

101 100

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CC
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00050414 00000001 Folios: 94
Fecha (UND): 2000-10-27 16:16 31
Trámite : 012 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E _____ S _____ D. _____

Re P1.-GRÜNENTHAL GmbH.-Solicitud de Patente de
Invencción para "DERIVADOS DE 2-
DIALQUILAMINOALQUILBIFENILO SUSTITUIDOS,
PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION,
MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS
COMPUESTOS Y EL USO DE ESTOS COMPUESTOS PARA
LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS".-Clase A.61.-
Expediente numero 00-058.414.-

1 Me refiero a mi solicitud de patente arriba nombrada de fecha 3 de Agosto de 2000

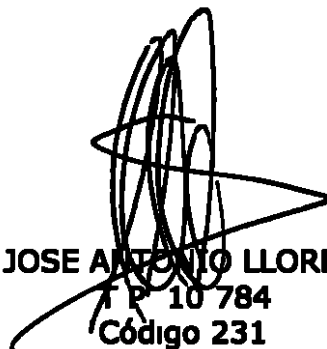
2 Anexos me permito presentar a usted

- (1) 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 numero 199 37 537 2 de 9 de Agosto de 1999, junto con su Traducción Oficial No 7801 de 8 de Agosto de 2000, correspondiente a las legalizaciones y relvindicaciones de dicho documento, y
- (2) 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 las legalizaciones y reivindicaciones de la solicitud alemana numero 199 37 537 2 de 9 de Agosto de 1999

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

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLORED
F P 10 784
Código 231

**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 HERNER como traductora e intérprete oficial para los idiomas ALEMAN ESPANOL, ESPANOL ALEMAN según resolución No. 599 del 20 de marzo de 1978.

En la anterior certificación se expide a solicitud de la señora LUZ ARRIAGA DE HERNER quien se identificó con cédula de extranjería No. 2285611997 expedida en Bogotá.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C. a los veintisiete días del mes de febrero de 1997.

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
22-8-11-1997
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CARLOS GUILLERMO DIAZ HOTTIAGO
Jefe Area de legalizaciones

El Notario 24 del Circulo de Bogota
TESTIFICA: Que la presente copia
Copia fiel y exacta del original
que se encuentra en el archivo
25 JUL 1997
EUCU

TRADUCCION OFICIAL NO 7801

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 certificación de solicitud de patente alemana No 199 37 537 2, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente

Expediente	199 37 537 2
Fecha solicitud	09 de agosto 1999
Solicitante/titular	Grünenthal GmbH Aachen/DE
Denominación	Derivados sustituidos de 2- dialquilaminoalquilbifenilo
IPC	C 07 C 211/29

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

Munich, 08 de junio 2000

Oficina Alemana de Marcas y Patentes

El Presidente

(p e) Fdo firma ilegible

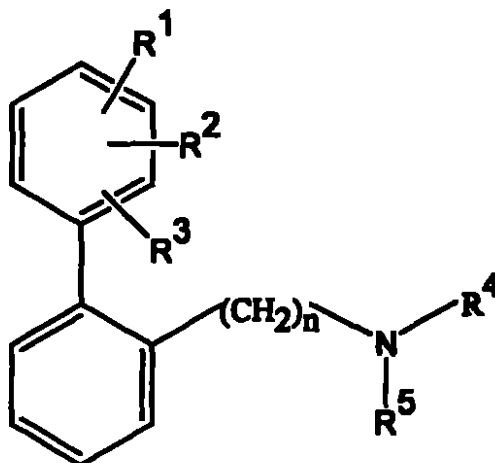
Wehner

(Cinta y sello de oblea)

LUZ ARRIAGA DE RIVERA
TRADUCTORA OFICIAL
[Firma]
Resolución No 309 Minjusticia

Reivindicaciones

- 1 Derivados sustituidos de 2-dialquilaminoalquilbifenil de la fórmula general I



donde

$n = 1 \text{ o } 2,$

los radicales R^1 , R^2 , R^3 , que pueden ser iguales diferentes, representan H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , CHO, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , OR^6 , NR^6R^7 , un radical C_{1-6} -alquilo, uno arilo, uno acetilo, uno acetamidilo, uno benzoilo o un radical arilo ligado por medio de un grupo C_{1-6} -alquileno

o R^1 y R^2 juntos representan respectivamente los grupos OCH_2O , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{CH}=\text{CHO}$, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}$ o $\text{CH}=\text{CHNH}$,

LUZ ARRIACA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No 3 4474/2014

los radicales R^4 , R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan H o un radical C_{1-6} -alquilo,

los radicales R^6 , R^7 , que pueden ser iguales o diferentes, representan H, un radical C_{1-6} -alquilo, un arilo o un radical arilo ligado por medio de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles, exceptuándose los compuestos

2'-dimetilaminometilbifenil-2-carbaldehído,

Bifenil-2-ilmetildimetilamina

2'-dimetilaminometilbifenil-2-ol así como su correspondiente clorhidrato,

(2',3',-dimetoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamino, así como su correspondiente clorhidrato y su correspondiente bromhidrato,

(4'-metilbifenil-2-ilmetil)-dimetilamina,

Abul

(2'-metilbifenil-2-ilmetil)-dimetilamina,

4-cloro-2'-dimetilmaninometilbifenil-2-carbonitrilo,

(2'-dimetilaminometilbifenil-2-il)metanol,

2'-dimetilaminometibifenil-2,3-diol, así como su
correspondiente bromhidrato,

[2-(3',4'-dimetoxibifenil-2-il)etil]-dimetilamina, así
como su correspondiente clorhidrato,

[2(2',3'-dimetoxi-6'-metilbifenil-2-il)etil]-
dimetilamina, así como el correspondiente bromhidrato,

y

Bifenil-2-iletildimetilamina

- 2 Derivados sustituidos de 2-dialquilaminoalquilbifenilo
según la reivindicación 1, caracterizados porque los
radicales R^1 , R^2 y/o R^3 representan un radical C_{1-3} -

LUZ ARRAC DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETACION OFICIAL
[Firma]
Resolución No 839 M. N. G. L. 1968

alquilo y los demás sustituyentes así como n tienen el significado según la fórmula general I

- 3 Derivados sustituidos de 2-dialquilaminoalquilbifenilo según la reivindicación 1 o 2, caracterizados porque los radicales R^1 , R^2 y/o R^3 representan un radical alquilo ligado por medio grupo C_{1-3} -alquilo y los demás sustituyentes así como n tienen el significado según la fórmula general I
- 4 Derivados sustituidos de 2-dialquilaminoalquilbifenilo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque los radicales R^4 , y/o R^5 representan un radical C_{1-3} -alquilo y los demás sustituyentes así como n tienen el significado según la fórmula general I
- 5 Derivados sustituidos de 2-dialquilaminoalquilbifenilo según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque los radicales R^6 , y/o R^7 representan un radical C_{1-3} -alquilo y los demás sustituyentes así como n tienen el significado según la fórmula general I

LUZ ARRIAGA 2 FEB
TRABAJA EN LA VÍA OFICIAL
[Firma]
Resolución 1332 Municipal

6 Derivados sustituidos de 2-dialquilaminoalquilbifenilo según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque los radicales R⁶, y/o R⁷ representan un radical alquilo ligado por medio del grupo C₁₋₃-alquilo y los demás sustituyentes así como n tienen el significado según la fórmula general I

7 Derivados sustituidos de 2-dialquilaminoalquilbifenil según la reivindicación 1,

(3'-metoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su correspondiente clorhidrato

(4'-clorobifenil-2-ilmetil)dimetilamin y su correspondiente clorhidrato

2'-dimetilmaninometilbifenil-3-ol y su correspondiente clorhidrato

(2'-metoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su correspondiente clorhidrato

(3'-clorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su correspondiente clorhidrato

LUZ ALVARO DE HERBER
TRADUCCION DE TEXTO OFICIAL
[Firma]
Resolución No 5 de Mnu Luj

(2'-fluorbifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

(3'-fluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

(4'-fluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

(3'-clor-4-fluorbifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

(3'-metoxibifenil-2-iletal)dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

Dimetil-[2-(2-metilbenzofuran-4-il)bencil]amina y su
correspondiente clorhidrato

Clorhidrato de 2'-dimetilaminometilbifenil-2-
carbaldehído

(3'-difluorometilbifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

BUZ AL RIAC 1 DE 4 HERBER
MAY 1971 E INTERPRETE OFICIAL
Resolución 1971
1971

2'-dimetilaminometilbifenil-3-carbaldehído y su
correspondiente clorhidrato

Clorhidrato de bifenil-2-ilmetildimetilamina

(3',4'-diclorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

(3',5'-diclorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

Dimetil-(4'-nitro-3'-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)-
amina y su correspondiente clorhidrato

(3',4'-difluorofenil-2-ilmetil)dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

(4'-fluor-3'-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)dimetil-
amina y su correspondiente clorhidrato

(4'-clor-3'-metoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

LUZ A. P. C. D. HERBER
TRADUCCIONES OFICIALES
[Firma]
Resolución 1 n 4) Montevideo

5

N-(2'-dimetilaminometil-3-trifluormetoxibifenil-4-
11)acetamida y su correspondiente clorhidrato

(3'-isopropoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

2'-(2-dimetilaminoetil)bifenil-3-ol y su correspondiente
clorhidrato

4-clor-2'-dimetilaminometilbifenil-3-ol y su
correspondiente clorhidrato

[2-(1H-indol-5-il)bencil]dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

(4'-metansulfonilbifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

(2',4'-diclorbifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

(2',3'-difluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

LUZ ARRIAC 07-76-0
TRADUCCION DE TEXTO AL OFICIAL
F. B. R.
Resolución 10 144. 104

(2',5'-difluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

(2-benzo[1,3]dioxol-5-ilbencil)dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

1-[2'-(2-dimetilaminoetil)bifenil-3-il]etanona y su
correspondiente clorhidrato

[2-(3'-isopropoxibifenil-2-il)etil]dimetilamina y su
correspondiente clorhidrato

[2-(4 -clor-3'-metoxibifenil-2-il)etil]dimetilamina y
su correspondiente clorhidrato

4-clor-2'-(2-dimetilaminoetil)bifenil-3-ol y su
correspondiente clorhidrato

Dimetil-(3'-nitrobifenil-2-ilmetil)amina y su
correspondiente clorhidrato

4-amino-2'-dimetilaminometilbifenil-3-ol y su
correspondiente clorhidrato

ELIZABETH DE OLIVERA
TRADUCTORA L. I. OFICIAL
Resolución 10.568 del 14 de mayo de 1994

11

(3',5'-difluorofenil-2-ilmetil)dimetilamina y su correspondiente clorhidrato

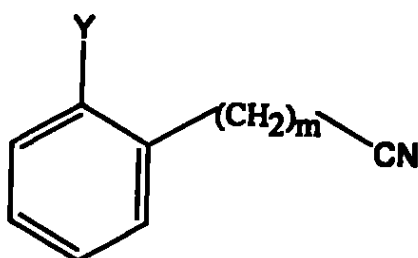
(2',5'-dimetoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su correspondiente clorhidrato

2'-dimetilaminometil-5-trifluormetoxibifenil-2-ilamina y su correspondiente diclorhidrato

N-(2'-dimetilaminometil-5-trifluorometoxibifenil-2-il)acetamida y su correspondiente clorhidrato

8 Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 2-dimetilaminoalquil-bifenilo de la fórmula genral I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque

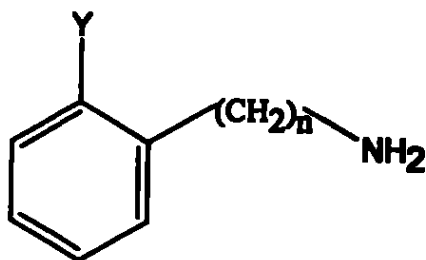
los compuestos de la fórmula general II



II

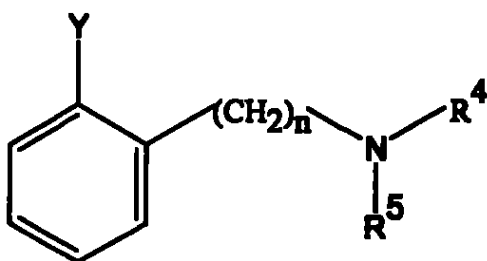
LUZ ARRIAGA DE ALFARER
 TRADUCTORA INDEPENDIENTE OFICIAL
F. Arriaga
 Resolución No. 111/1994

115 ~~118~~
12



111

0

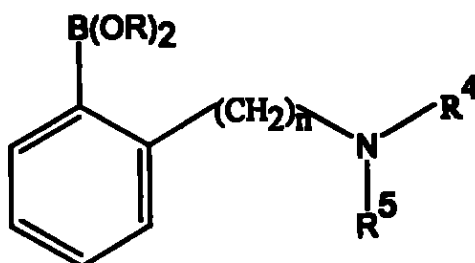


IV

0

LUZ AFFIACA DE A RHEF
TRADUCORAS INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolucion No. 2 de 11/12/12

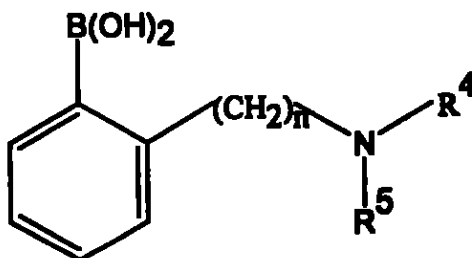
los compuestos de la fórmula general IV se transforman mediante intercambio halógeno-metal y posterior reacción con un éster de ácido bórico a una temperatura de $\leq 65^{\circ}\text{C}$ en compuestos de la fórmula V, donde R representa un radical alquilo



