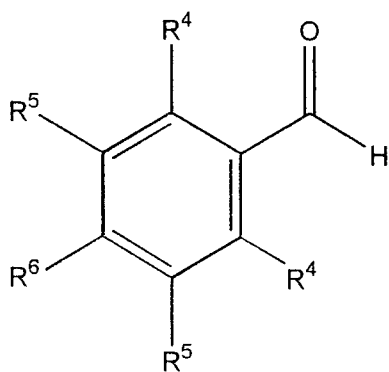
57/6

substituierte Acetaldehyde der allgemeinen Formel X



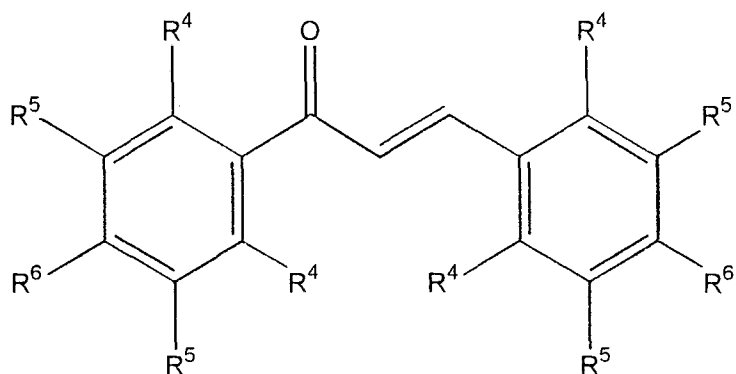
X

mit substituierten Benzaldehyden der allgemeinen Formel XI



XI

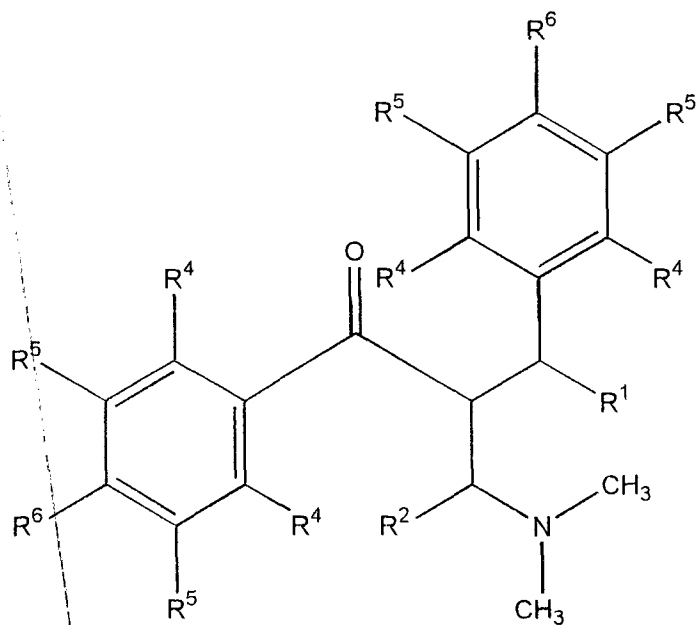
in einer Aldolkondensation zu substituierten 1,3-Diphenyl-propenonen
der allgemeinen Formel XII umgesetzt



XII

und diese nach üblichen Methoden reinigt und isoliert,

diese Verbindungen der allgemeinen Formel XII mit Verbindungen, die aus Verbindungen der allgemeinen Formel R^1Br mit Magnesium in eine Grignardverbindung und durch eine Transmetallierung mit Kupfer(I)-Iodid in die entsprechenden Cuprate überführt worden sind zu einem Enolat umsetzt, welches man dann in situ mit dem Iminiumsalz aus einem Aldehyd und Dimethylaminhydrochlorid umsetzt, die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel XIII