V,

y éstos se aíslan y purifican según métodos usuales y sin más purificación se emplean en el siguiente paso de reacción,

los compuestos de la fórmula V se transforman con ácidos acuosos en compuestos de la fórmula general VI



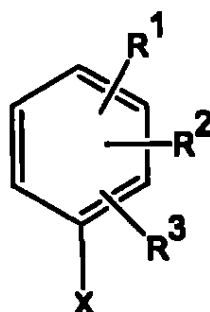
VI

y éstos se purifican y aíslan según métodos usuales,

LUZ ARRAGÓN DE JARBE
 INDIATO A E INTERⁿ OF CIAL
Arriagón
 Resolución No. 23. Managua, 1972

117 120
14

los compuestos de la fórmula general V o VI, en una reacción metálica transitoria catalizada en un éter alifático, un hidrocarburo, un alcohol, un hidrocarburo clorado, agua o una mezcla de estos disolventes a temperaturas entre 20 y 150°C, se transforman en compuestos de la fórmula general VII



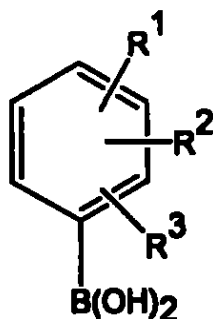
VII

donde representan $X = Cl, Br, I$ o $OSO_2C_pF_{(2p+1)}$ y los radicales R^1 a R^3 tienen el significado de acuerdo con la fórmula general I según reivindicación 1, en compuestos de la fórmula general I,

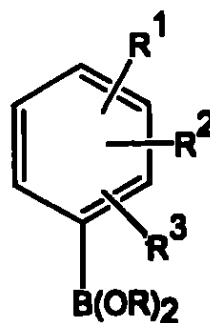
y éstos se purifican y aíslan según métodos usuales o

los compuestos de la fórmula VIII o IX

LUZ A. G. / P. B. R.
TRADUCTORA INTERIOR / OFICIAL
Resolución No 5 / 1971



VIII



IX

donde R^1 a R^3 tienen el significado de acuerdo con la fórmula general I según reivindicación 1, en una reacción metálica transitoria en un éter alifático, un hidrocarburo, un alcohol, un hidrocarburo clorado, agua o mezclas de estos disolventes a temperaturas entre 20 y 150°C, se transforman con compuestos de la fórmula III o IV en compuestos de la fórmula general I y éstos se purifican y aíslan según métodos usuales

9 Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general II se reducen con hidruro de aluminio y litio y/o hidruro de diisobutilaluminio

10 Procedimiento según la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general III se transforman en presencia de ácido fórmico y/o borhidrato de sodio con C_{1-6} -aldehidos alifáticos

LUZ A (R) D' REFE
BIBU TORU IN LAPHE OFICIAL
[Signature]
Resolución No 899 Minju (1964)

- 11 Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado porque el intercambio halógeno-metal se realiza con magnesio y/o butillitio
- 12 Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizado porque el éster de ácido bórico es un trialkylborato, preferiblemente, trimetilborato
- 13 Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 8 a 12, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general V se transforman con ácido clorhídrico en compuestos de la fórmula general VI
- 14 Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 8 a 13, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general V o VI se transforman en una reacción catalizada por compuestos de paladio(0) y/o sales de paladio(II), preferiblemente por tetrakis(trifenilfosfin)paladio, bis(dibencilidenacetone)paladio, paladio elemental sobre carbón activado, paladio(II)cloruro y/o paladio(II)acetato

LUZ ARZ C/ DE CERBER
TRADUCTOR INTERPRETE OFICIAL
F. Ariz
Resolución No 33 N° 1511

- 15 Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 8 a 13, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general VIII o IX se transforman en una reacción catalizada por compuestos de paladio(0) o por sales de paladio(II), preferiblemente por tetrakis(trifenilfosfin)paladio, bis(dibencilidenacetone)paladio, paladio elemental sobre carbón activado, paladio(II)cloruro y/o paladio(II)acetato
- 16 Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 8 a 15 caracterizado porque la reacción catalizada metálica transitoria se realiza en 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, toluol, hexano, etanol, isopropanol, cloroformo, diclorometano, agua o mezclas de estos disolventes
- 17 Medicamento que contienen como ingrediente activo por lo menos un derivado sustituido de 2-dialquilaminoalquilbifenilo de la fórmula general I según la reivindicación 1, en forma de una base y/o de una sal de un ácido fisiológicamente compatible y, eventualmente, otras sustancias activas y/o auxiliares

LIZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION Y TERP/E E OFICIAL
Liz Arriaga
Resolución No 5 / 1994

- 18 Medicamento según la reivindicación 17 para tratar/combater dolores, reacciones inflamatorias y alérgicas, depresiones, drogadicción y alcoholismo, gastritis, diarrea, incontinencia urinaria, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos, enfermedades síquicas y/o epilepsia
- 19 Empleo de por lo menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenil de la fórmula general I según reivindicación 1, en forma de su base y/o una sal de un ácido fisiológicamente compatible para preparar un medicamento para combatir el dolor
- 20 Empleo de por lo menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenil de la fórmula general I según reivindicación 1, en forma de su base y/o una sal de un ácido fisiológicamente compatible para preparar un medicamento para el tratamiento de reacciones inflamatorias
- 21 Empleo de por lo menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenil de la fórmula general I según reivindicación 1, en forma de su base y/o una sal de un

122 12A 12B 12C 12D 12E 12F 12G 12H 12I 12J 12K 12L 12M 12N 12O 12P 12Q 12R 12S 12T 12U 12V 12W 12X 12Y 12Z 12AA 12AB 12AC 12AD 12AE 12AF 12AG 12AH 12AI 12AJ 12AK 12AL 12AM 12AN 12AO 12AP 12AQ 12AR 12AS 12AT 12AU 12AV 12AW 12AX 12AY 12AZ 12BA 12BB 12BC 12BD 12BE 12BF 12BG 12BH 12BI 12BJ 12BK 12BL 12BM 12BN 12BO 12BP 12BQ 12BR 12BS 12BT 12BU 12BV 12BW 12BX 12BY 12BZ 12CA 12CB 12CC 12CD 12CE 12CF 12CG 12CH 12CI 12CJ 12CK 12CL 12CM 12CN 12CO 12CP 12CQ 12CR 12CS 12CT 12CU 12CV 12CW 12CX 12CY 12CZ 12DA 12DB 12DC 12DD 12DE 12DF 12DG 12DH 12DI 12DJ 12DK 12DL 12DM 12DN 12DO 12DP 12DQ 12DR 12DS 12DT 12DU 12DV 12DW 12DX 12DY 12DZ 12EA 12EB 12EC 12ED 12EE 12EF 12EG 12EH 12EI 12EJ 12EK 12EL 12EM 12EN 12EO 12EP 12EQ 12ER 12ES 12ET 12EU 12EV 12EW 12EX 12EY 12EZ 12FA 12FB 12FC 12FD 12FE 12FF 12FG 12FH 12FI 12FJ 12FK 12FL 12FM 12FN 12FO 12FP 12FQ 12FR 12FS 12FT 12FU 12FV 12FW 12FX 12FY 12FZ 12GA 12GB 12GC 12GD 12GE 12GF 12GG 12GH 12GI 12GJ 12GK 12GL 12GM 12GN 12GO 12GP 12GQ 12GR 12GS 12GT 12GU 12GV 12GW 12GX 12GY 12GZ 12HA 12HB 12HC 12HD 12HE 12HF 12HG 12HH 12HI 12HJ 12HK 12HL 12HM 12HN 12HO 12HP 12HQ 12HR 12HS 12HT 12HU 12HV 12HW 12HX 12HY 12HZ 12IA 12IB 12IC 12ID 12IE 12IF 12IG 12IH 12II 12IJ 12IK 12IL 12IM 12IN 12IO 12IP 12IQ 12IR 12IS 12IT 12IU 12IV 12IW 12IX 12IY 12IZ 12JA 12JB 12JC 12JD 12JE 12JF 12JG 12JH 12JI 12JJ 12JK 12JL 12JM 12JN 12JO 12JP 12JQ 12JR 12JS 12JT 12JU 12JV 12JW 12JX 12JY 12JZ 12KA 12KB 12KC 12KD 12KE 12KF 12KG 12KH 12KI 12KJ 12KK 12KL 12KM 12KN 12KO 12KP 12KQ 12KR 12KS 12KT 12KU 12KV 12KW 12KX 12KY 12KZ 12LA 12LB 12LC 12LD 12LE 12LF 12LG 12LH 12LI 12LJ 12LK 12LL 12LM 12LN 12LO 12LP 12LQ 12LR 12LS 12LT 12LU 12LV 12LW 12LX 12LY 12LZ 12MA 12MB 12MC 12MD 12ME 12MF 12MG 12MH 12MI 12MJ 12MK 12ML 12MN 12MO 12MP 12MQ 12MR 12MS 12MT 12MU 12MV 12MW 12MX 12MY 12MZ 12NA 12NB 12NC 12ND 12NE 12NF 12NG 12NH 12NI 12NJ 12NK 12NL 12NM 12NO 12NP 12NQ 12NR 12NS 12NT 12NU 12NV 12NW 12NX 12NY 12NZ 12OA 12OB 12OC 12OD 12OE 12OF 12OG 12OH 12OI 12OJ 12OK 12OL 12OM 12ON 12OO 12OP 12OQ 12OR 12OS 12OT 12OU 12OV 12OW 12OX 12OY 12OZ 12PA 12PB 12PC 12PD 12PE 12PF 12PG 12PH 12PI 12PJ 12PK 12PL 12PM 12PN 12PO 12PP 12PQ 12PR 12PS 12PT 12PU 12PV 12PW 12PX 12PY 12PZ 12QA 12QB 12QC 12QD 12QE 12QF 12QG 12QH 12QI 12QJ 12QK 12QL 12QM 12QN 12QO 12QP 12QQ 12QR 12QS 12QT 12QU 12QV 12QW 12QX 12QY 12QZ 12RA 12RB 12RC 12RD 12RE 12RF 12RG 12RH 12RI 12RJ 12RK 12RL 12RM 12RN 12RO 12RP 12RQ 12RR 12RS 12RT 12RU 12RV 12RW 12RX 12RY 12RZ 12SA 12SB 12SC 12SD 12SE 12SF 12SG 12SH 12SI 12SJ 12SK 12SL 12SM 12SN 12SO 12SP 12SQ 12SR 12SS 12ST 12SU 12SV 12SW 12SX 12SY 12SZ 12TA 12TB 12TC 12TD 12TE 12TF 12TG 12TH 12TI 12TJ 12TK 12TL 12TM 12TN 12TO 12TP 12TQ 12TR 12TS 12TT 12TU 12TV 12TW 12TX 12TY 12TZ 12UA 12UB 12UC 12UD 12UE 12UF 12UG 12UH 12UI 12UJ 12UK 12UL 12UM 12UN 12UO 12UP 12UQ 12UR 12US 12UT 12UU 12UV 12UW 12UX 12UY 12UZ 12VA 12VB 12VC 12VD 12VE 12VF 12VG 12VH 12VI 12VJ 12VK 12VL 12VM 12VN 12VO 12VP 12VQ 12VR 12VS 12VT 12VU 12VV 12VW 12VX 12VY 12VZ 12WA 12WB 12WC 12WD 12WE 12WF 12WG 12WH 12WI 12WJ 12WK 12WL 12WM 12WN 12WO 12WP 12WQ 12WR 12WS 12WT 12WU 12WV 12WW 12WX 12WY 12WZ 12XA 12XB 12XC 12XD 12XE 12XF 12XG 12XH 12XI 12XJ 12XK 12XL 12XM 12XN 12XO 12XP 12XQ 12XR 12XS 12XT 12XU 12XV 12XW 12XX 12XY 12XZ 12YA 12YB 12YC 12YD 12YE 12YF 12YG 12YH 12YI 12YJ 12YK 12YL 12YM 12YN 12YO 12YP 12YQ 12YR 12YS 12YT 12YU 12YV 12YW 12YX 12YY 12YZ 12ZA 12ZB 12ZC 12ZD 12ZE 12ZF 12ZG 12ZH 12ZI 12ZJ 12ZK 12ZL 12ZM 12ZN 12ZO 12ZP 12ZQ 12ZR 12ZS 12ZT 12ZU 12ZV 12ZW 12ZX 12ZY 12ZZ 12AA 12AB 12AC 12AD 12AE 12AF 12AG 12AH 12AI 12AJ 12AK 12AL 12AM 12AN 12AO 12AP 12AQ 12AR 12AS 12AT 12AU 12AV 12AW 12AX 12AY 12AZ 12BA 12BB 12BC 12BD 12BE 12BF 12BG 12BH 12BI 12BJ 12BK 12BL 12BM 12BN 12BO 12BP 12BQ 12BR 12BS 12BT 12BU 12BV 12BW 12BX 12BY 12BZ 12CA 12CB 12CC 12CD 12CE 12CF 12CG 12CH 12CI 12CJ 12CK 12CL 12CM 12CN 12CO 12CP 12CQ 12CR 12CS 12CT 12CU 12CV 12CW 12CX 12CY 12CZ 12DA 12DB 12DC 12DD 12DE 12DF 12DG 12DH 12DI 12DJ 12DK 12DL 12DM 12DN 12DO 12DP 12DQ 12DR 12DS 12DT 12DU 12DV 12DW 12DX 12DY 12DZ 12EA 12EB 12EC 12ED 12EE 12EF 12EG 12EH 12EI 12EJ 12EK 12EL 12EM 12EN 12EO 12EP 12EQ 12ER 12ES 12ET 12EU 12EV 12EW 12EX 12EY 12EZ 12FA 12FB 12FC 12FD 12FE 12FF 12FG 12FH 12FI 12FJ 12FK 12FL 12FM 12FN 12FO 12FP 12FQ 12FR 12FS 12FT 12FU 12FV 12FW 12FX 12FY 12FZ 12GA 12GB 12GC 12GD 12GE 12GF 12GG 12GH 12GI 12GJ 12GK 12GL 12GM 12GN 12GO 12GP 12GQ 12GR 12GS 12GT 12GU 12GV 12GW 12GX 12GY 12GZ 12HA 12HB 12HC 12HD 12HE 12HF 12HG 12HH 12HI 12HJ 12HK 12HL 12HM 12HN 12HO 12HP 12HQ 12HR 12HS 12HT 12HU 12HV 12HW 12HX 12HY 12HZ 12IA 12IB 12IC 12ID 12IE 12IF 12IG 12IH 12II 12IJ 12IK 12IL 12IM 12IN 12IO 12IP 12IQ 12IR 12IS 12IT 12IU 12IV 12IW 12IX 12IY 12IZ 12JA 12JB 12JC 12JD 12JE 12JF 12JG 12JH 12JI 12JJ 12JK 12JL 12JM 12JN 12JO 12JP 12JQ 12JR 12JS 12JT 12JU 12JV 12JW 12JX 12JY 12JZ 12KA 12KB 12KC 12KD 12KE 12KF 12KG 12KH 12KI 12KJ 12KK 12KL 12KM 12KN 12KO 12KP 12KQ 12KR 12KS 12KT 12KU 12KV 12KW 12KX 12KY 12KZ 12LA 12LB 12LC 12LD 12LE 12LF 12LG 12LH 12LI 12LJ 12LK 12LM 12LN 12LO 12LP 12LQ 12LR 12LS 12LT 12LU 12LV 12LW 12LX 12LY 12LZ 12MA 12MB 12MC 12MD 12ME 12MF 12MG 12MH 12MI 12MJ 12MK 12ML 12MN 12MO 12MP 12MQ 12MR 12MS 12MT 12MU 12MV 12MW 12MX 12MY 12MZ 12NA 12NB 12NC 12ND 12NE 12NF 12NG 12NH 12NI 12NJ 12NK 12NL 12NM 12NO 12NP 12NQ 12NR 12NS 12NT 12NU 12NV 12NW 12NX 12NY 12NZ 12OA 12OB 12OC 12OD 12OE 12OF 12OG 12OH 12OI 12OJ 12OK 12OL 12OM 12ON 12OO 12OP 12OQ 12OR 12OS 12OT 12OU 12OV 12OW 12OX 12OY 12OZ 12PA 12PB 12PC 12PD 12PE 12PF 12PG 12PH 12PI 12PJ 12PK 12PL 12PM 12PN 12PO 12PP 12PQ 12PR 12PS 12PT 12PU 12PV 12PW 12PX 12PY 12PZ 12QA 12QB 12QC 12QD 12QE 12QF 12QG 12QH 12QI 12QJ 12QK 12QL 12QM 12QN 12QO 12QP 12QQ 12QR 12QS 12QT 12QU 12QV 12QW 12QX 12QY 12QZ 12RA 12RB 12RC 12RD 12RE 12RF 12RG 12RH 12RI 12RJ 12RK 12RL 12RM 12RN 12RO 12RP 12RQ 12RR 12RS 12RT 12RU 12RV 12RW 12RX 12RY 12RZ 12SA 12SB 12SC 12SD 12SE 12SF 12SG 12SH 12SI 12SJ 12SK 12SL 12SM 12SN 12SO 12SP 12SQ 12SR 12SS 12ST 12SU 12SV 12SW 12SX 12SY 12SZ 12TA 12TB 12TC 12TD 12TE 12TF 12TG 12TH 12TI 12TJ 12TK 12TL 12TM 12TN 12TO 12TP 12TQ 12TR 12TS 12TT 12TU 12TV 12TW 12TX 12TY 12TZ 12UA 12UB 12UC 12UD 12UE 12UF 12UG 12UH 12UI 12UJ 12UK 12UL 12UM 12UN 12UO 12UP 12UQ 12UR 12US 12UT 12UU 12UV 12UW 12UX 12UY 12UZ 12VA 12VB 12VC 12VD 12VE 12VF 12VG 12VH 12VI 12VJ 12VK 12VL 12VM 12VN 12VO 12VP 12VQ 12VR 12VS 12VT 12VU 12VV 12VW 12VX 12VY 12VZ 12WA 12WB 12WC 12WD 12WE 12WF 12WG 12WH 12WI 12WJ 12WK 12WL 12WM 12WN 12WO 12WP 12WQ 12WR 12WS 12WT 12WU 12WV 12WW 12WX 12WY 12WZ 12XA 12XB 12XC 12XD 12XE 12XF 12XG 12XH 12XI 12XJ 12XK 12XL 12XM 12XN 12XO 12XP 12XQ 12XR 12XS 12XT 12XU 12XV 12XW 12XX 12XY 12XZ 12YA 12YB 12YC 12YD 12YE 12YF 12YG 12YH 12YI 12YJ 12YK 12YL 12YM 12YN 12YO 12YP 12YQ 12YR 12YS 12YT 12YU 12YV 12YW 12YX 12YY 12YZ 12ZA 12ZB 12ZC 12ZD 12ZE 12ZF 12ZG 12ZH 12ZI 12ZJ 12ZK 12ZL 12ZM 12ZN 12ZO 12ZP 12ZQ 12ZR 12ZS 12ZT 12ZU 12ZV 12ZW 12ZX 12ZY 12ZZ

ácido fisiológicamente compatible para preparar un medicamento para el tratamiento de reacciones alérgicas

22 Empleo de por lo menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenil de la fórmula general I según reivindicación 1, en forma de su base y/o una sal de un ácido fisiológicamente compatible para preparar un medicamento para el tratamiento de depresiones

23 Empleo de por lo menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenil de la fórmula general I según reivindicación 1, en forma de su base y/o una sal de un ácido fisiológicamente compatible para preparar un medicamento para el tratamiento de drogadicción y alcoholismo

24 Empleo de por lo menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenil de la fórmula general I según reivindicación 1, en forma de su base y/o una sal de un ácido fisiológicamente compatible para preparar un medicamento para el tratamiento de gastritis

25 Empleo de por lo menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenil de la fórmula general I según

LUP AER AG DE TRIBEL
REDAUC ONY B INTERPP DE OFICIAL
[Signature]
Resolución No 539 17/11/2010

reivindicación 1, en forma de su base y/o una sal de un ácido fisiológicamente compatible para preparar un medicamento para el tratamiento de diarrea

26 Empleo de por lo menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenil de la fórmula general I según reivindicación 1, en forma de su base y/o una sal de un ácido fisiológicamente compatible para preparar un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria

27 Empleo de por lo menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenil de la fórmula general I según reivindicación 1, en forma de su base y/o una sal de un ácido fisiológicamente compatible para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

28 Empleo de por lo menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenil de la fórmula general I según reivindicación 1, en forma de su base y/o una sal de un ácido fisiológicamente compatible para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias

LUZ ARRIAS J. L. 10324
CONDUCTOR LIT. 11951 OFICIAL
[Signature]
Resolución 10324, 11

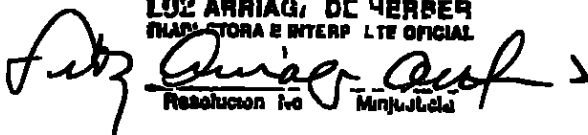
29 Empleo de por lo menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenil de la fórmula general I según reivindicación 1, en forma de su base y/o una sal de un ácido fisiológicamente compatible para preparar un medicamento para el tratamiento de la tos

30 Empleo de por lo menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenil de la fórmula general I según reivindicación 1, en forma de su base y/o una sal de un ácido fisiológicamente compatible para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades síquicas

31 Empleo de por lo menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenil de la fórmula general I según reivindicación 1, en forma de su base y/o una sal de un ácido fisiológicamente compatible para preparar 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, 8 de agosto 2000


LUZ ARRIAGA DE HERBER
SECRETORA E INTERP. LITE OFICIAL
Resolución 140 Minjusticia

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen 199 37 537 2

Anmeldetag 09 August 1999

Anmelder/Inhaber Grunenthal GmbH
Aachen/DE

Bezeichnung Substituierte 2 Dialkylaminoalkylbiphenyl Derivate

IPC C 07 C 211/29

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung**

München den 08 Juni 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wehner

229
126

Substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate

Die Erfindung betrifft substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate
Verfahren zu deren Herstellung Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen
sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln

Die Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände hat in der
Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut
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.

Klassische Opiode wie z. B. Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster
Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten
Nebenwirkungen z. B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation,
Sucht, Abhängigkeit und Toleranzentwicklung limitiert. Sie können daher nur
unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen wie z. B. speziellen
Verordnungsvorschriften über einen längeren Zeitraum oder in höheren
Dosierungen gegeben werden (Goodman, Gilman: The Pharmacological Basis
of Therapeutics, Pergamon Press, New York, 1990). Außerdem zeigen sie bei
einigen Schmerzzuständen, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen,
eine geringere Wirksamkeit.

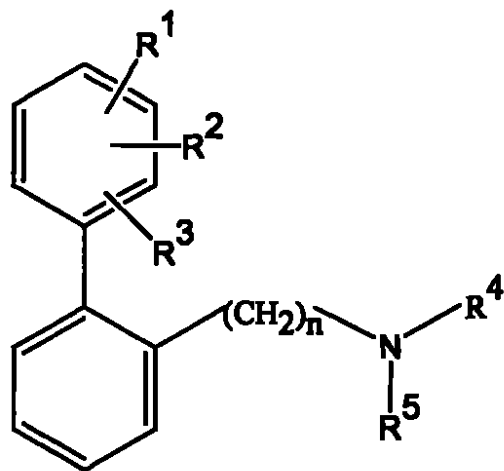
Eine der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe besteht in dem zur Verfügung
stellen von analgetisch wirksamen Substanzen, die sich zur Schmerztherapie
eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen möglichst wenig
Nebenwirkungen der Opioid-Analgetika wie z. B. Übelkeit, Erbrechen,
Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation aufweisen. Weitere Aufgaben

130
127

bestanden dann Wirkstoffe zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen Depressionen Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch Gastritis Diarrhoe Harninkontinenz cardiovascularen Erkrankungen Atemwegserkrankungen Husten seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie zur Verfügung zu stellen

Erfindungsgemäß wird dies durch das zur Verfügung stellen von neuen substituierten 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Dervaten erreicht die sich zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen Depressionen Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch Gastritis Diarrhoe Harninkontinenz cardiovascularen Erkrankungen Atemwegserkrankungen Husten seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie eignen und die außerdem eine ausgeprägte analgetische Wirkung aufweisen

Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Dervate der allgemeinen Formel I



I

131
178

worin

$n = 1$ oder 2 ist

die Reste R^1 R^2 R^3 gleich oder verschieden für H F Cl Br CN NO₂ CHO SO₂CH₃ SO₂CF₃ OR⁶ NR⁶R⁷ einen C₁₋₆-Alkyl- vorzugsweise einen C₁₋₃-Alkyl- einen Aryl- einen Acetyl einen Acetamidyl- einen Benzoyl- oder für einen über eine C₁₋₆-Alkylen-Gruppe gebundenen vorzugsweise für einen über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen

oder R^1 und R^2 zusammen jeweils die Gruppe OCH₂O OCH₂CH₂O CH=CHO CH=C(CH₃)O oder CH=CHNH bedeuten

die Reste R^4 R^5 gleich oder verschieden für H oder für einen C₁₋₆-Alkyl- vorzugsweise für einen C₁₋₃-Alkyl-Rest stehen

die Reste R^6 R^7 gleich oder verschieden für H einen C₁₋₆-Alkyl- vorzugsweise einen C₁₋₃-Alkyl- einen Aryl- oder für einen über eine C₁₋₆-Alkylen-Gruppe gebundenen vorzugsweise für einen über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen

in Form ihrer Basen und/oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren wobei die Verbindungen

2-Dimethylaminomethylbiphenyl-2-carbaldehyd

Biphenyl-2-ylmethyl-dimethylamin

2-Dimethylaminomethylbiphenyl-2-ol sowie das entsprechende Hydrochlorid

(2,3-Dimethoxybiphenyl-2-ylmethyl)-dimethylamin sowie das entsprechende Hydrochlorid und das entsprechende Hydrobromid,

(4 -Methylbiphenyl-2-ylmethyl)-dimethylamin

(2 -Methylbiphenyl-2-ylmethyl)-dimethylamin

4-Chlor-2 -dimethylaminomethylbiphenyl-2-carbonitril

(2 -Dimethylaminomethylbiphenyl-2-yl)methanol

2 -Dimethylaminomethylbiphenyl-2 3-diol sowie das entsprechende Hydrobromid

[2-(3 4 -Dimethoxybiphenyl-2 yl)ethyl)]-dimethylamin sowie das entsprechende Hydrochlorid

[2-(2 3 -Dimethoxy-6 -methylbiphenyl-2-yl)ethyl)]-dimethylamin sowie das entsprechende Hydrobromid

und

Biphenyl-2-ylethyldimethylamin

ausgenommen sind

Unter Alkyl-Resten werden auch mindestens einfach vorzugsweise mit Halogen und/oder einer Hydroxy-Gruppe besonders bevorzugt mit Fluor und/oder einer Hydroxygruppe 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, CHF_2 , CF_3 oder CH_2OH .