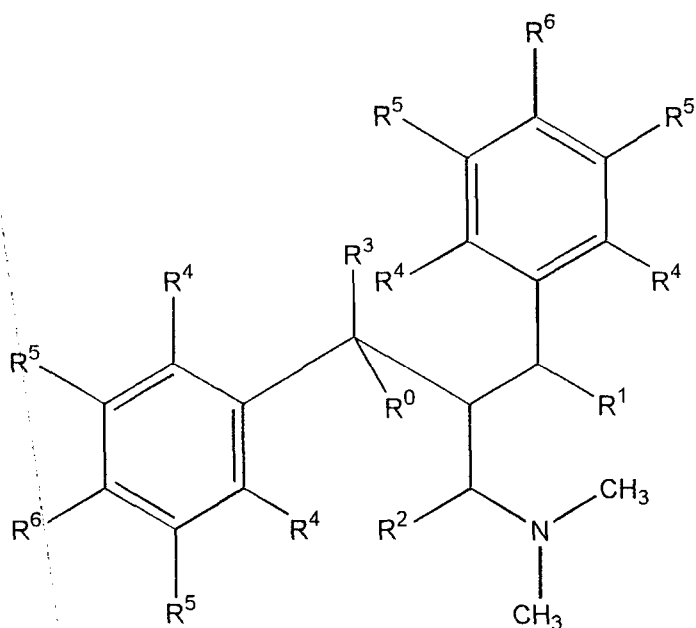


XIII

59/76

werden nach üblichen Methoden gereinigt und als Salze von physiologisch verträglichen Säuren isoliert.

43. Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivaten der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin $R^0 = OH$ und $R^1 \neq H$ bedeuten, R^2 bis R^6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man die allgemeinen Verbindungen der Formel XIII gemäß Anspruch 42 mit Verbindungen der allgemeinen Formel R^3MX umsetzt, worin $M = Li, Mg$ oder Zn und $X = Cl, Br$ oder I bedeuten, die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel XIV

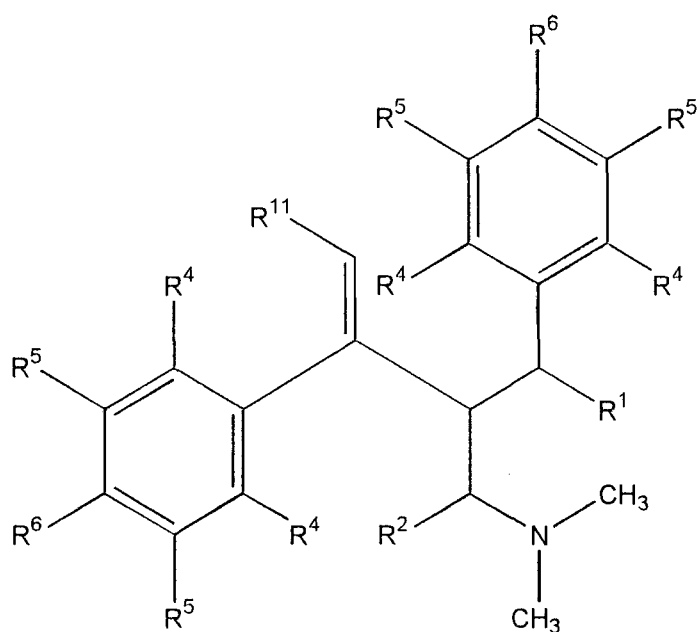


XIV

werden nach üblichen Methoden gereinigt und als Salze von physiologisch verträglichen Säuren isoliert.

28/6

44. Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivaten der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R^0 und R^3 zusammen eine Gruppe $=CHR^{11}$ und $R^1 \neq H$ bedeuten, R^2 und R^4 bis R^6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel XIV gemäß Anspruch 43 mit Bromwasserstoff behandelt und die entsprechenden Olefine der allgemeinen Formel XV

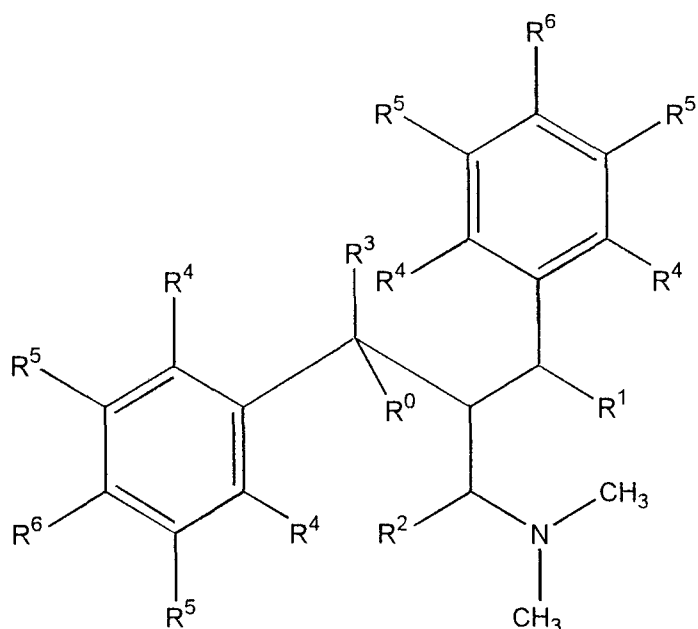


XV

nach üblichen Methoden reinigt und als Salze von physiologisch verträglichen Säuren isoliert.

45. Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenyl-propanderivaten der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin $R^0 = H$ und $R^1 \neq H$ bedeuten, R^2 bis R^6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel XV gemäß Anspruch 44 auf Palladium/Kohlenstoff mit Wasserstoff zu den entsprechenden Alkanen der allgemeinen Formel XVI hydriert

26/8



XVI

und diese nach üblichen Methoden reinigt und als Salze von physiologisch verträglichen Säuren isoliert.

46. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^4 , R^5 und/oder R^6 eine OH-Gruppe bedeuten und R^0 bis R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^4 , R^5 und/oder R^6 eine Methoxygruppe bedeuten und R^0 bis R^3 die in Anspruch I angegebene Bedeutung haben mit Methionin in Methansulfonsäure, insbesondere bei einer Temperatur $\geq 60^\circ\text{C}$ behandelt.
47. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch I und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren, mit Ausnahme der Verbindungen der allgemeinen Formel I' gemäß Anspruch 1,

62/89

worin die Reste R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$ und R^1, R^2, R^4 bis R^6 und $R^{4'}$ bis $R^{6'} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^6 die Gruppe OCH_3 und R^1, R^2, R^4, R^5 und $R^{4'}$ bis $R^{6'} = H$ bedeuten als Hydrochlorid,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, $R^{6'}$ die Gruppe OCH_3 und R^1, R^2, R^4 bis $R^6, R^{4'}$ und $R^{5'} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, $R^{6'} = Cl$ und R^1, R^2, R^4 bis $R^6, R^{4'}$ und $R^{5'} = H$ bedeuten,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, $R^{5'}$ und $R^{6'}$ jeweils die Gruppe OCH_3 und R^1, R^2, R^4 bis R^6 und $R^{4'} = H$ bedeuten als Hydrochlorid,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^4, R^6 und $R^{6'}$ jeweils die Gruppe OCH_3 bedeuten und $R^1, R^2, R^5, R^{4'}$ und $R^{5'} = H$ bedeuten als Hydrochlorid,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = H, CH_3$, unverzweigtes C_3H_7 , unverzweigtes C_5H_{11} , Cyclohexyl, Phenyl oder Benzyl und R^1, R^2, R^4 bis R^6 und $R^{4'}$ bis $R^{6'} = H$ bedeuten, sowie die entsprechenden Hydrochloride,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = C_2H_5$ und R^1, R^2, R^4 bis R^6 und $R^{4'}$ bis $R^{6'} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid und das entsprechende Methyljodid,

26 266

worin $R^0 = OH$, $R^3 = \text{Phenyl}$, $R^6 = Cl$, R^1, R^2, R^4, R^5 und R^{4i} bis $R^{6i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin $R^0 = OH$, $R^3 = \text{Phenyl}$, $R^{6i} = Cl$, R^1, R^2, R^4 bis R^6, R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin $R^0 = OH$, $R^3 = \text{Phenyl}$, $R^{5i}, R^{6i} =$ jeweils die Gruppe OCH_3 , R^1, R^2, R^4 bis R^6 und $R^{4i} = H$ bedeuten als Hydrochlorid

worin $R^0 = OH$, $R^3 = \text{Phenyl}$, R^6 die Gruppe OCH_3 , R^1, R^2, R^4, R^5 und R^{4i} bis $R^{6i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = \text{Phenyl}$, R^{6i} die Gruppe OCH_3 , R^1, R^2, R^4 bis R^6, R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid und das entsprechende Methyljodid

worin $R^0 = OH$, $R^3 = \text{Phenyl}$, R^6 und R^{6i} jeweils die Gruppe OCH_3 , $R^1, R^2, R^4, R^5, R^{4i}$ und $R^{5i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

und

worin $R^0 = OH$, $R^{6i} = OCH_3$, R^1 bis R^6, R^{4i} und $R^{5i} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe.