Unter einem Aryl-Rest werden auch mindestens einfach mit einem OH- einem Halogen- vorzugsweise F- und/oder Cl- einem CF₃- einem C₁₋₆-Alkyl- einem 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.

Besonders bevorzugt sind folgende substituierte 2-Dimethylaminoalkyl-biphenyl-Derivate



(3 -Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(4 -Chlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

2 -Dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol und das entsprechende Hydrochlorid

(2 -Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid



(3 -Chlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(2 -Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3 -Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(4 -Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3 -Chlor-4 -fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3 -Methoxybiphenyl-2-ylethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

Dimethyl-[2-(2-methylbenzofuran-4-yl)benzyl]amin und das entsprechende Hydrochlorid



2 -Dimethylaminomethylbiphenyl-2-carbaldehyd und das entsprechende Hydrochlorid

(3 -Difluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

2 -Dimethylaminomethylbiphenyl-3-carbaldehyd und das entsprechende Hydrochlorid

Biphenyl-2-ylmethyldimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid



(3 4 -Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3 5 -Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

Dimethyl-(4 -nitro-3 -trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)-amin und das entsprechende Hydrochlorid

(3 4 -Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(4 -Fluor-3 -trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethyl-amin und das entsprechende Hydrochlond

(4 -Chlor-3 -methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

N (2 -Dimethylaminomethyl-3-trifluormethoxybiphenyl-4-yl)acetamid und das entsprechende Hydrochlorid

(3 -Isopropoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende und das entsprechende Hydrochlond

2 -(2 Dimethylaminoethyl)biphenyl 3-ol und das entsprechende Hydrochlond

4-Chlor-2 -dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol und das entsprechende Hydrochlorid

[2-(1*H*-Indol-5-yl)benzyl]dimethylamin und das entsprechende Hydrochlond

(4 -Methansulfonylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlond

(2 4 -Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlond

(2 3 -Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlond

(2 5 -Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylbenzyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

1-[2-(2-Dimethylaminoethyl)biphenyl-3-yl]ethanon und das entsprechende Hydrochlorid

[2-(3,4-Dimethoxybiphenyl-2-ylethyl)]dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

[2-(3-Isopropoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

[2-(4-Chlor-3-methoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

4-Chlor-2'-(2-dimethylaminoethyl)biphenyl-3-ol und das entsprechende Hydrochlorid

Dimethyl-(3'-nitrobiphenyl-2-ylmethyl)amin und das entsprechende Hydrochlorid

4-Amino-2'-dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol und das entsprechende Dihydrochlorid

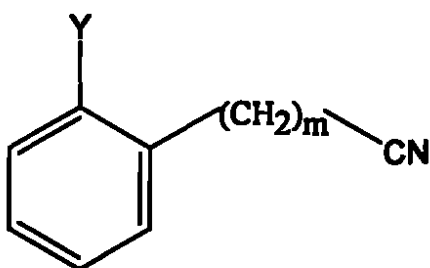
(3',5'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(2',5'-Dimethoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

2'-Dimethylaminomethyl-5-trifluomethoxybiphenyl-2-ylamin und das entsprechende Dihydrochlorid

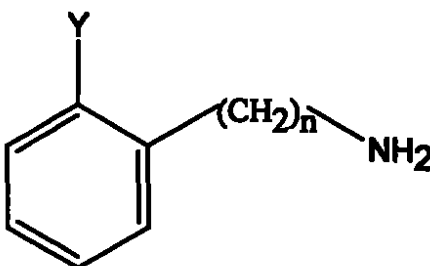
N-(2-Dimethylaminomethyl-5-trifluoromethoxybiphenyl-2-yl)acetamid und das entsprechende Hydrochlorid

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivaten der allgemeinen Formel I welche dadurch gekennzeichnet sind daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel II worin Y = Cl Br oder I und m = 0 oder 1 bedeuten



II

in Lösung mit einem Reduktionsmittel vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid und/oder Diisobutylaluminiumhydrid zu Verbindungen der allgemeinen Formel III worin n = 1 oder 2 bedeutet reduziert

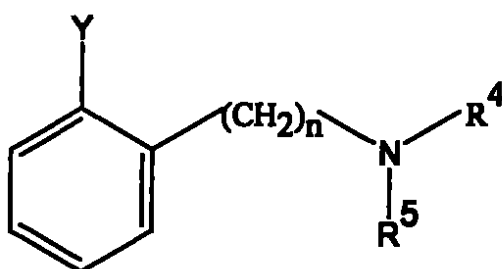


III

und diese nach üblichen Methoden reinigt und isoliert

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III werden in Gegenwart eines Reduktionsmittels vorzugsweise Ameisensäure und/oder Natriumborhydrid

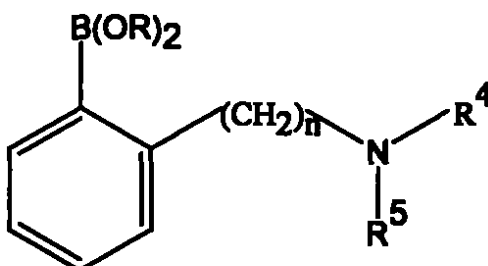
mit aliphatischen C₁₋₆-Aldehyden zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV umgesetzt



IV

wonn R⁴ und R⁵ die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben und nach den üblichen Methoden gereinigt und isoliert

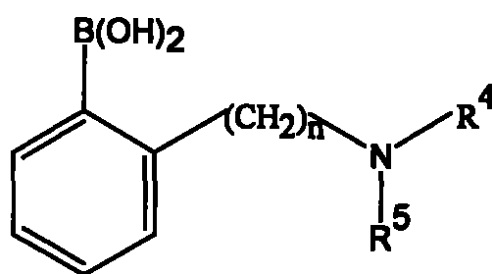
Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV werden durch Halogen-Metallaustausch vorzugsweise mit Magnesium und/oder Butyllithium und anschließender Reaktion mit einem Borsäureester vorzugsweise einem Trialkylborat besonders bevorzugt mit einem Trimethylborat bei Temperaturen ≤ -65 °C zu Verbindungen der allgemeinen Formel V wonn R einen C₁₋₆-Alkyl-Rest bedeutet umgesetzt



V

und nach üblichen Methoden isoliert und gereinigt

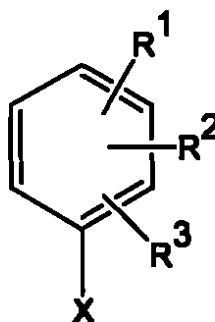
Die Verbindungen der allgemeinen Formel V können mit wäßrigen Säuren vorzugsweise Salzsäure zu Verbindungen der allgemeinen Formel VI umgesetzt



VI

und nach den üblichen Methoden gereinigt und isoliert werden

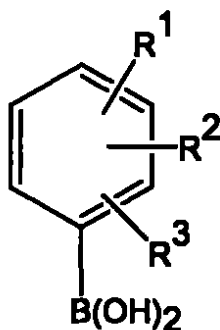
Die Verbindungen der allgemeinen Formel V oder VI werden in einer Übergangsmetall-katalysierten Reaktion vorzugsweise in einer durch Palladium(0)-Verbindungen oder durch Palladium(II)-Salze besonders bevorzugt durch Tetrakis(triphenylphosphin)palladium Bis(dibenzylidenacetone)palladium elementares Palladium auf Aktivkohle Palladium(II)chlorid und/oder Palladium(II)acetat katalysierten Reaktion in einem aliphatischen Ether vorzugsweise 1,4-Dioxan und Tetrahydrofuran oder einem Kohlenwasserstoff vorzugsweise Toluol oder Hexan einem Alkohol vorzugsweise Ethanol oder Isopropanol einem chlorierten Kohlenwasserstoff vorzugsweise Chloroform oder Dichlormethan in Wasser oder Gemischen aus diesen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150 °C mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII



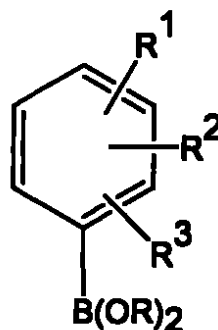
VII

wonn $X = \text{Cl} \text{ Br } \text{I}$ oder $\text{OSO}_2\text{CpF}(2p+1)$ bedeutet und die Reste R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt und nach den üblichen Methoden gereinigt und isoliert

Alternativ dazu werden die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII oder IX



VIII



IX

wonn R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben in einer Übergangsmetall-katalysierten Reaktion vorzugsweise in einer durch Palladium(0)-Verbindungen oder durch Palladium(II)-Salze besonders bevorzugt durch Tetrakis(triphenylphosphin)palladium

Bis(dibenzylidenacetone)palladium elementares Palladium auf Aktivkohle Palladium(II)chlorid und/oder Palladium(II)acetat katalysierten Reaktion in einem aliphatischen Ether vorzugsweise 1,4-Dioxan und Tetrahydrofuran oder einem Kohlenwasserstoff vorzugsweise Toluol oder Hexan einem Alkohol vorzugsweise Ethanol oder Isopropanol einem chlorierten Kohlenwasserstoff vorzugsweise Chloroform oder Dichlormethan in Wasser oder Gemischen aus diesen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150 °C mit Verbindungen der allgemeinen Formel III oder IV zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt und nach den üblichen Methoden gereinigt und isoliert

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich mit physiologisch vertraglichen Säuren beispielsweise Salzsäure Bromwasserstoffsäure Schwefelsäure Methansulfonsäure Ameisensäure Essigsäure Oxalsäure Bernsteinsäure Weinsäure Mandelsäure Fumarsäure Milchsäure Zitronensäure Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure in der an sich bekannten Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel beispielsweise Diethylether Diisopropylether Essigsäurealkylester Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorsilan in wässriger Lösung.

Die erfindungsgemäßen substituierten 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate 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-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivat der allgemeinen Formel I in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säure und gegebenenfalls weitere Wirk- und Hilfsstoffe enthalten.

Vorzugsweise werden die Arzneimittel zur Behandlung/Bekämpfung bei/von Schmerzen, inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Häminkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie eingesetzt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von wenigstens einem substituierten 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivat der allgemeinen Formel I in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Bekämpfung bei/von Schmerzen, inflammatorischen und

allergischen Reaktionen Depressionen Drogen- und Alkoholmißbrauch
Gastritis Diarrhoe Harninkontinenz kardiovaskulären Erkrankungen
Atemwegserkrankungen Husten seelischen Erkrankungen und/oder
Epilepsie

/

Zur Zubereitung entsprechender pharmazeutischer Formulierungen werden neben mindestens einem substituierten 2-Dimethylaminoalkylbiphenyl-Derivat 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 intravenos intraperitoneal intradermal intramuskular 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 geloster 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 5 bis 500 mg/kg wenigstens eines 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I appliziert

Beispiele

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung schranken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert

Alle Temperaturen sind unkorrigiert

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 dunnschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten Kieselgel 60 F 254 der Firma E Merck Darmstadt durchgeführt

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

Vol % bedeutet Volumenprozent und m% bedeutet Massenprozent

Beispiel 1

(3-Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1 Stufe

3-Methoxybenzolboronsäure

41,3 g (220 mmol) 3-Bromanisol wurden in 880 ml Tetrahydrofuran gelöst und in einem Kaltebad (Ethanol/Trockeneis) auf -70°C gekühlt. 160 ml (250 mmol) Butyllithiumlösung (1,6 M in Hexan) wurden unter Stickstoff so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60°C stieg. Nach 1,5 Stunden Rühren bei -70°C wurden 75 ml (660 mmol) Trimethylborat ebenfalls so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60°C stieg. Nach einer weiteren Stunde Rühren in der Kälte wurde innerhalb von zwei Stunden auf 25°C erwärmt. 720 ml Salzsäure (1 M) zugegeben und 15 Stunden bei 25°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz dreimal mit je 300 ml Ether extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit je 100 ml Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500-10 mbar) eingeengt. Auf diese Weise wurden 30,8 g 3-Methoxybenzolboronsäure (92,1 % der Theorie) erhalten.

2 Stufe

(2-Brombenzyl)dimethylamin

25,1 g (113 mmol) 2-Brombenzylamin-Hydrochlorid wurden in 26 ml (678 mmol) Ameisensäure und 52 ml (678 mmol) Formaldehydlösung (36 m% in Wasser) gelöst und unter Rühren für 6 Stunden auf 95°C erhitzt.

Anschließend wurde die Lösung im Eisbad auf 0°C gekühlt und 90 g kalte Kaliumhydroxidlösung (50 m%) zugegeben. Es wurde bei 25°C dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit etwas Aktivkohle versetzt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert.

145
142

und am Rotationsverdampfer (500-10 mbar) eingeeengt. Auf diese Weise wurden 22,2 g (2-Brombenzyl)dimethylamin (91,9 % der Theorie) erhalten.

3. Stufe

(3-Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,13 g (7,43 mmol) 3-Methoxybenzylboronsäure, 1,67 g (7,78 mmol) (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2,62 g (24,7 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 50 ml Toluol, 20 ml Wasser und 10 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 175 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und unter Rühren für 16 Stunden auf 110 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurden 75 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 75 ml einer Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500-10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,12 g Rohbase (118 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:1 (V/V) ergab 0,61 g Base, die in 60 ml 2-Butanon gelöst und nacheinander mit 25 µl (1,39 mmol) Wasser und 350 µl (2,78 mmol) Chlormethylsilan versetzt wurde. Der Ansatz wurde 15 Stunden bei 25 °C aufbewahrt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit kleinen Portionen Ether gewaschen und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 0,56 g (27,2 % der Theorie) (3-Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 144 °C erhalten.

Beispiel 2

(4-Chlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

0,88 g (5,65 mmol) 4-Chlorbenzylboronsäure, 1,27 g (5,93 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamins und 2,00 g (18,8 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 39 ml Toluol, 16

ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 133 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 65 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 65 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am

Rotationsverdampfer (500-10 mbar) eingedunstet. Es wurden 1,30 g Rohbase (93,8 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V/V) ergab 0,61 g Base, die zur weiteren Reinigung per HPLC aufgetrennt wurden. Trennbedingungen: Fließmittel Acetonitril-Wasser (80:20 (V/V) + 0,5 Vol.-% Isopropylamin), Fluß 10 ml/min, Wellenlänge 254 nm, Säule Eurogel PRP 100 (Hersteller Knauer, 250 x 16 mm mit Vorsäule). Es wurden 0,31 g Rohbase erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,33 g (20,7 % der Theorie) (4-Chlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 232 °C erhalten wurden.

Beispiel 3

2-Dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol-Hydrochlorid

0,70 g (2,52 mmol) des nach Beispiel 1 (3. Stufe) hergestellten (3-Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid wurden in 10 ml Wasser gelöst, die Base mit 10 ml Wasser und 2 ml Natronlauge (32 m%) freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingedunstet. 0,59 g (2,44 mmol) dieser Base wurden mit 55 ml Bromwasserstoffsäure (48 m% in Wasser) für zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 145 °C).

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz in 600 ml Natriumhydrogencarbonatlösung (1 M) gegossen (pH 7-8), dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester

147
148

extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,61 g Rohbase (109 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether ergab 0,51 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,51 g (79,7 % der Theorie) 2-Dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 180 °C erhalten wurden.

Beispiel 4

(2-Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin Hydrochlorid

1,00 g (6,58 mmol) 2-Methoxybenzoboronsäure, 1,48 g (6,91 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamins und 2,32 g (21,9 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 45 ml Toluol, 18 ml Wasser und 9 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 160 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 75 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 75 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,62 g Rohbase (102 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:2 (V/V) ergab 0,64 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,31 g (17,1 % der Theorie) (2-Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 163 °C erhalten wurden.

148
145

Beispiel 5

(3 -Chlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1 00 g (6 39 mmol) 3-Chlorbenzylboronsäure 1 44 g (6 71 mmol) des nach Beispiel 1 (2 Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2 26 g (21 3 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 44 ml Toluol 17 ml Wasser und 9 ml Ethanol gelöst Unter Stickstoff wurden 160 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C)

Zur Aufarbeitung wurden 75 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 75 ml Kaliumhydroxidlösung (0 5 M) extrahiert Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt Es wurden 1 49 g Rohbase (94 7 % der Theorie) erhalten die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden Die Elution mit Ether/n-Hexan 1 1 (V V) ergab 0 62 g Base aus der nach Beispiel 1 (3 Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde Hieraus wurde mit 10 ml Wasser und 2 ml Natriumhydroxidlösung (32 m%) die Base freigesetzt dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt Die erhaltene Rohbase wurde per HPLC gereinigt Trennbedingungen Fließmittel Acetonitril - Wasser (80 20 (V/V) + 0,5 Vol -% Isopropylamin) Fluß 10 ml/min Wellenlänge 254 nm Säule Eurogel PRP 100 (Hersteller Knauer 250 x 16 mm mit Vorsäule) Es wurden 0 32 g Rohbase erhalten aus der nach Beispiel 1 (3 Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2 Butanon 0 29 g (16 3 % der Theorie) (3 -Chlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 169 °C erhalten wurden

Beispiel 6

149
106

(2-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1 02 g (7 27 mmol) 2-Fluorbenzolboronsäure 1 63 g (7 63 mmol) des nach Beispiel 1 (2 Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2 57 g (24 2 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 50 ml Toluol 20 ml Wasser und 10 ml Ethanol gelöst Unter Stickstoff wurden 172 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C)

Zur Aufarbeitung wurden 80 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 80 ml Kaliumhydroxidlösung (0 5 M) extrahiert Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und am

Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt Es wurden 1 73 g Rohbase (104 % der Theorie) erhalten die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden Die Elution mit Ether/n-Hexan 1 3 (V V) ergab 0 13 g Base aus der nach Beispiel 1 (3 Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0 10 g (4 7 % der Theorie) (2-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 184 °C erhalten wurden

Beispiel 7

(3-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1 03 g (7 39 mmol) 3-Fluorbenzolboronsäure 1 05 g (4 93 mmol) des nach Beispiel 1 (2 Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2 61 g (24 6 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 50 ml Toluol 20 ml Wasser und 10 ml Ethanol gelöst Unter Stickstoff wurden 175 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C)

Zur Aufarbeitung wurden 80 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 80 ml Kaliumhydroxidlösung (0 5 M) extrahiert Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert die vereinigten organischen Phasen über

150
147

wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,38 g Rohbase (122 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V/V) ergab 0,57 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,53 g (41,9 % der Theorie) (3-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 183 °C erhalten wurden.

Beispiel 8

(4-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,00 g (7,15 mmol) 4-Fluorbenzylboronsäure, 1,02 g (4,76 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2,52 g (23,8 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 50 ml Toluol, 20 ml Wasser und 10 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 170 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 80 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 80 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am

Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,21 g Rohbase (111 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V/V) ergab 0,56 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,56 g (44,0 % der Theorie) (4-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 222 °C erhalten wurden.

Beispiel 9

(3'-Chlor-4-fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1 12 g (6 41 mmol) 3-Chlor-4-fluorbenzylboronsäure 1 44 g (6 73 mmol) des nach Beispiel 1 (2 Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2 26 g (21 4 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 44 ml Toluol 18 ml Wasser und 9 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 151 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 70 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 70 ml Kaliumhydroxidlösung (0 5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am

Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1 66 g Rohbase (98 2 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:1 (V/V) ergab 0 66 g Base, die per HPLC gereinigt wurde. Trennbedingungen: Fließmittel Acetonitril - Wasser (80:20 (V/V) + 0 5 Vol.-% Isopropylamin), Fluß 10 ml/min, Wellenlänge 254 nm, Säule Eurogel PRP 100 (Hersteller Knauer, 250 x 4 6 mm mit Vorsäule). Es wurden 0 37 g Rohbase erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3 Stufe) mit Chlormethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0 34 g (17,6 % der Theorie) (3-Chlor-4-fluor-biphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 205 °C erhalten wurden.

Beispiel 10

(3-Methoxybiphenyl-2-ylethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1 Stufe

2-(2-Brom-phenyl)-ethylamin

10 0 g (51 0 mmol) 2-Bromphenylacetonitril wurden in 80 ml Ether gelöst und zu 5 81 g (153 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 230 ml Ether getropft. Es wurde unter Rühren für drei Stunden zum Rückfluß erhitzt und nach Abkühlung unter kraftigem Rühren langsam 80 ml Kaliumhydroxidlösung (10 m%) zugetropft.

Nach Rühren über Nacht wurde der Überstand abdekantiert der Rückstand zweimal mit je 100 ml Ether nachgewaschen die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und am Rotationsverdampfer (500 – 10 mbar) eingeeengt Auf diese Weise wurden 9 48 g 2-(2-Brom-phenyl)-ethylamin (93 % der Theorie) erhalten

2 Stufe

[2-(2-Bromphenyl)ethyl]dimethylamin

9 42 g (47 3 mmol) 2-(2-Bromphenyl)ethylamin wurden in 18 ml (473 mmol) Ameisensäure und 36 ml (473 mmol) Formaldehydlösung (36 m% in Wasser) gelöst und unter Rühren bei Rückfluß für 6 Stunden auf 95 °C erhitzt Anschließend wurde die Lösung im Eisbad auf 0 °C gekühlt und 61 g kalte Kaliumhydroxidlösung (50 m%) zugegeben Es wurde bei 25°C dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert die organischen Phasen vereinigt mit etwas Aktivkohle versetzt über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt Auf diese Weise wurden 11 3 g leicht verunreinigtes [2-(2-Bromphenyl)ethyl]dimethylamin (105 % der Theorie) erhalten

3 Stufe

(3 -Methoxybiphenyl-2-ylethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

2 0 g (13 2 mmol) der nach Beispiel 1 (1 Stufe) hergestellten 3-Methoxybenzylboronsäure 3 15 g (13 8 mmol) [2-(2-Bromphenyl)ethyl]dimethylamin aus Stufe 1 und 4 66 g (43 8 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 90 ml Toluol 36 ml Wasser und 18 ml Ethanol gelöst Unter Stickstoff wurden 312 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C) Zur Aufarbeitung wurden 150 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 150 ml Kaliumhydroxidlösung (0 5 M) extrahiert Die vereinigten wässrigen Lösungen

wurden mit 50 ml Ether reextrahiert die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt Es wurden 3 52 g Rohbase (104 % der Theorie) erhalten die auf eine 4 5 x 33 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden Die Elution mit Ether/n-Hexan 1 1 (V V) ergab 2 24 g Base die per HPLC gereinigt wurde Trennbedingungen Fließmittel Acetonitril - Wasser (70 30 (V/V) + 0 05 Vol -% Isopropylamin) Fluß 10 ml/min Wellenlänge 254 nm Säule Eurogel PRP 100 (Hersteller Knauer 250 x 18 mm mit Vorsäule) Es wurden 0 96 g Rohbase erhalten aus der nach Beispiel 1 (3 Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0 65 g (3 - Methoxybiphenyl-2-ylethyl)dimethylamin-Hydrochlorid (17 3 % der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 143 °C erhalten wurden

Beispiel 11

Dimethyl-[2-(2-methylbenzofuran-4-yl)benzyl]amin-Hydrochlorid

1 Stufe

2-(Dimethylaminomethyl)benzoboronsäure

23 3 g (109 mmol) des in Beispiel 1 (2 Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin wurden in 400 ml Tetrahydrofuran gelöst und im Kaltebad (Ethanol/Trockeneis) auf -70°C gekühlt 78 ml (125 mmol) Butyllithiumlösung (1 6 M in Hexan) wurden unter Stickstoff so zugetropft daß die Temperatur nicht über - 65 °C stieg Nach 1 5 Stunden Rühren bei -70°C wurden 37 ml Trimethylborat so zugetropft daß die Temperatur nicht über -60 °C stieg Nach einer weiteren Stunde Rühren in der Kälte wurde innerhalb von zwei Stunden auf 25°C erwärmt 350 ml Salzsäure (1 M) zugegeben und 15 Stunden bei 25°C gerührt

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit 10 ml Natriumhydroxidlösung (32 m%) neutralisiert mit 3 5 g Natriumcarbonat alkalisch gestellt (pH ca 9) dreimal mit je 150 ml Ether extrahiert die organischen Phasen vereinigt über

wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Auf diese Weise wurden 9,29 g 2-(Dimethylaminomethyl)benzoboronsäure (47,7 % der Theorie) erhalten.

2. Stufe

Dimethyl-[2-(2-methylbenzofuran-4-yl)benzyl]amin-Hydrochlorid

1,00 g (5,59 mmol) 2-(Dimethylaminomethyl)benzoboronsäure aus Stufe 1

1,24 g (5,86 mmol) 4-Brom-2-methylbenzofuran und 1,97 g (18,6 mmol)

Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 38 ml Toluol, 15 ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 132 mg

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 75 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 75 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am

Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,75 g Rohbase (124 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit

Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V/V) ergab

0,78 g Base aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser

in 2-Butanon 0,64 g (39,5 % der Theorie) Dimethyl-[2-(2-methylbenzofuran-4-yl)benzyl]amin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 217 °C erhalten

wurden.

Beispiel 12

2-Dimethylaminomethylbiphenyl-2-carbaldehyd-Hydrochlorid

1,20 g (7,97 mmol) 2-Formylbenzoboronsäure, 1,63 g (7,59 mmol) des nach

Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2,68 g

(25,3 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 52 ml Toluol, 21 ml Wasser und 10 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 180 mg

455
152

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C)

Zur Aufarbeitung wurden 85 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 85 ml Kaliumhydroxidlösung (0.5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am

Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1.87 g Rohbase (98.2 % der Theorie) erhalten. Die Base wurde in 50 ml Ether gelöst, dreimal mit je 25 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 15 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 11). Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1.28 g Rohbase (70.3 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:1 (V/V) ergab 0.42 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0.43 g (20.5 % der Theorie) 2-Dimethylaminomethylbiphenyl-2-carbaldehyd-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 230 °C erhalten wurden.

Beispiel 13

(3-Difluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

0.98 g (5.46 mmol) des nach Beispiel 11 (1. Stufe) hergestellten 2-(Dimethylaminomethyl)benzolboronsäure, 1.19 g (5.73 mmol) 1-Brom-3-difluormethylbenzol und 1.93 g (18.2 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 37 ml Toluol, 15 ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 130 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 60 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 60 ml Kaliumhydroxidlösung (0.5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über

136
153

wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,46 g Rohbase (103 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V/V) ergab 0,79 g Base aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,67 g (40,9 % der Theorie) (3-Difluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 147 °C erhalten wurden.