48. Arzneimittel nach Anspruch 47 zur Behandlung von Schmerzen.

49. Arzneimittel nach Anspruch 47 zur Behandlung von Harninkontinenz.

50. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen

264/26

oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren mit Ausnahme der Verbindungen der allgemeinen Formel I' nach Anspruch 1

worin die Reste R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$ und R^1, R^2, R^4 bis R^6 und $R^{4'}$ bis $R^{6'} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^6 die Gruppe OCH_3 und R^1, R^2, R^4, R^5 und $R^{4'}$ bis $R^{6'} = H$ bedeuten als Hydrochlorid,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, $R^{6'}$ die Gruppe OCH_3 und R^1, R^2, R^4 bis $R^6, R^{4'}$ und $R^{5'} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, $R^{6'} = Cl$ und R^1, R^2, R^4 bis $R^6, R^{4'}$ und $R^{5'} = H$ bedeuten,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, $R^{5'}$ und $R^{6'}$ jeweils die Gruppe OCH_3 und R^1, R^2, R^4 bis R^6 und $R^{4'} = H$ bedeuten als Hydrochlorid,

worin R^0 und R^3 zusammen die Gruppe $=O$, R^4, R^6 und $R^{6'}$ jeweils die Gruppe OCH_3 bedeuten und $R^1, R^2, R^5, R^{4'}$ und $R^{5'} = H$ bedeuten als Hydrochlorid,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = H, CH_3$, unverzweigtes C_3H_7 , unverzweigtes C_5H_{11} , Cyclohexyl, Phenyl oder Benzyl und R^1, R^2, R^4 bis R^6 und $R^{4'}$ bis $R^{6'} = H$ bedeuten, sowie die entsprechenden Hydrochloride,

worin $R^0 = OH$, $R^3 = C_2H_5$ und R^1, R^2, R^4 bis R^6 und $R^{4'}$ bis $R^{6'} = H$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid und das entsprechende Methyljodid,

59

worin $R^0 = \text{OH}$, $R^3 = \text{Phenyl}$, $R^6 = \text{Cl}$, R^1, R^2, R^4, R^5 und R^{4i} bis $R^{6i} = \text{H}$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin $R^0 = \text{OH}$, $R^3 = \text{Phenyl}$, $R^{6i} = \text{Cl}$, R^1, R^2, R^4 bis R^6, R^{4i} und $R^{5i} = \text{H}$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

worin $R^0 = \text{OH}$, $R^3 = \text{Phenyl}$, $R^{5i}, R^{6i} =$ jeweils die Gruppe OCH_3 , R^1, R^2, R^4 bis R^6 und $R^{4i} = \text{H}$ bedeuten als Hydrochlorid

worin $R^0 = \text{OH}$, $R^3 = \text{Phenyl}$, R^6 die Gruppe OCH_3 , R^1, R^2, R^4, R^5 und R^{4i} bis $R^{6i} = \text{H}$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

worin $R^0 = \text{OH}$, $R^3 = \text{Phenyl}$, R^{6i} die Gruppe OCH_3 , R^1, R^2, R^4 bis R^6, R^{4i} und $R^{5i} = \text{H}$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid und das entsprechende Methyljodid

worin $R^0 = \text{OH}$, $R^3 = \text{Phenyl}$, R^6 und R^{6i} jeweils die Gruppe OCH_3 , $R^1, R^2, R^4, R^5, R^{4i}$ und $R^{5i} = \text{H}$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

und

worin $R^0 = \text{OH}$, $R^{6i} = \text{OCH}_3$, R^1 bis R^6, R^{4i} und $R^{5i} = \text{H}$ bedeuten, sowie das entsprechende Hydrochlorid

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.

51. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz.

266
289

52. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungen.
53. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Allergien.
54. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.
55. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Drogen oder Alkoholmißbrauch.
56. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Gastritis.
57. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diarrhoe.
58. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen

267/110

oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.

59. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
60. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Husten.
61. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von seelischen Erkrankungen.
62. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Epilepsie.

20/7

Zusammenfassung:

Die Erfindung betrifft substituierte 2-Benzyl-3-dimethylamino-1-phenylpropanderivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen, sowie die Verwendung dieser Stoffe zur Herstellung von Arzneimitteln.

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 272

Radicación no 00-52850

Concepto Técnico no 680

Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31 / 135

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

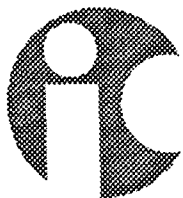
- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

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

EXAMINADOR TÉCNICO

202040

Bogotá D. C., Abril 08, 2002.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio: 273

416.
2002/12/26

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00-52850
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	2351
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, a los **26 DIC. 2002**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202048

526