Beispiel 14

2-Dimethylaminomethylbiphenyl-3-carbaldehyd-Hydrochlorid

1,03 g (6,89 mmol) 3-Formylbenzylboronsäure, 1,40 g (6,56 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2,32 g (21,8 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 45 ml Toluol, 18 ml Wasser und 9 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 156 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 75 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 75 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,66 g Rohbase (100 % der Theorie) erhalten. Die Base wurde in 50 ml Ether gelöst, dreimal mit je 25 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 15 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 11). Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,08 g Rohbase (68,7 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V/V) ergab 0,40 g Base aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser

in 2-Butanon 0.31 g (17.3 % der Theorie) 2-Dimethylaminomethylbiphenyl-3-carbaldehyd-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 185 °C erhalten wurden

Beispiel 15

Biphenyl-2-ylmethyldimethylamin-Hydrochlorid

1.01 g (8.30 mmol) Benzolboronsäure 1.69 g (7.90 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2.79 g (26.3 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 54 ml Toluol 22 ml Wasser und 11 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 187 mg

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 90 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 90 ml Kaliumhydroxidlösung (0.5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am

Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1.64 g Rohbase (93.3 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V/V) ergab 0.26 g Base aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0.28 g (14.2 % der Theorie) Biphenyl-2-ylmethyldimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 189 °C erhalten wurden.

Beispiel 16

(3,4-Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

150
155

1 01 g (5 29 mmol) 3 4-Dichlorbenzolboronsäure 1 19 g (5 56 mmol) des nach Beispiel 1 (2 Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 1 87 g (17 6 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 36 ml Toluol 15 ml Wasser und 7 ml Ethanol gelöst Unter Stickstoff wurden 125 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C)

Zur Aufarbeitung wurden 60 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 60 ml Kaliumhydroxidlösung (0 5 M) extrahiert Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und am

Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingengt Es wurden 1 43 g Rohbase (96 5 % der Theorie) erhalten die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden Die Elution mit Ether/n-Hexan 1 3 (V V) ergab 0 52 g Base die zur weiteren Reinigung per HPLC aufgetrennt wurde Trennbedingungen Fließmittel Acetonitril-Wasser (90 10 (V/V) + 0 05 Vol -% Isopropylamin) Fluß 10 ml/min Wellenlänge 254 nm Säule Eurogel PRP 100 (Hersteller Knauer 250 x 16 mm mit Vorsäule) Es wurden 0 20 g Rohbase erhalten aus der nach Beispiel 1 (3 Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0 19 g (11 4 % der Theorie) (3 4 -Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 219 °C erhalten wurden

Beispiel 17

(3 5 -Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

0 89 g (4 66 mmol) 3 5-Dichlorbenzolboronsäure 0 95 g (4 44 mmol) des nach Beispiel 1 (2 Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 1 57 g (14 8 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 30 ml Toluol 12 ml Wasser und 6 ml Ethanol gelöst Unter Stickstoff wurden 106 mg

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 18 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C)

Zur Aufarbeitung wurden 50 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 50 ml Kaliumhydroxidlösung (0.5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am

Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,25 g Rohbase (95.5 % der Theorie) erhalten. Die Base wurde in 50 ml Ether gelöst, dreimal mit je 25 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 15 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 11). Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0.46 g Rohbase (37.3 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V/V) ergab 0.23 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0.20 g (14.9 % der Theorie) (3',5'-Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 198 °C erhalten wurden.

Beispiel 18

Dimethyl-(4-nitro-3-trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)amin-Hydrochlorid

1. Stufe

Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzylboronat

20.2 g (94.2 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin wurden in 350 ml Tetrahydrofuran gelöst und im Kaltebad (Isopropanol/Trockeneis) auf -70 °C gekühlt. 68 ml (108 mmol) Butyllithiumlösung (1.6 M in Hexan) wurden unter Stickstoff so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60 °C stieg. Nach zwei Stunden Röhren bei -70 °C

wurden 32 ml (282 mmol) Trimethylborat ebenfalls so zugetropft daß die Temperatur nicht über -60 °C stieg. Es wurde innerhalb von 15 Stunden auf 25°C erwärmt und die Lösung am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingedunstet. Der Rückstand wurde in 200 ml n-Hexan aufgenommen, eine Stunde gerührt, über eine Schutzgasfritte unter Stickstoff abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingedunstet. Auf diese Weise wurden 12,0 g Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzylboronat (61,5 % der Theorie) erhalten.

2. Stufe

Dimethyl-(4-nitro-3-trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)amin-Hydrochlorid

1,84 g (8,89 mmol) des nach Stufe 1 hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzylboronat, 1,20 g (4,44 mmol) 5-Brom-2-nitrobenzotrifluorid und 1,57 g (14,8 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 30 ml Toluol, 12 ml Wasser und 6 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 105 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 45 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 45 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 17 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 10 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingedunstet. Es wurden 1,29 g Rohbase (89,4 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:10 (V/V) ergab 1,05 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,02 g (86,1 % der Theorie) Dimethyl-(4-nitro-3-trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)amin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt oberhalb von 240 °C erhalten wurden.

Beispiel 19

(3,4-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1.01 g (4.87 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzylboronat, 1.88 g (9.75 mmol) 3,4-Difluorbrombenzol und 1.72 g (16.2 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 33 ml Toluol, 13 ml Wasser und 7 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 116 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C). Zur Aufarbeitung wurden 55 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 55 ml Kaliumhydroxidlösung (0.5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 22 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 13 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingedunstet. Es wurden 0.67 g Rohbase (55.3 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:10 (V/V) ergab 0.47 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0.52 g (37.6 % der Theorie) (3,4-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 222 °C erhalten wurden.

Beispiel 20

(4-Fluor-3-trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1.02 g (4.91 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzylboronat, 2.38 g (9.81 mmol) 5-Brom-2-fluorbenzotrifluorid und 1.73 g (16.3 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 34 ml Toluol, 14 ml Wasser und 7 ml Ethanol gelöst. Unter

Stickstoff wurden 117 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C)

Zur Aufarbeitung wurden 55 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 55 ml Kaliumhydroxidlösung (0.5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 22 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert. Die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 13 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingedunstet. Es wurden 0.55 g Rohbase (37.5 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:10 (V/V) ergab 0.39 g Base aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0.37 g (22.8 % der Theorie) (4-Fluor-3-trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 180 °C erhalten wurden.

Beispiel 21

(4-Chlor-3-methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1.52 g (4.87 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzylboronat, 1.08 g (4.88 mmol) 5-Brom-2-chlormethoxybenzol und 1.72 g (16.3 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 33 ml Toluol, 13 ml Wasser und 7 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 116 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 55 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 55 ml Kaliumhydroxidlösung (0.5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 22 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert. Die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 13 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat

763
160

getrocknet filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,26 g Rohbase (93,3 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:20 (V/V) ergab 0,44 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,46 g (29,9 % der Theorie) (4-Chlor-3-methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 218 °C erhalten wurden.

Beispiel 22

N-(2-Dimethylaminomethyl-3-trifluormethoxybiphenyl-4-yl)acetamid-Hydrochlorid

1,55 g (7,48 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzylboronat, 1,49 g (4,99 mmol) 4-Brom-2-(trifluormethoxy)acetanilid und 1,76 g (16,6 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 34 ml Toluol, 14 ml Wasser und 7 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 118 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C). Zur Aufarbeitung wurden 55 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 55 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 22 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 13 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,72 g Rohbase (97,6 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:10 (V/V) ergab 0,91 g Base. Aus 0,40 g dieser Base wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,39 g (45,5 % der Theorie) *N*-(2-Dimethylaminomethyl-3-trifluormethoxybiphenyl-4-yl)acetamid-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 182 °C erhalten.

Beispiel 23

(3-Isopropoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1 51 g (7 31 mmol) des nach Beispiel 18 (1 Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzylboronat 1 05 g (4 87 mmol) 1-Brom-3-isopropoxybenzol und 1 72 g (16 2 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 33 ml Toluol 13 ml Wasser und 7 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 116 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 55 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 55 ml Kaliumhydroxidlösung (0 5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 22 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 13 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingedunstet. Es wurden 1 25 g Rohbase (94 8 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:20 (V/V) ergab 0 65 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3 Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0 36 g (24 0 % der Theorie) N-(2-Dimethylaminomethyl-3-trifluormethoxybiphenyl-4-yl)acetamid-Hydrochlorid erhalten wurden.

Beispiel 24

2-(2-Dimethylaminoethyl)biphenyl-3-ol-Hydrochlorid

0 89 g (3 49 mmol) der nach Beispiel 10 (2 Stufe) hergestellten Base von (3-Methoxybiphenyl-2-yl)ethyl)dimethylamin-Hydrochlorid (10) wurden mit 89 ml

Bromwasserstofflösung (48 m% in Wasser) für zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 145 °C)

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz in 1000 ml

Natriumhydrogencarbonatlösung (1 M) gegossen (pH 7-8) viermal mit je 100 ml Ether extrahiert die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt Es wurden 0 32 g Rohbase (38 5 % der Theorie) erhalten aus der nach Beispiel 1 (3 Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0 26 g (27 9 % der Theorie) 2 -(2-Dimethylaminoethyl)biphenyl-3-ol-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 161 °C erhalten wurden

Beispiel 25

4-Chlor-2 -dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol-Hydrochlorid

0 59 g (2 15 mmol) der nach Beispiel 21 hergestellten Base von (4'-Chlor-3 -methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin Hydrochlorid (21) wurden mit 60 ml Bromwasserstofflösung (48 m% in Wasser) für zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 145 °C)

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz in 140 ml Wasser gegossen und durch Zugabe von festem Natriumhydrogencarbonat auf einen pH-Wert von 7 - 8 gebracht dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt Es wurden 0 55 g Rohbase (98 1 % der Theorie) erhalten aus der nach Beispiel 1 (3 Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0 56 g (88 0 % der Theorie) 4-Chlor-2 -dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 194 °C erhalten wurden

Beispiel 26

[2-(1H-Indol-5-yl)benzyl]dimethylamin

4 77 g (23 0 mmol) des nach Beispiel 18 (1 Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat 3 01 g (15 4 mmol) 5-Bromindol und 5 42 g (51 1 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 105 ml Toluol 42 ml Wasser und 21 ml Ethanol gelöst Unter Stickstoff wurden 364 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C)

Zur Aufarbeitung wurden 100 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 100 ml Kaliumhydroxidlösung (0 5 M) gewaschen Die organische Lösung wurde dreimal mit je 45 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert die vereinigten sauren Phasen mit 20 ml Ether gewaschen und mit 25 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca 12) Es wurde dreimal mit je 45 ml Ether extrahiert die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt Es wurden 2 23 g Rohbase (58 1 % der Theorie) erhalten die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden Die Elution mit Ether/n-Hexan 1 1 (V V) ergab 0 33 g (37,6 % der Theorie) [2-(1H-Indol-5-yl)benzyl]dimethylamin (37 6 % der Theorie)

Beispiel 27

(4-Methansulfonylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1 59 g (7 69 mmol) des nach Beispiel 18 (1 Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat 1 21 g (5 13 mmol) 4-Bromphenylmethylsulfon und 1 81 g (17 1 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 35 ml Toluol 14 ml Wasser und 7 ml Ethanol gelöst Unter Stickstoff wurden 122 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C) Zur Aufarbeitung wurden 55 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 55 ml Kaliumhydroxidlösung (0 5 M) gewaschen Die organische Lösung wurde dreimal mit je 22 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert die vereinigten sauren

Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 13 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca 12) Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt Es wurden 0,67 g Rohbase (55,3 % der Theorie) erhalten die auf eine 3 x 15 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:1 (V/V) ergab 0,65 g Base aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,62 g (37,2 % der Theorie) (4-Methansulfonylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 173 °C erhalten wurden

Beispiel 28

(2,4-Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,69 g (8,17 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzylboronat 1,23 g (5,44 mmol) 2,4-Dichlorbenzylbromid und 1,92 g (18,1 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 37 ml Toluol 15 ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst Unter Stickstoff wurden 129 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C) Zur Aufarbeitung wurden 60 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 60 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen Die organische Lösung wurde dreimal mit je 24 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 14 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca 12) Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt Es wurden 0,62 g Rohbase (40,3 % der Theorie) erhalten die auf eine 3 x 15 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V/V) ergab 0,39 g Base aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,25 g (15,2 % der Theorie) (2,4-

160
165

Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 170 - 171 °C erhalten wurden

Beispiel 29

(2,3-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,97 g (9,53 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzylboronat, 1,23 g (6,35 mmol) 2,3-Difluorbenzylbromid und 2,24 g (21,2 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 43 ml Toluol, 17 ml Wasser und 9 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 151 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C). Zur Aufarbeitung wurden 70 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 70 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 27 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 16 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingedunstet. Es wurden 0,99 g Rohbase (63,2 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V/V) ergab 0,61 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,55 g (34,3 % der Theorie) (2,3-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 214 °C erhalten wurden.

Beispiel 30

(2,5-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1 86 g (8 98 mmol) des nach Beispiel 18 (1 Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat 1 16 g (5 99 mmol) 2 5-Difluorbenzolbromid und 2 11 g (19 9 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 41 ml Toluol 17 ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 142 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C). Zur Aufarbeitung wurden 65 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 65 ml Kaliumhydroxidlösung (0 5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 26 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 15 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0 66 g Rohbase (44 4 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V/V) ergab 0 40 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3 Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0 36 g (23 4 % der Theorie) (2 5-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 165 °C erhalten wurden.

Beispiel 31

(2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylbenzyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1 71 g (8 24 mmol) des nach Beispiel 18 (1 Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat 1 10 g (5 49 mmol) 4-Brom-1,2-(methylenedioxy)benzol und 1 94 g (18 3 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 38 ml Toluol 15 ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 130 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C). Zur Aufarbeitung wurden 55 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 55 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde

170
167

dreimal mit je 22 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 13 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca 12) Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt Es wurden 1 46 g Rohbase (104 % der Theorie) erhalten die auf eine 3 x 15 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:1 (V/V) ergab 1 17 g Base aus der nach Beispiel 1 (3 Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1 20 g (74 8 % der Theorie) (2-Benzo[1 3]dioxol-5-ylbenzyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 181 °C erhalten wurden

Beispiel 32

1-[2 -(2-Dimethylaminoethyl)biphenyl-3-yl]ethanon-Hydrochlorid

2 13 g (13 0 mmol) 3-Acetylbenzylboronsäure 1 98 g (8 68 mmol) des nach Beispiel 10 hergestellten [2-(2-Bromphenyl)ethyl]dimethylamin und 3 06 g (28 9 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 60 ml Toluol 23 ml Wasser und 12 ml Ethanol gelöst Unter Stickstoff wurden 206 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C)

Zur Aufarbeitung wurden 90 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 90 ml Kaliumhydroxidlösung (0 5 M) gewaschen Die organische Lösung wurde dreimal mit je 35 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert die vereinigten sauren Phasen mit 20 ml Ether gewaschen und mit 20 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca 12) Es wurde dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt Es wurden 2 08 g Rohbase (89 5 % der Theorie) erhalten aus der nach Beispiel 1 (3 Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1 57 g (59 6 % der

Theone) 1-[2-(2-Dimethylaminoethyl)biphenyl-3-yl]ethanon-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 141 °C erhalten wurden

Beispiel 33

[2-(3,4-Dimethoxybiphenyl-2-ylethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

2,22 g (12,2 mmol) 3,4-Dimethoxybenzylboronsäure, 1,86 g (8,14 mmol) des nach Beispiel 10 hergestellten [2-(2-Bromphenyl)ethyl]dimethylamin und 2,87 g (27,1 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 55 ml Toluol, 22 ml Wasser und 11 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 193 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 90 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 90 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 35 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert. Die vereinigten sauren Phasen mit 20 ml Ether gewaschen und mit 20 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 35 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,82 g Rohbase (78,0 % der Theorie) erhalten. Aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,02 g (76,8 % der Theorie) [2-(3,4-Dimethoxybiphenyl-2-ylethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 179 °C erhalten wurden.

Beispiel 34

[2-(3-Isopropoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin-Hydrochlorid

1. Stufe

Dimethyl-2-(2-dimethylaminoethyl)benzylboronat

19.0 g (83.2 mmol) des nach Beispiel 10 (2. Stufe) hergestellten [2-(2-Bromphenyl)ethyl]dimethylamin wurden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und im Kältebad (Isopropanol/Trockeneis) auf -70°C gekühlt. 60 ml (95.7 mmol) Butyllithiumlösung (1.6 M in Hexan) wurden unter Stickstoff so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60 °C stieg. Nach zwei Stunden Rühren bei -70°C wurden 28 ml (250 mmol) Trimethylborat ebenfalls so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60 °C stieg. Es wurde innerhalb von 15 Stunden auf 25°C erwärmt und die Lösung am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Der Rückstand wurde in 200 ml n-Hexan aufgenommen, eine Stunde gerührt, über eine Schutzgasfritte unter Stickstoff abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Auf diese Weise wurden 14.1 g Dimethyl-2-(2-dimethylaminoethyl)benzolboronat (76.5 % der Theorie) erhalten.

2. Stufe

[2-(3-Isopropoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin-Hydrochlorid

1.20 g (5.43 mmol) Dimethyl-2-(2-dimethylaminoethyl)benzolboronat aus Stufe 1, 1.75 g (8.14 mmol) 3-Bromisopropoxybenzol und 1.92 g (18.1 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 37 ml Toluol, 15 ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 129 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C). Zur Aufarbeitung wurden 60 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 60 ml Kaliumhydroxidlösung (0.5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 23 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 14 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1.32 g Rohbase (86.0 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1.11 g (83.9 % der

170

Theorie) [2-(3 -Isopropoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 164 °C erhalten wurden

Beispiel 35

[2-(4 -Chlor-3 -methoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin-Hydrochlorid

1 20 g (5 43 mmol) des nach Beispiel 34 (1 Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(2-dimethylaminoethyl)benzolboronat 1 80 g (8 14 mmol) 5-Brom-2-chloranisol und 1 92 g (18 1 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 37 ml Toluol 15 ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst Unter Stickstoff wurden 129 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C)

Zur Aufarbeitung wurden 60 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 60 ml Kaliumhydroxidlösung (0 5 M) gewaschen Die organische Lösung wurde dreimal mit je 23 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 14 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca 12) Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt Es wurden 1 43 g Rohbase (90 7 % der Theorie) erhalten aus der nach Beispiel 1 (3 Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1 34 g (75 6 % der Theorie) [2-(4 -Chlor-3 -methoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 227 °C erhalten wurden

Beispiel 36

4-Chlor-2 -(2-dimethylaminethyl)biphenyl-3-ol-Hydrochlorid

0 58 g (2 01 mmol) der Base des nach Beispiel 35 hergestellten [2-(4 -Chlor-3 -methoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin-Hydrochlorid wurden mit 58 ml

171

Bromwasserstofflösung (48 m% in Wasser) für zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 145 °C)

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz in 700 ml Natriumhydrogencarbonatlösung (1 M) gegossen (pH 7-8) dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,54 g Rohbase (98,0 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,51 g (93,5 % der Theorie) 4-Chlor-2-(2-dimethylaminethyl)biphenyl-3-ol-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 164 °C erhalten wurden.

Beispiel 37

Dimethyl-(3'-nitrobiphenyl-2-ylmethyl)amin-Hydrochlorid

1,04 g (6,20 mmol) 3-Nitrobenzylboronsäure, 1,21 g (5,64 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamins und 1,99 g (18,8 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 40 ml Toluol, 16 ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 134 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 65 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 65 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 25 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 15 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 714 mg Rohbase (49,3 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V/V) ergab 330 mg Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 262 mg (15,9 % der Theorie)

175
(72)

Dimethyl-(3 -nitrobiphenyl-2-ylmethyl)amin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 147 °C erhalten wurden

Beispiel 38

4-Amino-2'-dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol-Dihydrochlorid

240 g (617 mmol) der Base des nach Beispiel 22 hergestellten *N*-(2 - Dimethylaminomethyl-3-trifluormethoxybiphenyl-4-yl)acetamid-Hydrochlorid (22) wurden mit 110 ml Bromwasserstoffsäure (33 m% in Eisessig) für sechs Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 160 °C)

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz in 1000 ml Ether gegossen und der Überstand abdekantiert. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, dreimal mit je 20 ml Ether gewaschen, mit Natriumhydrogencarbonatlösung (1 M) auf pH 7-8 eingestellt, dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingedunstet. Es wurden 194 g Rohbase (130 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 30 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 2:1 (V/V) ergab neben 172 g weitgehend unveränderten Edukts 178 mg Rohbase aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 177 mg (75 % der Theorie) 4-Amino-2'-dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol-Dihydrochlorid erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 120 °C zersetzt.

Beispiel 39

(3',5'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

171 g (826 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzylboronat, 106 g (551 mmol) Brom-3,5-difluorbenzol und 194 g (183 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 38 ml Toluol, 15 ml Wasser und 75 ml Ethanol gelöst. Unter

126
173

Stickstoff wurden 131 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C)

Zur Aufarbeitung wurden 60 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 60 ml Kaliumhydroxidlösung (0.5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 24 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 25 ml Ether gewaschen und mit 14 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1.19 g Rohbase (87.6 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V/V) ergab 990 mg Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1.06 g (37.2 % der Theorie) (3,5-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 190 °C zersetzt.

Beispiel 40

(2',5'-Dimethoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1.61 g (7.79 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzoboronat, 1.13 g (5.20 mmol) 2-Brom-1,4-dimethoxybenzol und 1.83 g (17.3 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 35 ml Toluol, 14 ml Wasser und 7 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 123 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C). Zur Aufarbeitung wurden 55 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 55 ml Kaliumhydroxidlösung (0.5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 22 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 13 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat

177
174

getrocknet filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 770 mg Rohbase (61,0 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 777 mg (49,7 % der Theorie) (2'-5-Dimethoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 169 °C erhalten wurden.

Beispiel 41

2'-Dimethylaminomethyl-5-trifluormethoxybiphenyl-2-ylamin-Dihydrochlorid

6,24 g (30,1 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzylboronat, 5,14 g (20,1 mmol) 2-Brom-4-trifluormethoxyphenylamin und 7,09 g (66,9 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 140 ml Toluol, 55 ml Wasser und 27 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 476 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C). Zur Aufarbeitung wurden 220 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 220 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 90 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 90 ml Ether gewaschen und mit 52 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 90 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,46 g Rohbase (55,5 % der Theorie) erhalten, die auf eine 4 x 30 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:1 (V/V) ergab 1,73 g Base (27,8 % der Theorie). Aus 316 mg dieser Base wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 389 mg 2'-Dimethylaminomethyl-5-trifluormethoxybiphenyl-2-ylamin-Dihydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 125 °C erhalten.

Beispiel 42

175
175

N-(2'-Dimethylaminomethyl-5-trifluormethoxybiphenyl-2-yl)acetamid-Hydrochlorid

1 42 g (4 56 mmol) der Base des nach Beispiel 41 hergestellten 2'-Dimethylaminomethyl-5-trifluormethoxybiphenyl-2-ylamins wurden mit 80 ml Bromwasserstofflösung (33 m% in Eisessig) 24 Stunden erhitzt (Badtemperatur 140 °C)

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz in 800 ml Ether gegossen und der Überstand abdekantiert. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, dreimal mit je 50 ml Ether gewaschen, mit Kaliumhydroxidlösung (1 M) alkalisch gestellt (pH > 12), dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1 94 g Rohbase (130 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 30 cm Säule gefüllt mit Kieselgel gegeben wurden. Die Elution mit Ether ergab 940 mg Base (85 1 % der Theorie). Aus 303 mg dieser Base wurden nach Beispiel 1 (3 Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 274 mg N-(2'-Dimethylaminomethyl-5-trifluormethoxybiphenyl-2-yl)acetamid-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 115 °C erhalten.

129
176

Pharmakologische Untersuchungen

Wrthing-Test an der Maus

Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Wrthing an der Maus (modifiziert nach I C Hendershot J Forsaith J Pharmacol Exp Ther 125 237-240 (1959)) durchgeführt. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse im Gewicht von 25-30 g verwendet. Gruppen von 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 einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzählers wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Wrthingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 - 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhalten. Alle Substanzen wurden in der Standarddosierung von 10 mg/kg getestet. Die prozentuale Hemmung (%Hemmung) der Wrthingreaktion durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \frac{\text{Wrthingreaktionen der behandelten Tiere}}{\text{Wrthingreaktionen der Kontrolltiere}} \cdot 100$$

Für einige Substanzen wurde aus der dosisabhängigen Abnahme der Wrthingreaktionen im Vergleich zu parallel untersuchten Phenylchinon-Kontrollgruppen mittels Regressionsanalyse (Auswerteprogramm Martens

180
177

EDV Service Eckental) die ED₅₀-Werte mit 95 % Vertrauensbereich der Wrthingreaktion berechnet

Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine ausgeprägte analgetische Wirkung Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt

Tabelle 1 Wrthing-Test an der Maus

Beispiel	%Hemmung der Wrthingreaktion bei 10 mg/kg intravenos	ED ₅₀ (mg/kg intravenös)
(1)	53	
(2)	89	4 55
(3)	100	0 24
(4)	75	3 95
(5)	68	4 31
(6)	88	4 26
(7)	90	2 55
(8)	67	7 15
(9)	89	2 32
(10)	100	1 70
(11)	74	
(12)	89	1 74
(13)	81	5 30
(14)	100	2 28
(15)	52	3 66
(16)	89	4 59
(17)	90	
(18)	83	
(19)	86	
(20)	83	4 99

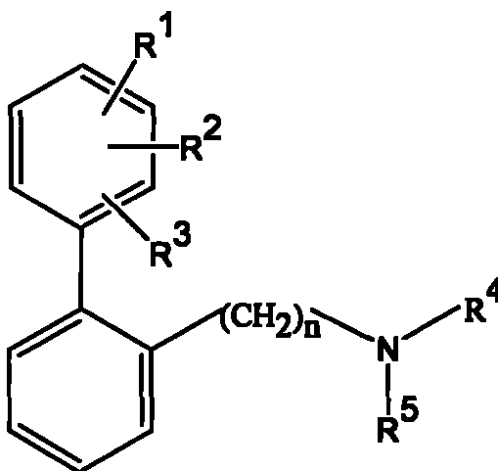
~~181~~
178

(21)	53	6 78
(22)	76	6 05
(23)	97	
(24)	99	2 27
(25)	74	
(26)	100	0 75
(27)	89	
(28)	90	
(29)	83	5 71
(30)	89	
(31)	94	
(32)	98	
(33)	89	
(34)	80	
(35)	88	
(36)	93	
(37)	60	
(38)	65	
(39)	80	
(40)	57	
(41)	56	
(42)	44	

102
179

Patentansprüche

- 1 Substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate der allgemeinen Formel I



I

worin

$n = 1$ oder 2 ist

die Reste R^1 R^2 R^3 gleich oder verschieden für H F Cl Br CN NO₂ CHO SO₂CH₃ SO₂CF₃ OR⁶ NR⁶R⁷ einen C₁₋₆-Alkyl- einen Aryl- einen Acetyl- einen Acetamidyl- einen Benzoyl- oder für einen über eine C₁₋₆-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen

oder R^1 und R^2 zusammen jeweils die Gruppe OCH₂O OCH₂CH₂O CH=CHO CH=C(CH₃)O oder CH=CHNH bedeuten

die Reste R^4 R^5 gleich oder verschieden für H oder für einen C₁₋₆ Alkyl-Rest stehen

103
180

die Reste R^6 R^7 gleich oder verschieden für H einen C_{1-6} -Alkyl-
einen Aryl- oder für einen über eine C_{1-6} -Alkylengruppe gebundenen
Aryl-Rest stehen

in Form ihrer Basen und/oder Salze von physiologisch verträglichen
Säuren wobei die Verbindungen

2-Dimethylaminomethylbiphenyl-2-carbaldehyd

Biphenyl-2-ylmethyl dimethylamin

2-Dimethylaminomethylbiphenyl-2-ol sowie das entsprechende
Hydrochlorid

(2-(3,4-Dimethoxybiphenyl-2-ylmethyl))dimethylamin sowie das
entsprechende Hydrochlorid und das entsprechende Hydrobromid

(4-Methylbiphenyl-2-ylmethyl)-dimethylamin

(2-Methylbiphenyl-2-ylmethyl)-dimethylamin

4-Chlor-2'-dimethylaminomethylbiphenyl-2-carbonitril

(2-Dimethylaminomethylbiphenyl-2-yl)methanol

2-Dimethylaminomethylbiphenyl-2,3-diol sowie das entsprechende
Hydrobromid

[2-(3,4-Dimethoxybiphenyl-2-yl)ethyl]-dimethylamin sowie das
entsprechende Hydrochlorid

181

**[2-(2,3-Dimethoxy-6-methylbiphenyl-2-yl)ethyl]-dimethylamin sowie
das entsprechende Hydrobromid**

und

Biphenyl-2-ylethyldimethylamin

ausgenommen sind

- 2 Substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate gemäß Anspruch 1
dadurch gekennzeichnet daß die Reste R^1 , R^2 und/oder R^3 für einen
 C_{1-3} -Alkylrest stehen und die übrigen Substituenten sowie n die
Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben**
- 3 Substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate gemäß Anspruch 1
oder 2 dadurch gekennzeichnet daß die Reste R^1 , R^2 und/oder R^3 für
einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen und
die übrigen Substituenten sowie n die Bedeutung gemäß der
allgemeinen Formel I haben**
- 4 Substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate gemäß einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet daß die
Reste R^4 und/oder R^5 für einen C_{1-3} -Alkylrest stehen und die übrigen
Substituenten sowie n die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I
haben**
- 5 Substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate gemäß einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet daß die
Reste R^6 und/oder R^7 für einen C_{1-3} -Alkylrest stehen und die übrigen
Substituenten sowie n die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I
haben**

105
102

6 **Substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet daß die Reste R^6 und/oder R^7 für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen und die übrigen Substituenten sowie n die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben**

7 **Substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate gemäß Anspruch 1**

(3 -Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(4 -Chlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

2 -Dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol und das entsprechende Hydrochlorid

(2 -Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3 -Chlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(2 -Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3 -Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(4 -Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3 -Chlor-4 -fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3 -Methoxybiphenyl-2-ylethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

Dimethyl-[2-(2-methylbenzofuran-4-yl)benzyl]amin und das entsprechende Hydrochlorid

2 -Dimethylaminomethylbiphenyl-2-carbaldehyd Hydrochlorid

(3 -Difluormethylbiphenyl-2 ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

2 -Dimethylaminomethylbiphenyl-3-carbaldehyd und das entsprechende Hydrochlorid

Biphenyl-2-ylmethyldimethylamin Hydrochlorid

(3 4 -Dichlorbiphenyl 2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3 5 -Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

Dimethyl-(4 -nitro-3 -trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)-amin und das entsprechende Hydrochlorid

(3 4'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(4 -Fluor-3 -trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethyl-amin und das entsprechende Hydrochlond

(4 -Chlor-3 -methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlond

N-(2 -Dimethylaminomethyl-3-trifluormethoxybiphenyl-4-yl)acetamid und das entsprechende Hydrochlond

(3 -Isopropoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende und das entsprechende Hydrochlond

2 -(2-Dimethylaminoethyl)biphenyl-3-ol und das entsprechende Hydrochlond

4-Chlor-2 -dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol und das entsprechende Hydrochlond

[2-(1*H*-Indol-5-yl)benzyl]dimethylamin und das entsprechende Hydrochlond

(4 -Methansulfonylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlond

(2 4 -Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlond

(2 3 -Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlond

(2 5 -Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlond

180
185

(2-Benzo[1 3]dioxol-5-ylbenzyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlond

1-[2 -(2-Dimethylaminoethyl)biphenyl-3-yl]ethanon und das entsprechende Hydrochlond

[2-(3 -Isopropoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin und das entsprechende Hydrochlond

[2-(4 -Chlor-3 -methoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin und das entsprechende Hydrochlond

4-Chlor-2 -(2-dimethylaminoethyl)biphenyl-3-ol und das entsprechende Hydrochlond

Dimethyl-(3'-nitrobiphenyl-2-ylmethyl)amin und das entsprechende Hydrochlond

4-Amino-2 -dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol und das entsprechende Dihydrochlond

(3' 5' Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

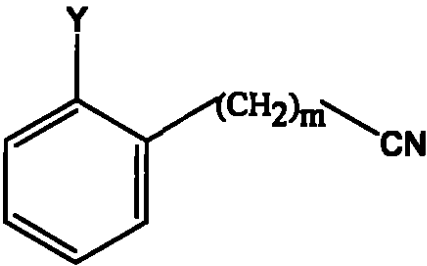
(2' 5 -Dimethoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlond

2'-Dimethylaminomethyl-5-trifluormethoxybiphenyl-2-ylamin und das entsprechende Dihydrochlond

N-(2'-Dimethylaminomethyl-5 tnfuomethoxybiphenyl-2-yl)acetamid und
das entsprechende Hydrochlond

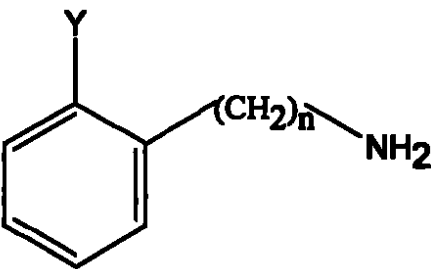
8 Verfahren zur Herstellung von substtuieren 2-Dimethylaminoalkyl-
biphenyl-Derivaten der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren
der Anspruche 1 bis 7 dadurch gekennzeichnet daß man

die Verbindungen der allgemeinen Formel II



II

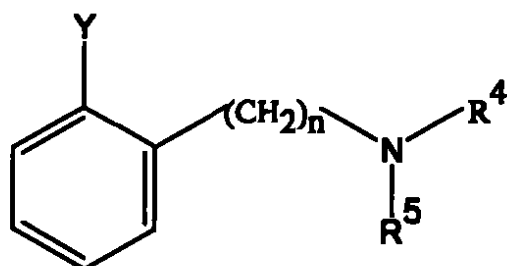
wonn Y = Cl Br oder I und m = 0 oder 1 bedeuten in Lösung mit einem
Reduktionsmittel zu Verbindungen der allgemeinen Formel III wonn n =
1 oder 2 bedeutet reduziert



III

und diese nach üblichen Methoden reinigt und isoliert

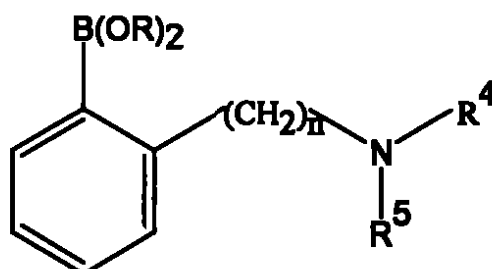
die Verbindungen der allgemeinen Formel III in Gegenwart eines Reduktionsmittels mit aliphatischen C₁₋₆-Aldehyden zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV umsetzt



IV

worin R⁴ und R⁵ die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 haben und diese nach üblichen Methoden reinigt und isoliert

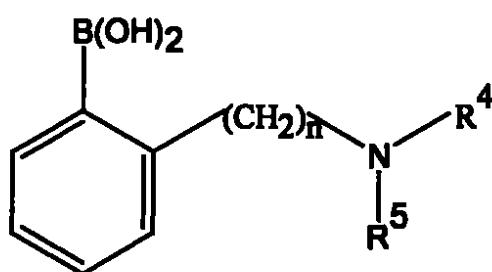
die Verbindungen der allgemeinen Formel IV durch Halogen-Metallaustausch und anschließende Reaktion mit einem Borsäureester bei einer Temperatur ≤ 85 °C zu Verbindungen der allgemeinen Formel V worin R einen Alkyl-Rest bedeutet umsetzt



V

und diese nach üblichen Methoden isoliert und reinigt oder ohne weitere Aufreinigung im folgenden Reaktionsschritt einsetzt

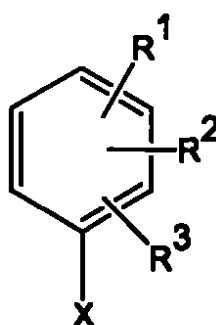
die Verbindungen der allgemeinen Formel V mit wäßrigen Säuren zu Verbindungen der allgemeinen Formel VI umsetzt



VI

und diese nach üblichen Methoden reinigt und isoliert

die Verbindungen der allgemeinen Formel V oder VI in einer Übergangsmetall-katalysierten Reaktion in einem aliphatischen Ether einem Kohlenwasserstoff einem Alkohol einem chlorierten Kohlenwasserstoff Wasser oder Gemischen aus diesen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150 °C mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII

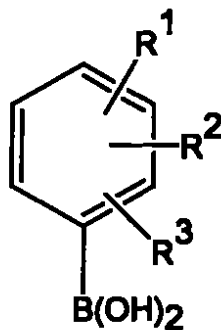


VII

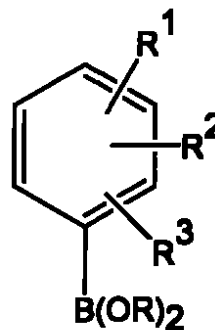
worin $X = \text{Cl} \text{ Br } \text{I}$ oder $\text{OSO}_2\text{CpF}(2p+1)$ bedeutet und die Reste R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 haben zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt

und diese nach üblichen Methoden reinigt und isoliert oder

die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII oder IX



VIII



IX

wonn R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 haben in einer Übergangsmetall-katalysierten Reaktion in einem aliphatischen Ether einem Kohlenwasserstoff einem Alkohol einem chlorierten Kohlenwasserstoff Wasser oder Gemischen aus diesen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150 °C mit Verbindungen der allgemeinen Formel III oder IV zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt und diese nach üblichen Methoden reinigt und isoliert

- 9 Verfahren gemäß Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Lithiumaluminiumhydrid und/oder Diisobutylaluminiumhydrid reduziert

- 10 Verfahren gemäß Anspruch 8 oder 9 dadurch gekennzeichnet daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel III in Gegenwart von Ameisensäure und/oder Natriumborhydrid mit aliphatischen C₁₋₈-Aldehyden umsetzt
- 11 Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 10 dadurch gekennzeichnet daß der Halogen-Metallaustausch mit Magnesium und/oder Butyllithium durchgeführt wird
- 12 Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 11 dadurch gekennzeichnet daß der Borsäureester ein Trialkylborat bevorzugt Trimethylborat ist
- 13 Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 12 dadurch gekennzeichnet daß die Verbindungen der allgemeinen Formel V mit Salzsäure zu Verbindungen der allgemeinen Formel VI umgesetzt werden
- 14 Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 13 dadurch gekennzeichnet daß die Verbindungen der allgemeinen Formel V oder VI in einer durch Palladium(0)-Verbindungen und/oder durch Palladium(II)-Salze bevorzugt durch Tetrakis(triphenylphosphin)palladium Bis(dibenzylidenacetone)palladium elementares Palladium auf Aktivkohle Palladium(II)chlorid und/oder Palladium(II)acetat katalysierten Reaktion umgesetzt werden
- 15 Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 13 dadurch gekennzeichnet daß die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII oder IX in einer durch Palladium(0)-Verbindungen oder durch Palladium(II)-Salze bevorzugt durch Tetrakis(triphenylphosphin)palladium Bis(dibenzylidenacetone)palladium elementares Palladium auf Aktivkohle

17A
191

Palladium(II)chlorid und/oder Palladium(II)acetat katalysierten Reaktion umgesetzt werden

- 16 Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 15 dadurch gekennzeichnet daß die Übergangsmetall-katalysierte Reaktion in 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran, Toluol, Hexan, Ethanol, Isopropanol, Chloroform, Dichlormethan, Wasser oder Gemischen dieser Lösungsmittel durchgeführt wird
- 17 Arzneimittel enthaltend als pharmazeutischen Wirkstoff wenigstens ein substituiertes 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivat der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säure und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe
- 18 Arzneimittel nach Anspruch 17 zur Behandlung/Bekämpfung bei/von Schmerzen, inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Harninkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie
- 19 Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen
- 20 Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Basen und/oder eines Salzes von physiologisch verträglichen

Sauren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen Reaktionen

- 21 **Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch vertraglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von allergischen Reaktionen**
- 22 **Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch vertraglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen**
- 23 **Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch vertraglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch**
- 24 **Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch vertraglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Gastritis**
- 25 **Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch vertraglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diarrhoe**

196
193

- 26 Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Saure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz
- 27 Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Saure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen
- 28 Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Saure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen
- 29 Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Saure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Husten
- 30 Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von seelischen Erkrankungen

- 31 Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Epilepsie

/

198
195

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate
Verfahren zu deren Herstellung Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen
sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln