

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social GRÜNENTHAL GmbH, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Alemania

No de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio ALEMANIA

Departamento o Estado

Dirección Zieglerstrasse 6 D-52078 Aachen

Ciudad ALEMANIA

Teléfono 598 2 400 9777

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

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

Ciudad SANTAFE DE BOGOTA Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Dr. Bernd Sundermann, Dr. Babette-Yvonne Kögel y Dr. Helmut Heinrich Buschmann

Identificación

Dirección Friedrichstrasse 93 D-52070 Aachen Am Daens 28 D-52379 Langerwehe-Hamich y Austrasse 2 D-52066 Aachen Alemania

Ciudad Aachen Langerwehe-Hamich y Aachen Teléfono 598 2 400 9777

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención 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

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

3) País DE (32) Fecha 09-08-99 (31)N Solicitudes 199 37 537 2

Para Publicar los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses parti de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/135

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituidos, procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos y el uso de estos compuestos para la preparación de medicamentos

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S I C 18 684 -	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608 000.00.-	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista	
Copia certificada de la primera solicitud	☐
Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

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

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C C 17 158 681 de Bogotá TP No 10 784



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion: 00000414 00000000 Folios 97
Fecha (Act): 2000-03-03 15:48 49
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAR 411 PRESENTAR
Dependencia: 0022 DIVISION DE LEYES ECONOMICAS

RECIBO OFICIAL DE CAJA 42,898
FECHA JULIO 12 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

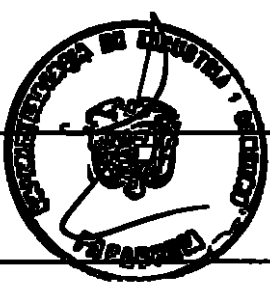
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2879725	8,049 000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608 000 00
		TOTAL	608 000 00

SON SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

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

ANEXO

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

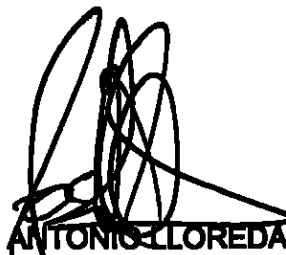
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante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

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

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

ANEXO

El documento que acredita la calidad **REPRESENTANTES LEGALES** en Bogotá de los doctores **JOSE LLORED CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO** para **TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL** de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No 18 684 En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida



JOSE ANTONIO LLORED
T P No 10 784
Código 231

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituidos, procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos y el uso de estos compuestos para la preparación de medicamentos

La invención se refiere a derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituidos, procedimientos para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos, así como al uso de estos compuestos para la preparación de medicamentos

El tratamiento de estados algésicos crónicos y no crónicos tiene gran importancia en medicina. Existe la necesidad, en el orden mundial, de terapias de buena eficacia contra el dolor. La urgente necesidad de un tratamiento adecuado para el paciente y orientado hacia esta finalidad, para el tratamiento de estados algésicos crónicos y no crónicos, entre los cuales debe entenderse el tratamiento exitoso del dolor en forma satisfactoria para el paciente, está documentada en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental de la nocicepción.

Los opioides clásicos como por ejemplo la morfina son eficaces en la terapia de dolores intensos hasta muy intensos. Sin embargo, su uso está limitado por los efectos secundarios conocidos como, por ejemplo, depresión respiratoria, vómitos, sedación, constipación, adicción, dependencia y desarrollo de tolerancia, y por lo tanto solamente pueden ser administrados bajo precauciones especiales como, por ejemplo, posologías especiales durante un tiempo prolongado o en mayor dosificación (Goodman,

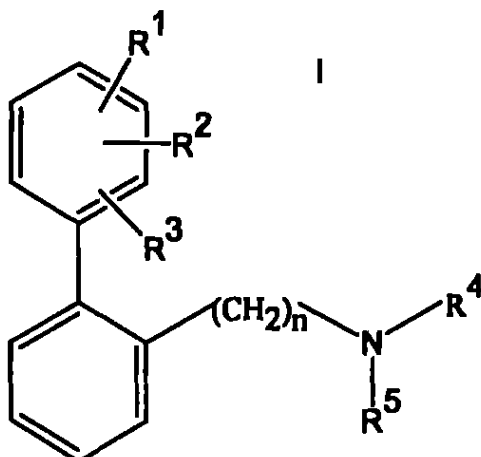
Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York 1990) Además tienen menor eficacia en algunos estados algésicos, particularmente en el caso de dolores neuropáticos

Una finalidad subyacente a la invención consiste en proponer sustancias de efecto analgesico adecuadas para la terapia del dolor Además estas sustancias deben desarrollar la mínima cantidad de los efectos secundarios de los analgésicos opioides como, por ejemplo, náuseas, vómitos, dependencia, depresión respiratoria o constipación Otra finalidad consisten en proponer sustancias activas para el tratamiento de reacciones inflamatorias y alérgicas, depresiones, abuso de farmacos y/o alcohol, gastritis, diarrea, incontinencia urinaria, afecciones cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos, afecciones psíquicas y/o epilepsia

Esta finalidad se logra mediante los novedosos derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituidos, que son adecuados para el tratamiento de reacciones inflamatorias y alergicas, depresiones, abuso de farmacos y/o drogas, gastritis, diarrea, incontinencia urinaria, afecciones cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos, afecciones psíquicas y/o epilepsia, y que además tienen un pronunciado efecto analgésico

En consecuencia, el objeto de la presente invención son

derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituidos de la fórmula I



en la cual $n = 1$ ó 2

R^1 , R^2 , R^3 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , CHO, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , OR^6 , NR^6R^7 , un radical alquilo C_{1-6} , preferiblemente C_{1-3} -alquilo, un radical arilo, acetilo, acetamídilo, benzoilo o arilo ligado a través de un radical C_{1-6} alquilenos, preferiblemente C_{1-3} -alquilenos

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

R^4 y R^5 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H o un radical C_{1-6} -alquilo, preferiblemente C_{1-3} -alquilo,

R^6 , R^7 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, un radical C_{1-6} -alquilo, preferiblemente C_{1-3} -alquilo, o un radical arilo o arilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos, preferiblemente C_{1-3} -alquilenos,

en forma de sus bases y/o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, exceptuando los compuestos

2'-dimetilaminometilbifenil-2-carbaldehído,

bifenil-2-ilmetildimetilamina,

2'-dimetilaminometilbifenil-2-ol y el correspondiente clorhidrato,

(2',3'-dimetoxibifenil-2-ilmetil)dietilamina y el correspondiente clorhidrato y bromhidrato,

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

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

4-cloro-2'-dimetilaminometilbifenil-2-carbonitrilo,

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

2'-dimetilaminometilbifenil-2,3-diol y el correspondiente bromhidrato,

[2-(3',4'-dimetoxibifenil-2-il)etil)]-dietilamina y el correspondiente clorhidrato,

[2-(2',3'-dimetoxi-6'-metilbifenil-2-il)etil)]-dietilamina y el correspondiente bromhidrato,

y

bifenil-2-iletildietilamina

Bajo la definición de radicales alquilo se entienden hidrocarburos al menos monosustituídos, preferiblemente con halógeno y/o un radical hidroxilo, con particular preferencia con flúor y/o un grupo hidroxilo. En caso de contener más de un sustituyente, estos pueden ser iguales o distintos entre

si Preferiblemente los radicales alquilo son metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, CHF_2 , CF_3 o CH_2OH

Bajo la definicion de radical arilo se entienden radicales fenilo o naftilo al menos monosustituidos con OH o halógeno, preferiblemente F y/o Cl, CF_3 , un radical C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxi, C_{1-7} -cicloalcoxi, C_{3-7} -cicloalquilo, C_{2-6} -alquileo o fenilo Los radicales fenilo tambien pueden estar condensados con otros ciclos

Son particularmente preferidos los siguientes derivados de 2-dimetilaminoalquil-bifenilo sustituido

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

(4'-clorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina y el correspondiente clorhidrato

2'-dimetilaminometilbifenil-3-ol y el correspondiente clorhidrato

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

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

(2'-fluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina y el correspondiente clorhidrato

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

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

(3'-cloro-4'-fluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina y el correspondiente clorhidrato

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

(dimetil-[2-(2-metilbenzofuran-4-il)bencil]amina y el correspondiente clorhidrato

2'-dimetilaminometilbifenil-2-carbaldehído y el correspondiente clorhidrato

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

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

bifenil-2-ilmetildimetilamina y el correspondiente clorhidrato

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

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

dimetil-(4'-nitro-3'-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)-amina y el correspondiente clorhidrato

(3',4'-difluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina y el

correspondiente clorhidrato

(4'-fluoro-3'-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)dimetil-amina y
el correspondiente clorhidrato

(4'-cloro-3'-metoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina y el
correspondiente clorhidrato

N-(2'-dimetilaminometil-3-trifluorometoxibifenil-4-il)aceta-
mida y el correspondiente clorhidrato

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

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

4-cloro-2'-dimetilaminometilbifenil-3-ol y el correspondiente
clorhidrato

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

(4'-metanosulfonilbifenil-2-ilmetil)dimetilamina y el
correspondiente clorhidrato

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

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

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

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

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

[2-(3',4'-dimetoxibifenil-2-il)etil]dimetilamina y el
correspondiente clorhidrato

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

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

4-cloro-2'-(2-dimetilaminoetil)bifenil-3-ol y el
correspondiente clorhidrato

dimetil-(3'-nitrobifenil-2-il)etil)amina y el correspondiente
clorhidrato

4-amino-2'-dimetilaminometilbifenil-3-ol y el correspondiente
diclorhidrato

(3',5'-difluorobifenil-2-il)etil)dimetilamina y el
correspondiente clorhidrato

(2',5'-dimetoxibifenil-2-il)etil)dimetilamina y el
correspondiente clorhidrato

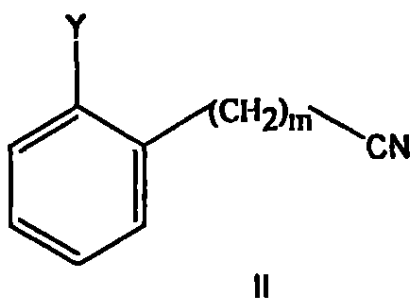
2'-dimetilaminometil-5-trifluorometoxibifenil-2-il)amina y el
correspondiente diclorhidrato

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

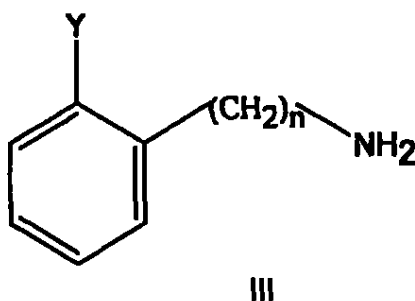
3,5-dicloro-2'-dimetilaminometil-bifenil-4-il)amina y el
correspondiente clorhidrato

Otro objeto de la invención son procedimientos para la

preparación de derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituidos de la fórmula general I, CARACTERIZADOS porque los compuestos de la fórmula general II



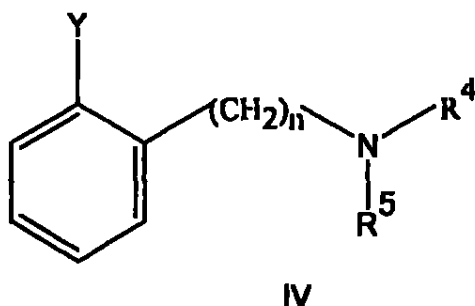
en la cual $Y = Cl, Br$ o I y $m = 0$ o 1 en solución, se reducen con un reductor, preferiblemente hidruro de litioaluminio o hidruro de diisobutilaluminio, para obtener compuestos de la fórmula III



en la cual $n = 1$ ó 2 , y que se purifica y aísla por métodos convencionales

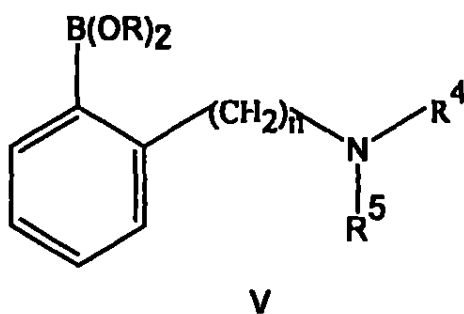
Los compuestos de la fórmula III se hacen reaccionar en presencia de un reductor, preferiblemente ácido fórmico y/o borohidruro de sodio con C_{1-6} -aldehídos alifáticos para dar

compuestos de la fórmula general IV



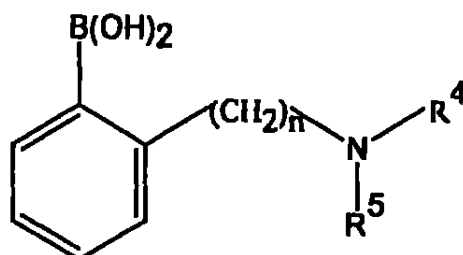
en que R^4 y R^5 tienen los significados indicados para la fórmula general I y que se purifican y aislan por métodos convencionales

Los compuestos de la fórmula general IV se hacen reaccionar por intercambio de halógeno y metal, preferiblemente magnesio y/o butil-litio y reacción subsiguiente con un éster de ácido bórico, preferiblemente un trialquilborato, con particular preferencia un trimetilborato, a temperaturas iguales o inferiores a 0°C para dar compuestos de la fórmula general V, en que R representa un radical C_{1-6} -alquilo



que se aislan y purifican por métodos convencionales

Los compuestos de la fórmula general V pueden hacerse reaccionar con ácidos acuosos, preferiblemente ácido clorhídrico, para dar el compuesto de la fórmula general VI

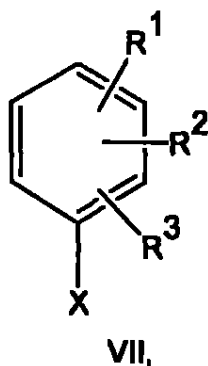


VI

que se purifica y aísla por métodos convencionales

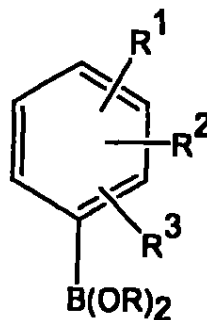
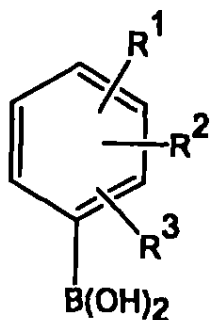
Los compuestos de las fórmulas generales V o VI se hacen reaccionar en una reacción catalizada por un metal de transición, preferiblemente una reacción catalizada por compuestos de paladio(0) o sales de paladio(II), con particular preferencia con tetraquis(trifenilfosfin)paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio, paladio elemental sobre carbón activado, cloruro de paladio(II) y/o acetato de paladio(II), en un éter alifático, preferiblemente 1,4-dioxano y tetrahidrofurano o un hidrocarburo, preferiblemente tolueno o hexano, un alcohol, preferiblemente etanol o isopropanol, un hidrocarburo clorado, preferiblemente cloroformo o diclorometano, en agua o mezclas de estos solventes a temperaturas entre 20 y 150°C, con compuestos de

la formula general VII



en la cual $X = Cl, Br, I$ o $OSO_2C_pF_{(2p+1)}$ y R^1 a R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I, para dar compuestos de la fórmula general I, que se purifican y aislan por métodos convencionales

Como alternativa, los compuestos de las fórmulas generales VIII o IX



en que R^1 a R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar en una reacción catalizada por un metal de transición, preferiblemente una reacción catalizada por compuestos de paladio(0) o sales de paladio(II), con particular preferencia por

tetraquis(trifenilfosfin)paladio,
bis(dibencilidenacetone)paladio, paladio elemental sobre
carbón activado, cloruro de paladio(II) y/o acetato de
paladio(II) en un éter alifático, preferiblemente 1,4-dioxano
o tetrahidrofurano o un hidrocarburo, preferiblemente tolueno
o hexano, un alcohol, preferiblemente etanol o isopropanol,
un hidrocarburo clorado, preferiblemente cloroformo o
diclorometano, en agua o mezcla de estos solventes a
temperaturas entre 20 y 150°C con compuesto de la fórmula
generales III o IV para dar compuestos de la fórmula general
I que se purifican o aislan por métodos convencionales

Los compuestos de la fórmula general I pueden
salificarse con ácidos fisiológicamente tolerables, por
ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfurico,
metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succinico,
tartárico, mandélico, fumarico, láctico, cítrico, glutámico
y/o aspártico en forma convencional Preferiblemente la
salificación se lleva a cabo en un solvente, por ejemplo éter
dietílico, éter diisopropílico, acetato de alquilo, acetona
y/o 2-butanona Para la preparación de los clorhidratos
también son adecuados los trimetilclorosilanos en solución
acuosa

Los derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo
sustituídos de la fórmula general I según la presente
invención son toxicológicamente inocuos y por lo tanto

constituyen sustancias activas farmacéuticas adecuadas

Otro objeto de la presente invención son por lo tanto medicamentos que como sustancia activa contienen al menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituido de la fórmula general I en forma de su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente tolerado y eventualmente sustancias activas o excipientes

Preferiblemente los medicamentos se utilizan para el tratamiento de dolores, reacciones inflamatorias y alérgicas, depresiones, abuso de farmacos y alcohol, gastritis, diarrea, incontinencia urinaria, afecciones cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos, afecciones psíquicas y/o epilepsia

Otro objeto de la invención tambien es el uso de al menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituido de la fórmula general I en forma de su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente tolerable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dolores, reacciones inflamatorias y alérgicas, depresiones, abuso de fármacos y alcohol, gastritis, diarrea, incontinencia urinaria, afecciones cardiovasculares, enfermedades de las vias respiratorias, tos, afecciones psíquicas y/o epilepsia

Para la preparación de formulaciones farmacéuticas correspondientes se usan además de al menos un derivado de 2-dimetilalminoalquilbifenilo sustituido de la fórmula general

I, vehículos, cargas, solventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes La selección de los excipientes así como la cantidad a usar de los mismos depende de la vía de aplicación del medicamento, oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local, como por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y en los ojos Para la aplicación oral son adecuadas preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes, y para la aplicación parenteral, tópica e inhalativa, las soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles así como sprays Los compuestos de la fórmula general I de la presente invención en deposito, en forma disuelta o en un parche, eventualmente con agregado de productos que favorecen la penetración en la piel, son preparaciones de aplicación percutánea adecuadas Las formas de preparación de aplicación oral o percutánea pueden ser de liberación retardada de los compuestos de la presente invención de la fórmula general I

La cantidad de sustancia activa a administrar al paciente varía en función del peso del paciente, el tipo de aplicación, indicación y severidad de la enfermedad Generalmente se aplican 0,5 a 500 mg/kg de al menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenilo de la formula general I

La invención será ilustrada a continuación en base los siguientes ejemplos de realización

Los rendimientos de los compuestos preparados no están optimizados

Todas las temperaturas son sin corregir

La indicación éter significa éter dietílico

Como fase estacionaria para la cromatografía en columnas se utilizó sílica gel 60 (0,040 - 0,063 mm) de la empresa E Merck, Darmstadt, Alemania

Los ensayos cromatográficos en capa delgada se llevaron a cabo con placas HPTLC listas para su uso de sílica gel 60 F 254 de la empresa E Merck, Darmstadt, Alemania

Las proporciones de mezclas de los eluyentes para todos los ensayos cromatográficos siempre están indicados en volumen/volumen

La abreviatura vol % significa porcentaje en volumen y m% significa porcentaje en masa

Ejemplo 1

Clorhidrato de (3'-metoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina

1ª Etapa

Acido 3-metoxibencenobórico

Se disuelven 41,3 g (220 mmol) de 3-bromoanisol en 880 ml de tetrahidrofurano y se enfrían en un baño refrigerante de etanol y hielo seco a -70°C Se agregan por gotas 160 ml (250

mmol) de solución de butil-litio (1,6 M en hexano) bajo atmósfera de nitrógeno de manera que la temperatura no supere -60°C . Después de 1,5 horas de agitación a -70°C se agregan por gotas 75 ml (660 mmol) de borato de trimetilo también de manera que la temperatura no supere -60°C . Después de otra hora de agitación en frío se calienta en el término de dos horas a 25°C , se agregan 720 ml de ácido clorhídrico (1 M) y se agita durante 15 horas a 25°C .

Para el procesamiento se extrae la preparación tres veces con sendas porciones de 300 ml de éter, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con sendas porciones de 100 ml de agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentran en evaporador rotatorio (50 a 1 KPa). De esta manera se obtuvieron 30,8 g de ácido 3-metoxibencenobórico (92,1% del rendimiento teórico).

2ª etapa

(2-bromobencil)dimetilamina

25,1 g (113 mmol) de clorhidrato de 2-bromobencilamina se disolvieron en 26 ml (678 mmol) de ácido fórmico y 52 ml (678 mmol) de solución de formaldehído (36 m% en agua), se calentaron bajo agitación durante 6 horas a 95°C . Luego se enfrió la solución en baño de hielo a 0°C y se agregaron 90 g de solución fría de hidróxido de potasio (50 m%). Se extrajo

tres veces con sendas porciones de 100 ml de éter a 25°C, se reunieron las fases orgánicas, se adicionó un poco de carbón activado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó en evaporador rotatorio (50-1 KPa) De esta manera se obtuvieron 22,2 g de (2-bromobencil)dimetilamina (91,9% del rendimiento teórico)

3ª Etapa

Clorhidrato de (3'-metoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina

1,13 g (7,43 mmol) de ácido 3-metoxibencenobórico, 1,67 g (7,78 mmol) de (2-bromobencil)dimetilamina y 2,62 g (24,7 mmol) de carbonato de sodio se disolvieron en una mezcla de 50 ml de tolueno, 20 ml de agua y 10 ml de etanol. Bajo atmosfera de nitrógeno se agregaron 175 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó bajo agitación durante 16 horas a 110°C. Para el procesamiento se agregaron 75 ml de éter, se extrajo tres veces con sendas porciones de 75 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). Las soluciones acuosas reunidas fueron extraídas con 30 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 2,12 g de base en bruto (118% del rendimiento teórico) que se cargaron sobre una columna de 3 x 25 cm llenada con sílica gel. Por elución con éter/n-hexano 1:1 (V/V) se obtuvieron 0,61 g de base que

se disolvieron en 6,0 ml de 2-butanona agregándose sucesivamente 25 μ l (1,39 mmol) de agua y 350 μ l (2,78 mmol) de clorotrimetilsilano. La preparación se mantuvo en reposo durante 15 horas a 25°C, se separaron por filtración los sólidos precipitados, se lavó con pequeñas porciones de éter y se secó bajo vacío de bomba de aceite hasta constancia de peso. De esta manera se obtuvieron 0,56 g (27,2% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (3'-metoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina de punto de fusión 144°C.

Ejemplo 2

Clorhidrato de (4'-clorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina

0,88 g (5,65 mmol) de ácido 4-clorobencenobórico, 1,27 g (5,93 mmol) de la (2-bromobencil)dimetilamina preparada en el ejemplo 1 (2ª etapa) y 2,00 g (18,8 mmol) de carbonato de sodio se disolvieron en una mezcla de 39 ml de tolueno, 16 ml de agua y 8 ml de etanol. Se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 133 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó durante 16 horas a reflujo (temperatura del baño 110°C).

Para el procesamiento se agregaron 65 ml de éter y se extrajo tres veces con sendas porciones de 65 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). Las soluciones acuosas reunidas fueron nuevamente extraídas con 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de

magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa) Se obtuvieron 1,30 g de base en bruto (93,8% del rendimiento teórico) que se cargaron sobre una columna de 3 x 25 cm, llenada con sílica gel Por elución con éter/n-hexano 1 3 (V V) se obtuvieron 0,61 g de base, que para la ulterior purificación fue desdoblada por HPLC Condiciones de separación eluyente acetonitrilo-agua (80 20 (V/V) + 0,5% volumen isopropilamina), caudal 10 ml/minuto, longitud de onda 254 nm, columna Eurogel PRP 100 (fabricante Knauer, 250 x 16 mm, con precolumna) Se obtuvieron 0,31 g de base en bruto a partir de la cual se obtuvieron segun el ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona 0,33 g (20,7% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (4'-clorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina de punto de fusión 232°C

Ejemplo 3

Clorhidrato de 2'-dimetilaminometilbifenil-3-ol

0,70 g (2,52 mmol) del clorhidrato de (3'-metoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina preparado en el ejemplo 1 (3ª etapa) se disolvieron en 10 ml de agua, se dejó en libertad la base con 10 ml de agua y 2 ml de solución de hidroxido de sodio (32 m%), se extrajo tres veces con sendas porciones de 20 ml de éter, los extractos organicos reunidos fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados

en evaporador rotatorio (50 a 1 KPa) 0,59 g (2,44 mmol) de esta base fueron calentados a reflujo con 55 ml de solución de bromuro de hidrógeno (48 m% en agua) durante dos horas (temperatura del baño 145°C)

Para el procesamiento la preparación se vertió en 600 ml de solución de bicarbonato de sodio (1 M) (pH 7-8), se extrajo tres veces con sendas porciones de 100 ml de acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (50-1KPa) Se obtuvieron 0,61 g de base en bruto (109% del rendimiento teórico) que se cargaron sobre una columna de 3 x 25 cm llenada con sílica gel La elución con éter dio 0,51 g de base, apartir de la cual segun el ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 0,51 g (79,7% del rendimiento teórico) de clorhidrato de 2'-dimetilaminometilbifenil-3-ol de punto de fusión 180°C

Ejemplo 4

Clorhidrato de (2'-metoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina

1,00 g (6,58 mmol) de acido 2-metoxibencenobórico, 1,48 g (6,91 mmol) de la (2-bromobencil)dimetilamina preparada segun el ejemplo 1 (2ª etapa) y 2,32 g (21,9 mmol) de carbonato e sodio se disolvieron en una mezcla de 45 ml de tolueno, 18 ml de agua y 9 ml de etanol Bajo atmósfera de

nitrogeno se agregaron 160 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentaron a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 75 ml de éter y se extrajo tres veces con sendas porciones de 75 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). Las soluciones acuosas reunidas fueron extraídas con 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50 a 1 KPa). Se obtuvieron 1,62 g de base en bruto (102% del rendimiento teórico) que se vertieron sobre una columna de 3 x 25 cm cargada con sílica gel. La elución con éter/n-hexano 1:2 (V/V) dio 0,64 g de base, a partir de la cual según el ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 0,31 g (17,1% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (2'-metoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina de punto de fusión 163°C.

Ejemplo 5

Clorhidrato de (3'-clorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina

1,00 g (6,39 mmol) de ácido 3-clorobencenobórico, 1,44 g (6,71 mmol) de la (2-bromobencil)dimetilamina preparada según el ejemplo 1 (2ª etapa) y 2,26 g (21,3 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 44 ml de tolueno, 17 ml de agua y 9 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se

agregaron 160 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentaron a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 75 ml de éter y se extrajo tres veces con sendas porciones de 75 ml de hidróxido de potasio (0,5 M) Las soluciones acuosas reunidas fueron extraídas nuevamente con 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50 a 1 KPa) Se obtuvieron 1,49 g de base en bruto (94,7% del rendimiento teórico) que se virtieron sobre una columna de 3 x 25 cm cargada con sílica gel Por elución con éter/n-hexano 1:2 (V/V) se obtuvieron 0,62 g de base, a partir de la cual según el ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se precipitó el clorhidrato Luego con 10 ml de agua y 2 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%) se separó la base, se extrajo tres veces con sendas porciones de 20 ml de éter, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (50-1KPa) La base en bruto resultante fue purificada por HPLC Condiciones de separación eluyente acetonitrilo - agua (80:20 (V/V) + 0,5 vol% isopropilamina), caudal 10 ml/minuto, longitud de onda 254 nm, columna Eurogel PRP 100 (fabricante Knauer, 250 x 16 mm, con precolumna) Se obtuvieron 0,32 g de base en bruto, a

partir de la cual según el ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 0,29 g (16,3% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (3'-clorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina de punto de fusión 169°C

Ejemplo 6

Clorhidrato de (2'-fluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina

1,02 g (7,27 mmol) de ácido 2-fluorobencenobórico, 1,63 g (7,63 mmol) de la (2-bromobencil)dimetilamina preparada según el ejemplo 1 (2ª etapa) y 2,57 g (24,2 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 50 ml de tolueno, 20 ml de agua y 10 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 172 mg de tetraquis (trifenilfosfin)paladio(0) y se calentaron a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C).

Para el procesamiento se agregaron 80 ml de éter y se extrajo tres veces con sendas porciones de 80 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). Las soluciones acuosas reunidas fueron extraídas nuevamente con 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,73 g de base en bruto (104% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3 x 25 cm llena de sílica gel. La elución con éter/n-hexano 1:3 (V/V) dio 0,13 g de base a partir de la

cual segun el ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 0,10 g (4,7% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (2'-fluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina de punto de fusión 184°C

Ejemplo 7

Clorhidrato de (3'-fluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina

1,03 g (7,39 mmol) de ácido 3-fluorobencenoborico, 1,05 g (4,93 mmol) de la (2-bromobencil)dimetilamina preparada según el ejemplo 1 (2ª etapa) y 2,61 g (24,6 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 50 ml de tolueno, 20 ml de agua y 10 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 175 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó durante 16 horas a reflujo (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 80 ml de éter y se extrajo tres veces con sendas porciones de 80 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). Las soluciones acuosas reunidas fueron extraídas con 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,38 g de base en bruto (122% del rendimiento teórico) que se cargaron sobre una columna de 3 x 25 cm llena de sílica gel. La elución con éter/n-hexano 1:3

(V V) dio 0,57 g de base, a partir de la cual segun el ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 0,53 g (41,9% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (3'-fluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina de punto de fusión 183°C

Ejemplo 8

Clorhidrato de (4'-fluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina

1,00 g (7,15 mmol) de ácido 4-fluorobencenobórico, 1,02 g (4,76 mmol) de la (2-bromobencil)dimetilamina preparada según el ejemplo 1 (2ª etapa) y 2,52 g (23,8 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 50 ml de tolueno, 20 ml de agua y 10 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 170 mg de tetraquis (trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó durante 16 horas a reflujo (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 80 ml de éter y se extrajo tres veces con sendas porciones de 80 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). Las soluciones acuosas reunidas fueron extraídas con 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,21 g de base en bruto (111% del rendimiento teórico) que se cargaron sobre una columna de 3 x 25 cm llena de sílica gel. La elución con éter/n-hexano 1:3

(V V) dio 0,56 g de base, a partir de la cual según el ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 0,56 g (44,0% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (4'-fluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina de punto de fusión 222°C

Ejemplo 9

Clorhidrato de (3'-cloro-4'-fluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina

1,12 g (6,41 mmol) de ácido 3-cloro-4-fluorobencenobórico, 1,44 g (6,73 mmol) de la (2-bromobencil)dimetilamina preparada según el ejemplo 1 (2ª etapa) y 2,26 g (21,4 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 44 ml de tolueno, 18 ml de agua y 9 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 151 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó durante 16 horas a reflujo (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 70 ml de éter y se extrajo tres veces con sendas porciones de 70 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). Las soluciones acuosas reunidas fueron nuevamente extraídas con 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,66 g de base en bruto (98,2% del rendimiento teórico) que se cargaron sobre una

columna de 3 x 25 cm llena de silica gel La elución con eter/n-hexano 1 1 (V V) dio 0,66 g de base que fue purificada por HPLC Condiciones de separación eluyente acetonitrilo/agua (80 20 (V/V) + 0,5 vol -% de isopropilamina), caudal 10 ml/minuto, longitud de onda 254 nm, columna Eurogel PRP 100 (fabricante Knauer, 250 x 4,6 mm, con precolumna) Se obtuvieron 0,37 g de base en bruto, a partir de la cual se obtuvieron por la tecnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona 0,34 g (17,6% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (3'-cloro-4'-fluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina de punto de fusion 205°C

Ejemplo 10

Clorhidrato de (3'-metoxibifenil-2-iletíl)dimetilamina

1ª etapa

2-(2-bromo-fenil)-etilamina

10,0 g (51,0 mmol) de 2-bromofenilacetonitrilo se disolvieron en 80 ml de éter y se agregaron por gotas a 5,81 g (153 mol) de hidruro de litio-aluminio en 230 ml de éter Se calentó a reflujo bajo agitación durante tres horas y después de enfriar se agregó lentamente y bajo fuerte agitación 80 ml de solución de hidróxido de potasio (10 m%) Despues de agitar durante la noche se decantó el sobrenadante, se lavó el remanente con sendas porciones de 100 ml de éter, las fases

orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron en evaporador rotatorio (50-1 KPa) De esta manera se obtuvieron 9,48 g de 2-(2-bromo-fenil)-etilamina (93% del rendimiento teórico)

2ª etapa

[2-(2-bromofenil)etil]dimetilamina

9,42 g (47,3 mmol) de 2-(2-bromofenil)etilamina se disolvieron en 18 ml (473 mmol) de ácido fórmico y 36 ml (473 mmol) de solución de formaldehído (36 m% en agua) y se calentó durante la noche a reflujo durante 6 horas a 95°C A continuación se enfrió la solución en baño de hielo a 0°C y se agregaron 61 g de solución fría de hidróxido de potasio (50 m%) A una temperatura de 25°C se extrajo tres veces con sendas porciones de 40 ml de éter, se separaron las fases orgánicas, se agregó una pequeña cantidad de carbón activado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se secó y se concentró en evaporador rotatorio (50-1 KPa) De esta manera se obtuvieron 11,3 g de [2-(2-bromofenil)etil]dimetilamina ligeramente impurificada (105% del rendimiento teórico)

3ª etapa

Clorhidrato de (3'-metoxibifenil-2-iletil)dimetilamina

2,0 g (13,2 mmol) del ácido 3-metoxibencenobórico preparado según el ejemplo 1 (1ª etapa), 3,15 g (13,8mmol)

de [2-(2-bromofenil)etil]dimetilamina de la etapa 1 y 4,66 g (43,8 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 90 ml de tolueno, 36 ml de agua y 18 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 312 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó durante 16 horas a reflujo (temperatura del baño 110°C).

Para el procesamiento se agregaron 150 ml de éter y se extrajo tres veces con sendas porciones de 150 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). Las soluciones acuosas reunidas fueron nuevamente extraídas con 50 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, secadas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 3,52 g de base en bruto (104% del rendimiento teórico) que se cargaron sobre una columna de 4,5 x 33 cm llena de sílica gel. La elución con éter/n-hexano 1:1 (V/V) dio 2,24 g de base que fue purificada por HPLC. Condiciones de separación: eluyente acetonitrilo-agua (70:30 (V/V) + 0,05 vol% isopropilamina), caudal 10 ml/minuto, longitud de onda 254 nm, columna Eurogel PRP 100 (fabricante Knauer, 250 x 16 mm, con precolumna). Se obtuvieron 0,96 g de base en bruto, a partir de la cual por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 0,65 g (17,3% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (3'-metoxibifenil-2-iletil)dimetilamina de punto de fusión 143°C.

Ejemplo 11

Clorhidrato de dimetil-[2-(2-metilbenzofuran-4-il)bencil] amina

1ª etapa

Acido 2-(dimetilaminometil)bencenobórico

23,3 g (109 mmol) de la (2-bromobencil)dimetilamina preparada segun el ejemplo 1 (2ª etapa) se disolvieron en 400 ml de tetrahidrofurano y se enfriaron en baño refrigerante (etanol/hielo seco) a -70°C Se agregaron bajo atmosfera de nitrógeno y por gotas 78 ml (125 mmol) de solucion de butil litio (1,6 M en hexano) de manera que la temperatura no superó -65°C Después de 1,5 horas de agitación a -70°C se agregaron por gotas 37 ml de borato de trimetilo de manera que la temperatura no supero -60°C Después de otra hora de agitación en frío se calentó en el término de dos horas a 25°C, se agregaron 350 ml de ácido clorhídrico (1 M) y se agitó durante 15 horas a 25°C

Para el procesamiento la preparación se neutralizó con 10 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%), se alcalinizó con 3,5 g de carbonato de sodio (pH aproximadamente 9), se extrajo tres veces con sendas porciones de 150 ml de éter, se reunieron las fases orgánicas, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró en evaporador rotatorio (50-1KPa) De esta

manera se obtuvieron 9,29 g (47,7% del rendimiento teórico) de ácido 2-(dimetilaminometil)bencenobórico

2ª etapa

Clorhidrato de dimetil-[2-(2-metilbenzofuran-4-il)bencil] amina

1,00 g (5,59 mmol) de ácido 2-(dimetilaminometil)bencenobórico de la etapa 1, 1,24 g (5,86 mmol) de 4-bromo-2-metilbenzofurano y 1,97 g (18,6 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 38 ml de tolueno, 15 ml de agua y 8 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 132 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó durante 16 horas a reflujo (temperatura del baño 110°C).

Para el procesamiento se agregaron 75 ml de éter y se extrajo tres veces con sendas porciones de 75 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5M). Las soluciones acuosas reunidas fueron nuevamente extraídas con 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,75 g de base en bruto (124% del rendimiento teórico) que se cargaron sobre una columna de 3 x 25 cm llena de sílica gel. Por elución con éter/n-hexano 1:3 (V/V) se obtuvieron 0,78 g de base, a partir de la cual por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa)

con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 0,64 g (39,5% del rendimiento teórico) de clorhidrato de dimetil-[2-(2-metilbenzofurano-4-il)bencil]amina de punto de fusión 217°C

Ejemplo 12

Clorhidrato de 2'-dimetilaminometilbifenil-2-carbaldehído

1,20 g (7,97 mmol) de ácido 2-formilbencenobórico, 1,63 g (7,59 mmol) de la (2-bromobencil)dimetilamina preparada según el ejemplo 1 (2ª etapa) y 2,68 g (25,3 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 52 ml de tolueno, 21 ml de agua y 10 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 180 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó durante 16 horas a reflujo (temperatura del baño 110°C).

Para el procesamiento se agregaron 85 ml de éter y se extrajo tres veces con sendas porciones de 85 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). Las soluciones acuosas reunidas fueron nuevamente extraídas con 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,87 g de base en bruto (98,2% del rendimiento teórico). La base fue disuelta en 50 ml de éter, extraída tres veces con sendas porciones de 25 ml ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron

lavadas con 10 ml de éter y alcalinizadas con 15 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%) (pH aproximadamente 11) Se extrajo tres veces con sendas porciones de 25 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa) Se obtuvieron 1,28 g de base en bruto (70,3% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3 x 25 cm llena de sílica gel La elución con éter/n-hexano 1 1 (V V) dio 0,42 g de base, que por el método del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona dio 0,43 g (20,5% del rendimiento teórico) de clorhidrato de 2'-dimetilaminometilbifenil-2-carbaldehído de punto de fusión 230°C

Ejemplo 13

Clorhidrato de (3'-difluorometilbifenil-2-ilmetil)dimetil amina

0,98 g (5,46 mmol) del ácido 2-(dimetilaminometil)bencenobórico preparado según el ejemplo 11 (1ª etapa), 1,19 g (5,73 mmol) de 1-bromo-3-difluorometilbenceno y 1,93 g (18,2 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 37 ml de tolueno, 15 ml de agua y 8 ml de etanol Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 130 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se

calentó durante 16 horas a reflujo (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 60 ml de éter y se extrajo tres veces con sendas porciones de 60 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). Las soluciones acuosas reunidas fueron nuevamente extraídas con 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,46 g de base en bruto (103% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3 x 25 cm llena de sílica gel. La elución con éter/n-hexano 1:3 (V/V) dio 0,79 g de base, y por el método del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 0,67 g (40,9% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (3'-difluorometilbifenil-2-ilmetil) dimetilamina de punto de fusión 147°C.

Ejemplo 14

Clorhidrato de 2'-dimetilaminometilbifenil-3-carbaldehído

1,03 g (6,89 mmol) de ácido 3-formilbencenobórico, 1,40 g (6,56 mmol) de la (2-bromobencil)dimetilamina preparada según el ejemplo 1 (2ª etapa) y 2,32 g (21,8 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 45 ml de tolueno, 18 ml de agua y 9 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 156 mg de tetraquis(trifenilfosfina)

paladio(0) y se calentó durante 16 horas a reflujo (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 75 ml de éter y se extrajo tres veces con sendas porciones de 75 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). Las soluciones acuosas reunidas fueron nuevamente extraídas con 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,66 g de base en bruto (100% del rendimiento teórico). La base fue disuelta en 50 ml de éter, extraída tres veces con sendas porciones de 25 ml ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas con 10 ml de éter y alcalinizadas con 15 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%) (pH aproximadamente 11). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 25 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,08 g de base en bruto (68,7% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3 x 25 cm llena de sílica gel. Por elución con éter/n-hexano 1:3 (V/V) se obtuvieron 0,40 g de base, que por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona dio 0,31 g (17,3% del rendimiento teórico) de clorhidrato de 2'-dimetilaminometilbifenil-3-carbaldehído de punto de fusión

185°C

Ejemplo 15

Clorhidrato de bifenil-2-ilmetildimetilamina

1,01 g (8,30 mmol) de ácido bencenobórico, 1,69 g (7,90 mmol) de la (2-bromobencil)dimetilamina preparada según el ejemplo 1 (2ª etapa) y 2,79 g (26,3 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 54 ml de tolueno, 22 ml de agua y 11 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 187 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó durante 16 horas a reflujo (temperatura del baño 110°C).

Para el procesamiento se agregaron 90 ml de éter y se extrajo tres veces con sendas porciones de 90 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). Las soluciones acuosas reunidas fueron nuevamente extraídas con 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,64 g de base en bruto (93,3% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3 x 25 cm llena de sílica gel. Por elución con éter/n-hexano 1:3 (V/V) se obtuvieron 0,26 g de base, a partir de la cual por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 0,28 g (14,2% del rendimiento teórico) de clorhidrato de bifenil-

2-ilmetildimetilamina de punto de fusión 189°C

Ejemplo 16

Clorhidrato de (3',4'-diclorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina

1,01 g (5,29 mmol) de ácido 3,4-diclorobencenobórico, 1,19 g (5,56 mmol) de la (2-bromobencil)dimetilamina obtenida según el ejemplo 1 (2ª etapa) y 1,87 g (17,6 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 36 ml de tolueno, 15 ml de agua y 7 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 125 mg de tetraquis(trifenilfosfin) paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C).

Para el procesamiento se agregaron 60 ml de éter y se extrajo tres veces con sendas porciones de 60 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). Las soluciones acuosas reunidas fueron nuevamente extraídas con 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,43 g de base en bruto (96,5% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3 x 25 cm llena de sílica gel. Por elución con éter/n-hexano 1:3 (V/V) se obtuvieron 0,52 g de base, que para la ulterior purificación fue desdoblada por HPLC. Condiciones de separación: eluyente acetonitrilo-agua (90:10 (V/V) + 0,05 vol-% isopropilamina), caudal 10 ml/minuto,

longitud de onda 254 nm, columna Eurogel PRP 100 (fabricante Knauer, 250 x 16 mm, con precolumna) Se obtuvieron 0,20 g de base en bruto, que por la tecnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona dio 0,19 g (11,4% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (3',4'-diclorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina de punto de fusión 219°C

Ejemplo 17

Clorhidrato de (3',5'-diclorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina
0,89 g (4,66 mmol) de acido 3,5-diclorobencenobórico, 0,95 g (4,44 mmol) de la (2-bromobencil)dimetilamina preparada segun el ejemplo 1 (2ª etapa) y 1,57 g (14,8 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 30 ml de tolueno, 12 ml de agua y 6 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 106 mg de tetraquis(trifenilfosfin) paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 50 ml de eter y se extrajo tres veces con sendas porciones de 50 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). Las soluciones acuosas reunidas fueron nuevamente extraídas con 20 ml de eter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,25 g de base en bruto

(95,5% del rendimiento teórico) La base fue disuelta en 50 ml de éter, extraída tres veces con sendas porciones de 25 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas con 10 ml de éter y alcalinizadas con 15 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%) (pH aproximadamente 11) Se extrajo tres veces con sendas porciones de 25 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa) Se obtuvieron 0,46 g de base en bruto (37,3% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3 x 15 cm llena de sílica gel Por elucion con éter/n-hexano 1 3 (V V) se obtuvieron 0,23 g de base, que por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona dieron 0,20 g (14,9% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (3',5'-diclorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina de punto de fusión 198°C

Ejemplo 18

Clorhidrato de dimetil-(4'-nitro-3'-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amina

1ª etapa

2-(dimetilaminometil)bencenoborato de dimetilo

20,2 g (94,2 mmol) de la (2-bromobencil)dimetilamina preparada según el ejemplo 1 (2ª etapa) fueron disueltos en

una mezcla de 350 ml de tetrahidrofurano y enfriadas en baño refrigerante (isopropanol/hielo seco) a -70°C . Se agregaron por gotas y bajo atmósfera de nitrógeno 68 ml (108 mmol) de solución de butil litio (1,6 M en hexano) de manera que la temperatura no superó -60°C . Después de dos horas de agitación a -70°C se agregaron por gotas 32 ml (282 mmol) de borato de trimetilo, también de manera que la temperatura no superara -60°C . En el término de 15 horas se calentó a 25°C y se concentró la solución en evaporador rotatorio (50-1 KPa) sin aporte de calor. El residuo fue disuelto en 200 ml de n-hexano, agitado durante una hora, filtrado por filtro sinterizado bajo atmósfera protectora de nitrógeno y el filtrado fue concentrado en evaporador rotatorio (50-1 KPa) sin aporte de calor. De esta manera se obtuvieron 12,0 g de 2-(dimetilaminometil)bencenoborato de dimetilo (61,5% del rendimiento teórico).

2ª etapa

Clorhidrato de dimetil-(4'-nitro-3'-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amina

1,84 g (8,89 mmol) del 2-(dimetilaminometil)bencenoborato de dimetil preparado en la etapa 1, 1,20 g (4,44 mmol) de trifluoruro de 5-bromo-2-nitrobenceno y 1,57 g (14,8 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 30 ml de tolueno, 12 ml de

agua y 6 ml de etanol. Se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 105 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C).

Para el procesamiento se agregaron 45 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 45 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue extraída tres veces con sendas porciones de 17 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas con 10 ml de éter y alcalinizadas con 10 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%) (pH aproximadamente 12). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,29 g de base en bruto (89,4% del rendimiento teórico) que se cargaron sobre una columna de 3 x 15 cm llena de sílica gel. Por elución con éter/n-hexano 1:10 (V/V) se obtuvieron 1,5 g de base que por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua dio 1,02 g (66,1% del rendimiento teórico) de clorhidrato de dimetil-(4'-nitro-3'-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amina de punto de fusión superior a 240°C.

Ejemplo 19

Clorhidrato de (3',4'-difluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina
1,01 g (4,87 mmol) del 2-(dimetilamino
metil)bencenoborato de dimetilo preparado segun el ejemplo 18
(1ª etapa), 1,88 g (9,75 mmol) de 3,4-difluorobromobenceno y
1,72 g (16,2 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en
una mezcla de 33 ml de tolueno, 13 ml de agua y 7 ml de
etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 116 mg de
tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo
durante 16 horas (temperatura del baño 110°C).

Para el procesamiento se agregaron 55 ml de éter y se
lavó tres veces con sendas porciones de 55 ml de solución de
hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue
extraída tres veces con sendas porciones de 22 ml de ácido
clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas
con 10 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con
12 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo
tres veces con sendas porciones de 20 ml de éter, las fases
orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio
anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio
(50-1 KPa). Se obtuvieron 0,67 g de base en bruto (55,3% del
rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3
x 15 cm llena de sílica gel. La elución con éter/n-hexano
1:10 (V/V) dio 0,47 g de base, que al ser tratada por la
técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con
clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona dieron 0,52 g (37,6%

del rendimiento teórico) de clorhidrato de (3',4'-difluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina de punto de fusión 222°C

Ejemplo 20

Clorhidrato de (4'-fluoro-3'-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)dimetil-amina

1,02 g (4,91 mmol) del 2-(dimetilaminometil)bencenoborato de dimetilo preparado según el ejemplo 18 (1ª etapa), 2,38 g (9,81 mmol) de trifluoruro de 5-bromo-2-fluorobenceno y 1,73 g (16,3 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 34 ml de tolueno, 14 ml de agua y 7 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 117 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C).

Para el procesamiento se agregaron 55 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 55 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue extraída tres veces con sendas porciones de 22 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas con 10 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con 13 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio.

anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa) Se obtuvieron 0,55 g de base en bruto (37,5% del rendimiento teórico) que fueron cargadas sobre una columna de 3 x 15 cm llena de sílica gel Por elución con éter/n-hexano 1 10 (V V) se obtuvieron 0,39 g de base que al ser tratada según la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona dio 0,37 g (22,8% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (4'-fluoro-3'-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)dimetilamina de punto de fusión 180°C

Ejemplo 21

Clorhidrato de (4'-cloro-3'-metoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina

1,52 g (4,87 mmol) del 2-dimetilaminometil)bencenoborato de dimetilo preparado según el ejemplo 18 (1ª etapa), 1,08 g (4,88 mmol) de 5-bromo-2-clorometoxibenceno y 1,72 g (16,3 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 33 ml de tolueno, 13 ml de agua y 7 ml de etanol Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 116 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 55 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 55 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M) La solución orgánica fue

extraída tres veces con sendas porciones de 22 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas con 10 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con 13 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,26 g de base en bruto (93,3% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3 x 15 cm llena de sílica gel. Por elución con éter/n-hexano 1:20 (V/V) se obtuvieron 0,44 g de base, que por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) y con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona dio 0,46 g (29,9% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (4'-cloro-3'-metoxibifenil-2-ilmetil) dimetilamina de punto de fusión 218°C.

Ejemplo 22

Clorhidrato de N-(2'-dimetilaminometil-3-trifluorometoxibifenil-4-il)acetamida

1,55 g (7,48 mmol) del 2-(dimetilaminometil)bencenoborato de dimetilo preparado según el ejemplo 18 (1ª etapa), 1,49 g (4,99 mmol) de 4-bromo-2-(trifluorometoxi)acetanilida y 1,76 g (16,6 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 34 ml de tolueno, 14 ml de agua y 7 ml de etanol. Bajo atmósfera de

nitrógeno se agregaron 118 mg de tetraquis(trifenilfosfin) paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 55 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 55 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue extraída tres veces con sendas porciones de 22 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas con 10 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con 30 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,72 g de base en bruto (97,6% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3 x 15 cm llena de sílica gel. Por elución con éter/n-hexano 1:10 (V/V) se obtuvieron 0,91 g de base. A partir de 0,40 g de esa base por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 0,39 g (45,5% del rendimiento teórico) de clorhidrato de N-(2'-dimetilaminometil-3-trifluorometoxibifenil-4-il)acetamida de punto de fusión 182°C.

Ejemplo 23

Clorhidrato de (3'-isopropoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina

1,51 g (7,31 mmol) del 2-(dimetilaminometil) bencenoborato de dimetilo preparado segun el ejemplo 18 (1ª etapa), 1,05 g (4,87 mmol) de 1-bromo-3-isopropoxibenceno y 1,72 g (16,2 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 33 ml de tolueno, 13 ml de agua y 7 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 116 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C).

Para el procesamiento se agregaron 55 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 55 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue extraída tres veces con sendas porciones de 22 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas con 10 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con 13 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,25 g de base en bruto (94,8% del rendimiento teórico), que fueron cargados sobre una columna de 3 x 15 cm llena de sílica gel. Por elución con éter/n-hexano 1:20 (V/V) se obtuvieron 0,65 g de base, a partir de la cual por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) y con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 0,36 g (24,0% del rendimiento teórico) de clorhidrato de N-(2'-

dimetilaminometil-3-trifluorometoxibifenil-4-il)acetamida

Ejemplo 24

Clorhidrato de 2'-(2-dimetilaminoetil)bifenil-3-ol

0,89 g (3,49 mmol) de la base del clorhidrato de (3'-metoxibifenil-2-iletil)dimetilamina preparada segun el ejemplo 10 (3ª etapa) (10) se calentaron a reflujo con 89 ml de solución de bromuro de hidrógeno (48 m% en agua) durante dos horas (temperatura del baño 145°C)

Para el procesamiento la preparación se virtió en 1000 ml de solución de bicarbonato de sodio (1 M) (pH 7-8), se extrajo cuatro veces con sendas porciones de 100 ml de éter, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (50-1 KPa) Se obtuvieron 0,32 g de base en bruto (38,5% del rendimiento teórico), a partir de la cual por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 0,26 g (27,9% del rendimiento teórico) de clorhidrato de 2'-(2'-dimetilaminometilbifenil-3-ol) de punto de fusión 161°C

Ejemplo 25

Clorhidrato de 4-cloro-2'-dimetilaminometilbifenil-3-ol

0,59 g (2,15 mmol) de la base de clorhidrato de (4'-cloro-3'-metoxibifenil-2-iletil)dimetilamina (21) preparada

según el ejemplo 21 se calentaron a reflujo durante dos horas con 60 ml de solución de bromuro de hidrógeno (48 m% en agua) (temperatura del baño 145°C)

Para el procesamiento la preparación se vertió en 140 ml de agua, por agregado de bicarbonato de sodio sólido se llevó a pH 7-8, se extrajo tres veces con sendas porciones de 50 ml de éter, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (50-1 KPa) Se obtuvieron 0,55 g de base en bruto (98,1% del rendimiento teórico), a partir de la cual por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 0,56 g (88,0% del rendimiento teórico) de clorhidrato de 4'-cloro-2'-dimetilaminometilbifenil-3-ol) de punto de fusión 194°C

Ejemplo 26

[2-(1H-indol-5-il)bencil]dimetilamina

4,77 g (23,0 mmol) del 2-(dimetilaminometil) bencenoborato de dimetilo preparado según el ejemplo 18 (1ª etapa), 3,01 g (15,4 mmol) de 5-bromoindol y 5,42 g (51,2 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 105 ml de tolueno, 42 ml de agua y 21 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 364 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 100 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 100 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue extraída tres veces con sendas porciones de 45 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas con 20 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con 25 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 45 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 2,23 g de base en bruto (58,1% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3 x 25 cm llena de sílica gel. Por elución con éter/n-hexano 1:1 (V/V) se obtuvieron 0,33 g (37,6% del rendimiento teórico) de [2-(1H-indol-5-il)bencil]dimetilamina.

Ejemplo 27

Clorhidrato de (4'-metanosulfonilbifenil-2-ilmetil)dimetilamina

1,59 g (7,69 mmol) del 2-(dimetilaminometil)bencenoborato de dimetilo preparado según el ejemplo 18 (1ª etapa), 1,21 g (5,13 mmol) de 4-bromofenilmetilsulfona y 1,81 g (17,1 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 35 ml de tolueno, 14 ml de agua y 7 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 122 mg de

tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 55 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 55 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue extraída tres veces con sendas porciones de 22 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas con 20 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con 13 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 0,67 g de base en bruto (55,3% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3 x 15 cm llena de sílica gel. La elución con éter/n-hexano 1:1 (V/V) dio 0,65 g de base, a partir de la cual por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 0,62 g (37,2% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (4'-metanosulfonilbifenil-2-ilmetil)dimetilamina de punto de fusión 173°C.

Ejemplo 28

Clorhidrato de (2',4'-diclorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina

1,69 g (8,17 mmol) del 2-(dimetilaminometil)

bencenoborato de dimetilo preparado según el ejemplo 18 (1ª

etapa), 1,23 g (5,44 mmol) de bromuro de 2,4-diclorobenceno y 1,92 g (18,1 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 37 ml de tolueno, 15 ml de agua y 8 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 129 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C).

Para el procesamiento se agregaron 60 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 60 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue extraída tres veces con sendas porciones de 24 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas con 10 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con 14 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 25 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 0,62 g de base en bruto (40,3% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3 x 15 cm llena de sílica gel. Por elución con éter/n-hexano 1:3 (V/V) se obtuvieron 0,39 g de base, a partir de la cual por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 0,25 g (15,2% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (2',4'-diclorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina de punto de fusión 170-171°C.

Ejemplo 29

Clorhidrato de (2',3'-difluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina
1,97 g (9,53 mmol) del 2-(dimetilaminometil)
bencenoborato de dimetilo preparado segun el ejemplo 18 (1ª
etapa), 1,23 g (6,35 mmol) de bromuro de 2,3-difluorobenceno
y 2,24 g (21,2 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos
en una mezcla de 43 ml de tolueno, 17 ml de agua y 9 ml de
etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 151 mg de
tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo
durante 16 horas (temperatura del baño 110°C).

Para el procesamiento se agregaron 70 ml de éter y se
lavó tres veces con sendas porciones de 70 ml de solución de
hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue
extraída tres veces con sendas porciones de 27 ml de ácido
clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas
con 10 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con
16 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo
tres veces con sendas porciones de 30 ml de éter, las fases
orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio
anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio
(50-1 KPa). Se obtuvieron 0,99 g de base en bruto (63,2% del
rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3
x 15 cm llena de sílica gel. Por elución con éter/n-hexano
1:13 (V/V) se obtuvieron 0,61 g de base, a partir de la cual

por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2 butanona se obtuvieron 0,55 g (34,3% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (2',3'-difluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina de punto de fusión 214°C

Ejemplo 30

Clorhidrato de (2',5'-difluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina 1,86 g (8,98 mmol) del 2-(dimetilaminometil) bencenoborato de dimetilo preparado según el ejemplo 18 (1ª etapa), 1,16 g (5,99 mmol) de bromuro de 2,5-difluorobenceno y 2,11 g (19,9 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 41 ml de tolueno, 17 ml de agua y 8 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 142 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C).

Para el procesamiento se agregaron 65 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 65 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue extraída tres veces con sendas porciones de 26 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas con 10 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con 15 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 25 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio.

anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa) Se obtuvieron 0,66 g de base en bruto (44,4% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3 x 15 cm llena de sílica gel Por elución con eter/n-hexano 1 3 (V V) se obtuvieron 0,40 g de base, a partir de la cual por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2 butanona se obtuvieron 0,36 g (23,4% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (2',5'-difluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina de punto de fusión 165°C

Ejemplo 31

Clorhidrato de (2-benzo[1,3]dioxol-5-ilbencil)dimetilamina

1,71 g (8,24 mmol) del 2-(dimetilaminometil) bencenoborato de dimetilo preparado según el ejemplo 18 (1ª etapa), 1,10 g (5,49 mmol) de 4-bromo-1,2-(metilenodioxil)benceno y 1,94 g (18,3 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 38 ml de tolueno, 15 ml de agua y 8 ml de etanol Bajo atmosfera de nitrógeno se agregaron 130 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 55 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 55 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M) La solución orgánica fue

extraída tres veces con sendas porciones de 22 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas con 10 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con 13 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,46 g de base en bruto (104% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3 x 15 cm llena de sílica gel. Por elución con éter/n-hexano 1:1 (V/V) se obtuvieron 1,17 g de base, a partir de la cual por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 1,20 g (74,8% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (2-benzo[1,3]dioxol-5-ylbencil)dimetilamina de punto de fusión 181°C.

Ejemplo 32

Clorhidrato de 1-[2'-(2-dimetilaminoetil)bifenil-3-yl]etanona

2,13 g (13,0 mmol) de ácido 3-acetilbenzobórico, 1,98 g (8,68 mmol) de la [2-(2-bromofenil)etil]dimetilamina preparada según el ejemplo 10 y 3,06 g (28,9 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 60 ml de tolueno, 23 ml de agua y 12 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 206 mg de tetraquis(trifenil

fosfino)paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 90 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 90 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue extraída tres veces con sendas porciones de 35 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas con 20 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con 20 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 40 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 2,08 g de base en bruto (89,5% del rendimiento teórico), a partir de la cual por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 1,57 g (59,6% del rendimiento teórico) de clorhidrato de 1-[2'-(2-dimetilaminoetil)bifenil-3-11]etanona de punto de fusión 141°C.

Ejemplo 33

Clorhidrato de [2-(3',4'-dimetoxibifenil-2-11etil)]dimetilamina

2,22 g (12,2 mmol) de ácido 3,4-dimetoxibencenobórico, 1,86 g (8,14 mmol) de la [2-(2-bromofenil)etil]dimetilamina preparada según el ejemplo 10 y 2,87 g (27,1 mmol) de

carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 55 ml de tolueno, 22 ml de agua y 11 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 193 mg de tetraquis(trifenilfosfin) paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C).

Para el procesamiento se agregaron 90 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 90 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue extraída tres veces con sendas porciones de 35 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas con 20 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con 20 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 35 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,82 g de base en bruto (78,0% del rendimiento teórico), a partir de la cual por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 2,02 g (76,8% del rendimiento teórico) de clorhidrato de [2-(3',4'-dimetoxibifenil-2-iletil)dimetilamina de punto de fusión 179°C.

Ejemplo 34

Clorhidrato de [2-(3'-isopropoxibifenil-2-iletil)dimetilamina

1ª etapa

2-(2-dimetilaminoetil)bencenoborato de dimetilo

19,0 g (83,2 mmol) de la [2-(2-bromofenil)etil]dimetilamina preparada según el ejemplo 10 (2ª etapa) fueron disueltos en 300 ml de tetrahidrofurano y enfriados en baño refrigerante (isopropanol/hielo seco) a -70°C. Se agregaron por gotas y bajo atmósfera de nitrógeno 60 ml (95,7 mmol) de solución de butil litio (1,6 M en hexano) de manera que la temperatura no superó -60°C. Después de dos horas de agitación a -70°C se agregaron por gotas 28 ml (250 mmol) de borato de trimetilo también de manera que la temperatura no superara -60°C. En el término de 15 horas se calentó a 25°C y se concentró la solución en evaporador rotatorio (50-1 KPa) sin aporte de calor. El residuo fue disuelto en 200 ml de n-hexano, agitado durante una hora, filtrado por filtro sinterizado bajo atmósfera protectora de nitrógeno y el filtrado fue concentrado en evaporador rotativo (50-1 KPa) sin aporte de calor. De esta manera se obtuvieron 14,1 g de 2-(2-dimetilaminoetil)bencenoborato de dimetilo (76,5% del rendimiento teórico).

2ª etapa

Clorhidrato de [2-(3'-isopropoxibifenil-2-yl)etil]dimetilamina

1,20 g (5,43 mmol) de 2-(2-

dimetilaminoetil)bencenoborato de dimetilo de la etapa 1, 1,75 g (8,14 mmol) de 3-bromoisopropoxibenceno y 1,92 g (18,1 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 37 ml de tolueno, 15 ml de agua y 8 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 129 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas con temperatura del baño 110°C.

Para el procesamiento se agregaron 60 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 60 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue extraída tres veces con sendas porciones de 23 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas con 10 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con 14 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 25 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,32 g de base en bruto (86,0% del rendimiento teórico) a partir de la cual por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 1,11 g (63,9% del rendimiento teórico) de clorhidrato de [2-(3'-isopropoxibifenil-2-il)etil]dimetilamina de punto de fusión 164°C.

Ejemplo 35

Clorhidrato de [2-(4'-cloro-3'-metoxibifenil-2-il)etil]dimetil amina

1,20 g (5,43 mmol) del 2-(2-dimetilaminoetil) bencenoborato de dimetilo preparado según el ejemplo 34 (1ª etapa), 1,80 g (8,14 mmol) de 5-bromo-2-cloroanisol y 1,92 g (18,1 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 37 ml de tolueno, 15 ml de agua y 8 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 129 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C).

Para el procesamiento se agregaron 60 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 60 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue extraída tres veces con sendas porciones de 23 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases acidas reunidas fueron lavadas con 10 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con 14 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 25 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,43 g de base en bruto (90,7% del rendimiento teórico), a partir de la cual por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 1,34 g (75,6% del rendimiento teórico) de clorhidrato de [2-(4'-cloro-3'-metoxibifenil-2-

11)etil]dimetilamina de punto de fusión 227°C

Ejemplo 36

Clorhidrato de 4-cloro-2'-(2-dimetilaminoetil)bifenil-3-ol

0,58 g (2,01 mmol) de la base del clorhidrato de [2-(4'-cloro-3'-metoxibifenil-2-il)etil]dimetilamina preparada según el ejemplo 35 se calentaron a reflujo durante dos horas con 58 ml de solución de bromuro de hidrogeno (48 m% en agua) (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento la preparación se vertió en 700 ml de solución de bicarbonato de potasio (1 M) (pH 7-8), se extrajo tres veces con sendas porciones de 100 ml de eter, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (50-1 KPa) Se obtuvieron 0,54 g de base en bruto (98,0% del rendimiento teórico), que por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2 butanona dieron 0,51 g (93,5% del rendimiento teorico) de clorhidrato de 4-cloro-2'-(2-dimetilaminoetil)bifenil-3-ol de punto de fusión 164°C

Ejemplo 37

Clorhidrato de dimetil-(3'-nitrobifenil-2-ilmetil)amina

1,04 g (6,20 mmol) de ácido nitrobenceno-bórico, 1,21 g (5,64 mmol) de la (2-bromobencil)dimetilamina preparada segun

el ejemplo 1 (2ª etapa) y 1,99 g (18,8 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 40 ml de tolueno, 16 ml de agua y 8 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 134 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C).

Para el procesamiento se agregaron 65 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 65 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue extraída tres veces con sendas porciones de 25 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas con 10 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con 15 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 25 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 714 mg de base en bruto (49,3% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3 x 25 cm llena de sílica gel. Por elución con éter/n-hexano 1:3 (V/V) se obtuvieron 330 mg de base, a partir de la cual por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 262 mg (15,9% del rendimiento teórico) de clorhidrato de dimetil-(3'-nitrobifenil-2-ilmetil)amina de punto de fusión 147°C.

Ejemplo 38

Diclorhidrato de 4-amino-2'-dimetilaminometilbifenil-3-ol

2,40 g (6,17 mmol) de la base del clorhidrato de N-(2'-dimetilaminometil-3-trifluorometoxibifenil-4-il)acetamida (22) preparada segun el ejemplo 22 se calentaron a reflujo durante 6 horas con 110 ml de solución de bromuro de hidrógeno (33 m% en ácido acético glacial) (temperatura del baño 160°C)

Para el procesamiento la preparación se vertió en 1000 ml de éter y se decantó el sobrenadante. El residuo fue disuelto en agua, lavado tres veces con sendas porciones de 20 ml de éter, alcalinizado a pH 7-8 con solución de bicarbonato de sodio (1 M), extraído tres veces con sendas porciones de 40 ml de éter, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 1,94 g de base en bruto (130% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3 x 30 cm llena de sílica gel. Por elución con éter/n-hexano 2:1 (V/V) se obtuvieron además de 1,72 g de educto prácticamente sin modificar 178 mg de base en bruto, a partir de la cual por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 177 mg (7,5% del rendimiento teórico) de diclorhidrato de 4-amino-2'-dimetilaminometilbifenil-3-ol que por calentamiento se

descomponía a partir de 120°C

Ejemplo 39

Clorhidrato de (3',5'-difluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina
1,71 g (8,26 mmol) del 2-(dimetilaminometil)
bencenoborato de dimetilo preparado según el ejemplo 18 (1ª
etapa), 1,06 g (5,51 mmol) de bromo-3,5-difluorobenceno y
1,94 g (18,3 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en
una mezcla de 38 ml de tolueno, 15 ml de agua y 7,5 ml de
etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 131 mg de
tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo
durante 16 horas (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 60 ml de éter y se
lavó tres veces con sendas porciones de 60 ml de solución de
hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue
extraída tres veces con sendas porciones de 24 ml de ácido
clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas
con 25 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con
14 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo
tres veces con sendas porciones de 25 ml de éter, las fases
orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio
anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio
(50-1 KPa). Se obtuvieron 1,19 g de base en bruto (87,6% del
rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3
x 25 cm llena de sílica gel. Por elución con éter/n-hexano
1:3 (V/V) se obtuvieron 990 mg de base, a partir de la cual

por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2 butanona se obtuvieron 1,06 g (37,2% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (3',5'-difluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina que por calentamiento se descompone a partir de 190°C

Ejemplo 40

Clorhidrato de (2',5'-dimetoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina
1,61 g (7,79 mmol) del 2-(dimetilaminometil)
bencenoborato de dimetilo preparado segun el ejemplo 18 (1ª etapa), 1,13 g (5,20 mmol) de 2-bromo-1,4-dimetoxi-benceno y 1,83 g (17,3 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 35 ml de tolueno, 14 ml de agua y 7 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 123 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 55 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 55 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue extraída tres veces con sendas porciones de 22 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases acidas reunidas fueron lavadas con 20 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con 13 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 20 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio

anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa) Se obtuvieron 770 mg de base en bruto (61,0% del rendimiento teórico), a partir de la cual por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2 butanona se obtuvieron 777 mg (49,7% del rendimiento teórico) de clorhidrato de (2',5'-dimetoxibifenil-2-ilmetil) dimetilamina de punto de fusión 169°C

Ejemplo 41

Diclorhidrato de 2'-dimetilaminometil-5-trifluorometoxi bifenil-2-ilamina

6,24 g (30,1 mmol) del 2-(dimetilaminometil) bencenoborato de dimetilo preparado segun el ejemplo 18 (1ª etapa), 5,14 g (20,1 mmol) de 2-bromo-4-trifluorometoxifenilamina y 7,09 g (66,9 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 140 ml de tolueno, 55 ml de agua y 27 ml de etanol. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 476 mg de tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 220 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 220 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue extraída tres veces con sendas porciones de 90 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas

con 90 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con 52 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 90 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 3,46 g de base en bruto (55,5% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 4 x 30 cm llena de sílica gel. Por elución con éter/n-hexano 1:1 (V/V) se obtuvieron 1,73 g de base (27,8% del rendimiento teórico). A partir de 316 mg de esta base y por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 389 mg de diclorhidrato de 2'-dimetilaminometil-5-trifluorometoxibifenil-2-ilamina de punto de fusión 125°C.

Ejemplo 42

Clorhidrato de N-(2'-dimetilaminometil-5-trifluorometoxibifenil-2-il)acetamida

1,42 g (4,56 mmol) de la base de la 2'-dimetilaminometil-5-trifluorometoxibifenil-2-ilamina preparada según el ejemplo 41 se calentaron durante 24 horas con 80 ml de solución de bromuro de hidrógeno al 33 m% en ácido acético glacial (temperatura del baño 140°C).

Para el procesamiento la preparación se vertió en 800 ml de éter y se decantó el sobrenadante. El residuo fue disuelto

en agua, lavado tres veces con sendas porciones de 50 ml de éter, alcalinizado a pH mayor de 12 con solución de hidróxido de potasio (1 M), extraído tres veces con sendas porciones de 50 ml de éter, los extractos orgánicos reunidos fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados en evaporador rotatorio (50-1 KPa) Se obtuvieron 1,94 g de base en bruto (130% del rendimiento teórico), que se cargaron sobre una columna de 3 x 30 cm llena de sílica gel La elucion con éter dio 940 mg de base (85,1% del rendimiento teórico) A partir de 303 mg de esta base y por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa) con clorotrimetilsilano/agua en 2 butanona se obtuvieron 274 mg de clorhidrato de N-(2'-dimetilaminometil-5-trifluorometoxibifenil-2-il)acetamida de punto de fusión 115°C

Ejemplo 43

Clorhidrato de 3,5-dicloro-2'-dimetilaminometil-bifenil-4-il amina

6,14 g (29,7 mmol) del 2-(dimetilaminometil) bencenoborato de dimetilo preparado según el ejemplo 18 (1ª etapa), 10,0 g (41,5 mmol) de 4-bromo-2,6-dicloroanilina y 10,5 g (98,7 mmol) de carbonato de sodio fueron disueltos en una mezcla de 100 ml de tolueno, 40 ml de agua y 20 ml de etanol Bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 354 mg de

tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) y se calentó a reflujo durante 16 horas (temperatura del baño 110°C)

Para el procesamiento se agregaron 200 ml de éter y se lavó tres veces con sendas porciones de 130 ml de solución de hidróxido de potasio (0,5 M). La solución orgánica fue extraída tres veces con sendas porciones de 90 ml de ácido clorhídrico (5 m%), las fases ácidas reunidas fueron lavadas con 50 ml de éter y alcalinizadas a pH aproximadamente 12 con 45 ml de solución de hidróxido de sodio (32 m%). Se extrajo tres veces con sendas porciones de 100 ml de éter, las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas en evaporador rotatorio (50-1 KPa). Se obtuvieron 6,88 g de base en bruto (78,7% del rendimiento teórico). A partir de 765 mg de este producto en bruto y por la técnica del ejemplo 1 (3ª etapa), con clorotrimetilsilano/agua en 2-butanona se obtuvieron 470 mg (54,8% del rendimiento teórico) de clorhidrato de 3,5-dicloro-2'-dimetilamino-metilbifenil-4-ilamina.

Ensayos farmacológicos

Ensayo de Writhing en el ratón

Las investigaciones sobre la eficacia analgésica se llevaron a cabo en el ensayo de Writhing inducido con fenilquinona en el ratón (modificado por I. C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959)). A tal

efecto se utilizaron ratones NMRI machos de un peso de 25 a 30 g Grupos de 10 animales por dosis de sustancia recibieron 10 minutos después de la administración intravenosa de la sustancia de ensayo 0,3 ml/ratón de una solución acuosa al 0,02% de fenilquinona (Fenilbenzoquinona, empresa Sigma, Deisenhofen, Alemania, Preparación de la solución con agregado de 5% de etanol y conservación en baño maria a 45°C) por vía intraperitoneal Los animales fueron colocados individualmente en jaulas de observación Mediante un contador a tecla se contó la cantidad de movimientos de extensión inducidos por el dolor (la así denominada reacción de Writhing = enderezamiento del cuerpo con extensión de las extremidades posteriores) 5 a 20 minutos después de la administración de la fenilquinona Como control se utilizaron animales a los que se administró solamente solución fisiológica de cloruro de sodio Todas las sustancias fueron ensayadas en la dosificación normalizada de 10 mg/kg La inhibición porcentual de la reacción de Writhing por la sustancia fue calculada por la siguiente fórmula

$$\% \text{ inhibición} = 100 - \frac{\text{Reacciones de Writhing de los animales tratados}}{\text{Reacción de Writhing de los animales de control}} * 100$$

Para algunas sustancias se calculó a partir de la disminución en función de la dosis de las reacciones de

Writhing en comparación con los grupos de control de fenilquinona investigados en paralelo y mediante análisis de regresión (programa de evaluación Martens, Servicio EDV, Eckental, Alemania) los valor ED₅₀ con un intervalo de confiabilidad del 95% de la reacción de Writhing

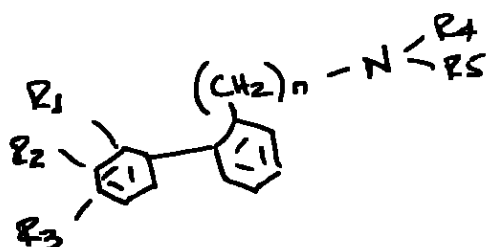
Todos los compuestos de la invencion ensayados tienen un pronunciado efecto analgésico Los resultados estan resumidos en la siguiente Tabla I

Tabla 1 Ensayo de Writhing en el raton

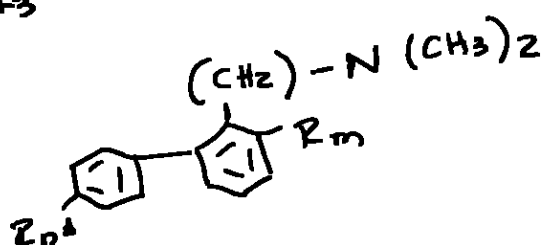
Ejemplo	% inhibición de la reacción de Writhing a 10 mg/kg intravenosa	ED ₅₀ (mg/kg intravenosa)
(1)	53	
(2)	89	4,55
(3)	100	0,24
(4)	75	3,95
(5)	68	4,31
(6)	88	4,26
(7)	90	2,55
(8)	67	7,15
(9)	89	2,32
(10)	100	1,70
(11)	74	
(12)	89	1,74
(13)	81	5,30
(14)	100	2,28
(15)	52	3,66
(16)	89	4,59
(17)	90	

(18)	83	
(19)	86	
(20)	83	4,99
(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	
(43)	99	

Solic



DZ



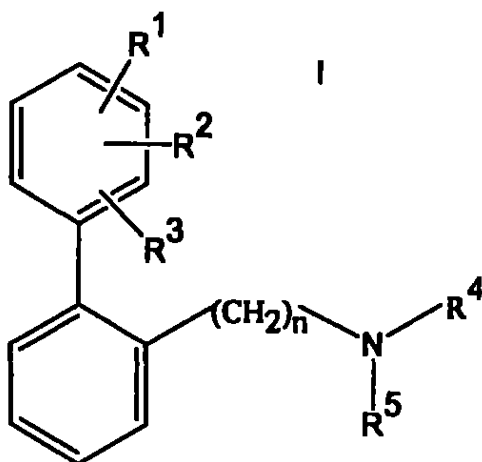
$R_n =$ halógeno
alquilo C_{1-4}
alcoxi C_{1-2}

$R_m = H$
es igual al de la solicitud cuando
 R_1 y $R_2 = H$
 $R_3 =$ halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-2}
y R_4 y $R_5 = CH_3$

R 1-7	datos (I)	D1	novedad	4 n.º
8-16	procedi./.	D2	novedad	1 n.º
17-18	medica/	D1	n.º	
19-31	uso	D2	n.º	

RETVTNDTCACTIONFS

1 - Derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo
sustituídos de la fórmula general I



en la cual $n = 1 \text{ ó } 2$

R^1 , R^2 , R^3 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , CHO, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , OR^6 , NR^6R^7 , un radical alquilo C_{1-6} , arilo, acetilo, acetamídilo, benzoilo o arilo ligado a través de un radical C_{1-6} alquilenos, o R^1 y R^2 en conjunto representan los radicales OCH_2O , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{CH}=\text{CHO}$, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}$ o $\text{CH}=\text{CHNH}$,

R^4 y R^5 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H o un radical C_{1-6} -alquilo,

R^6 , R^7 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, un radical C_{1-6} -alquilo, arilo, o arilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

en forma de sus bases y/o sales con ácidos fisiológicamente tolerables, exceptuando los compuestos

2'-dimetilaminometilbifenil-2-carbaldehído,
 bifenil-2-ilmetildimetilamina,
 2'-dimetilaminometilbifenil-2-ol y el correspondiente
 clorhidrato,
 (2',3'-dimetoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina y el
 correspondiente clorhidrato y bromhidrato,
 (4'-metilbifenil-2-ilmetil)-dimetilamina,
 (2'-metilbifenil-2-ilmetil)-dimetilamina,
 4-cloro-2'-dimetilaminometilbifenil-2-carbonitrilo,
 (2'-dimetilaminometilbifenil-2-il)metanol,
 2'-dimetilaminometilbifenil-2,3-diol y el correspondiente
 bromhidrato,
 [2-(3',4'-dimetoxibifenil-2-il)etil)]-dimetilamina y el
 correspondiente clorhidrato,
 [2-(2',3'-dimetoxi-6'-metilbifenil-2-il)etil)]-dimetilamina y
 el correspondiente bromhidrato,
 y
 bifenil-2-iletildimetilamina

2 - Derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo
 sustituidos segun la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque
 R^1 , R^2 y/o R^3 representan un radical C_{1-3} -alquilo y los demás
 sustituyentes así como n tienen los significados segun la
 fórmula general I

3 - Derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo
 sustituidos segun la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADOS

porque R^1 , R^2 y/o R^3 representan un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-3} -alquileo y los demás sustituyentes y n tienen los significados indicados para la fórmula general I

4 - Derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituidos segun una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADOS porque R^4 y/o R^5 representan un radical C_{1-3} -alquilo y los demás sustituyentes y n tienen los significados indicados para la formula general I

5 - Derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituidos segun una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADOS porque R^6 y/o R^7 representan un radical C_{1-3} -alquilo y los demás sustituyentes y n tienen los significados indicados para la fórmula general I

6 - Derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituidos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADOS porque R^6 y/o R^7 representan un radical arilo ligado a traves de un radical C_{1-3} -alquileo y los demás sustituyentes y n tienen los significados indicados para la fórmula general I

7 - Derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituidos segun la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque comprenden
(3'-metoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su correspondiente clorhidrato

(4'-clorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina y el correspondiente clorhidrato

2'-dimetilaminometilbifenil-3-ol y el correspondiente clorhidrato

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

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

(2'-fluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina y el correspondiente clorhidrato

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

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

(3'-cloro-4'-fluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina y el correspondiente clorhidrato

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

dimetil-[2-(2-metilbenzofuran-4-il)bencil]amina y el correspondiente clorhidrato

2'-dimetilaminometilbifenil-2-carbaldehído y el correspondiente clorhidrato

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

2'-dimetilaminometilbifenil-3-carbaldehído y el

correspondiente clorhidrato

bifenil-2-ilmetildimetilamina y el correspondiente clorhidrato

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

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

dimetil-(4'-nitro-3'-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)-amina y el correspondiente clorhidrato

(3',4'-difluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina y el correspondiente clorhidrato

(4'-fluoro-3'-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)dimetil-amina y el correspondiente clorhidrato

(4'-cloro-3'-metoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina y el correspondiente clorhidrato

N-(2'-dimetilaminometil-3-trifluorometoxibifenil-4-il)aceta-
mida y el correspondiente clorhidrato

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

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

4-cloro-2'-dimetilaminometilbifenil-3-ol y el correspondiente clorhidrato

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

(4'-metanosulfonilbifenil-2-ilmetil)dimetilamina y el correspondiente clorhidrato

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

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

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

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

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

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

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

4-cloro-2'-(2-dimetilaminoetil)bifenil-3-ol y el correspondiente clorhidrato

dimetil-(3'-nitrobifenil-2-ilmetil)amina y el correspondiente clorhidrato

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

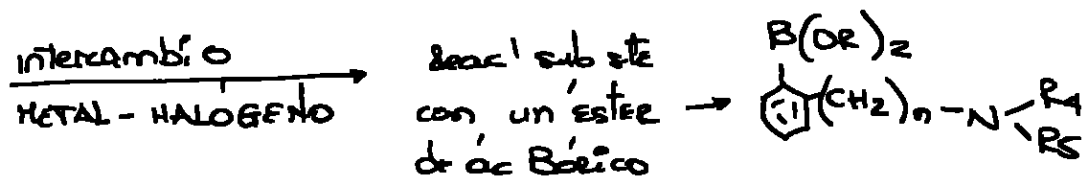
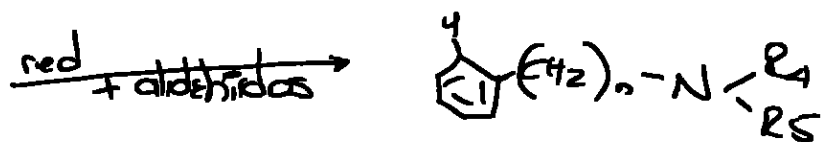
(3',5'-difluorobifenil-2-ilmetil)dimetilamina y el correspondiente clorhidrato

(2',5'-dimetoxibifenil-2-ilmetil)dimetilamina y el



II

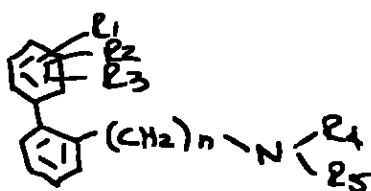
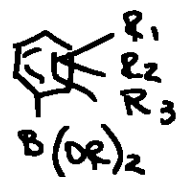
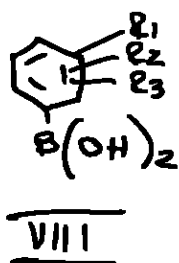
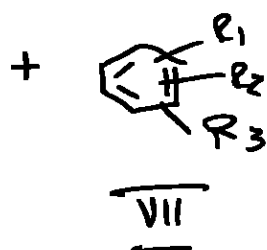
III



V



VI



I

D1 = no proced.

D2 = " "

correspondiente clorhidrato

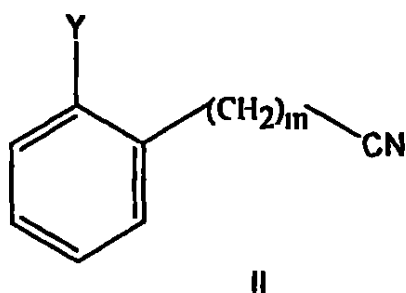
2'-dimetilaminometil-5-trifluorometoxibifenil-2-ilamina y el correspondiente diclorhidrato

N-(2'-dimetilaminometil-5-trifluorometoxibifenil-2-

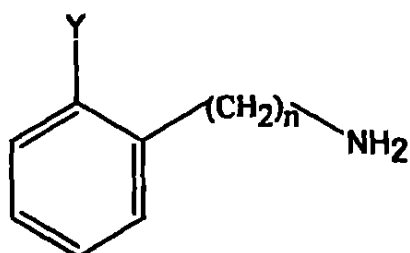
il)acetamida y el correspondiente clorhidrato

3,5-dicloro-2'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilamina y el correspondiente clorhidrato

8 - Procedimiento de preparación de derivados de 2-dimetilaminoalquilbifenilo sustituidos de la fórmula general I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque compuestos de la formula general II

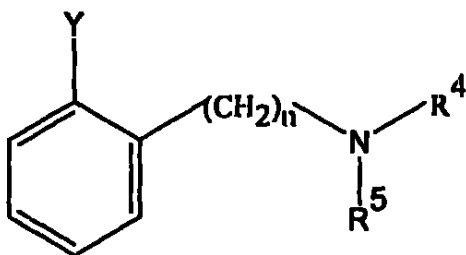


en la cual Y representa Cl, Br o I y $m = 0$ o 1 en solución, se reducen con reductores para dar compuestos de la fórmula III en que $n = 1$ ó 2



III

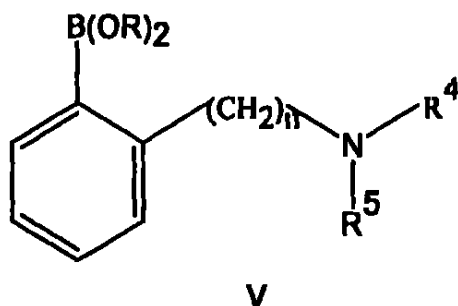
y éstos se purifican y aislan por métodos convencionales, los compuestos de la fórmula general III se hacen reaccionar en presencia de un reductor con aldehídos C₁₋₆ alifáticos para dar compuestos de la fórmula general IV



IV

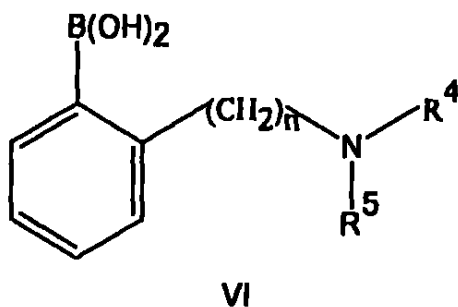
en que R⁴ y R⁵ tienen los significados indicados para la fórmula general I, según la reivindicación 1, y éstos se purifican y aislan por métodos convencionales,

los compuestos de la fórmula general IV se hacen reaccionar por intercambio metal-halógeno y reacción subsiguiente con un éster de ácido bórico a una temperatura menor o igual a (0°C) para dar compuestos de la fórmula general V



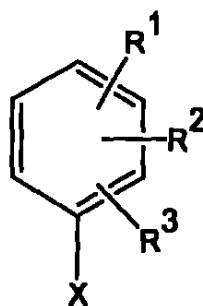
en que R representa un radical alquilo y éstos se aíslan y purifican por métodos convencionales y sin mayor purificación se utilizan en la siguiente etapa de reacción,

los compuestos de la formula general V se hacen reaccionar con ácidos acuosos para dar compuestos de la fórmula general VI



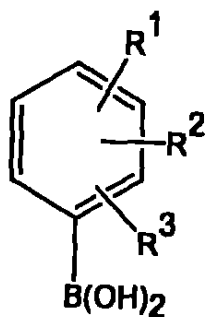
y éstos se purifican y aíslan por métodos convencionales,

los compuestos de la formula general V o VI se hacen reaccionar en una reacción catalizada por un metal de transición en un éter alifático, un hidrocarburo, un alcohol, un hidrocarburo clorado, agua o mezcla de estos solventes, a temperaturas entre 20 y 150°C, con compuestos de la fórmula general VII

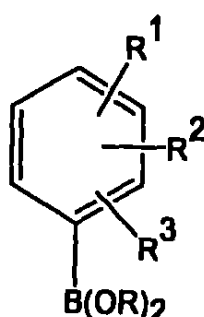


VII,

en que X representa Cl, Br, I u $\text{OSO}_2\text{C}_p\text{F}_{(2p+1)}$ y R^1 a R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I según la reivindicación 1, para dar compuestos de la fórmula general I que se purifican y aislan por métodos convencionales o los compuestos de las fórmulas generales VIII o IX



VIII



IX,

en que R^1 a R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I según la reivindicación 1, se hacen reaccionar en una reacción catalizada por un metal de transición en un éter alifático, un hidrocarburo, un alcohol, un hidrocarburo clorado, agua o mezcla de estos solventes a temperaturas entre 20 y 150°C con compuestos de la fórmula generales III o IV para dar compuestos de la fórmula general

I que se purifican y aislan por metodos convencionales

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

10 - Procedimiento según las reivindicaciones 8 ó 9, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general III se hacen reaccionar con aldehidos alifáticos C_{1-6} en presencia de ácido fórmico y/o borohidruro de sodio

11 - Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 8 a 10, CARACTERIZADO porque el intercambio halógeno-metal se lleva a cabo con magnesio y/o butil litio

12 - Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 8 a 11, CARACTERIZADO porque el éster de ácido bórico es un borato de trialkilo, preferiblemente borato de trimetilo

13 - Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 8 a 12, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general V se hacen reaccionar con ácido clorhídrico para dar 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 hacen reaccionar en una reacción catalizada por compuestos de paladio(0) y/o sales de paladio(II), preferiblemente por tetraquis(trifenilfosfin)

paladio, bis(dibencilidenacetone)paladio, paladio elemental sobre carbón activado, cloruro de paladio(II) y/o acetato de paladio(II)

15 - Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 8 a 13, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general VIII o IX se hacen reaccionar en una reacción catalizada por compuestos de paladio(0) o por sales de paladio(II), preferiblemente por tetraquis(trifenilfosfin) paladio, bis(dibencilidenacetone)paladio, paladio elemental sobre carbón activado, cloruro de paladio(II) y/o acetato de paladio(II)

16 - Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 8 a 15, CARACTERIZADO porque la reacción catalizada por metal de transición se lleva a cabo en 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, hexano, etanol, isopropanol, cloroformo, diclorometano, agua o mezcla de estos solventes

17 - Medicamento que contiene como sustancia activa farmacéutica al menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 en forma de su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente tolerable y eventualmente otras sustancias activas y/o excipientes

18 - Medicamento según la reivindicación 17 para el tratamiento de dolores, reacciones inflamatorias y alérgicas,

depresiones, abuso de farmacos y alcohol, gastritis, diarrea, incontinencia urinaria, afecciones cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, afecciones psíquicas y/o epilepsia

19 - Uso de al menos un derivado de 2-dialquilamino-alquilbifenilo sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 en forma de su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente tolerable para preparar un medicamento para combatir el dolor

20 - Uso de al menos un derivado de 2-dialquilamino-alquilbifenilo sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 en forma de su base y/o una sal con ácidos fisiológicamente tolerables para preparar un medicamento para el tratamiento de reacciones inflamatorias

21 - Uso de al menos un derivado de 2-dialquilamino-alquilbifenilo sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 en forma de su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente tolerable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones alérgicas

22 - Uso de al menos un derivado de 2-dialquilamino-alquilbifenilo sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 en forma de su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente tolerable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones

23 - Uso de al menos un derivado de 2-dialquilamino-

alquilbifenilo sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 en forma de su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente tolerable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de abuso de fármacos y/o alcohol

24 - Uso de al menos un derivado de 2-dialquilamino-alquilbifenilo sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 en forma de su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente tolerable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de gastritis

25 - Uso de al menos un derivado de 2-dialquilamino-alquilbifenilo sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 en forma de su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente tolerable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diarrea

26 - Uso de al menos un derivado de 2-dialquilamino-alquilbifenilo sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 en forma de su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente tolerable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria

27 - Uso de al menos un derivado de 2-dialquilamino-alquilbifenilo sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1 en forma de su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente tolerable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones

cardiovasculares

28 - Uso de al menos un derivado de 2-dialquilamino-alquilbifenilo sustituido de la fórmula general I segun la reivindicación 1 en forma de su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente tolerable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vias respiratorias

29 - Uso de al menos un derivado de 2-dialquilamino-alquilbifenilo sustituido de la fórmula general I segun la reivindicación 1 en forma de su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente tolerable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la tos

30 - Uso de al menos un derivado de 2-dialquilamino-alquilbifenilo sustituido de la fórmula general I segun la reivindicación 1 en forma de su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente tolerable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones psíquicas

31 - Uso de al menos un derivado de 2-dialquilamino-alquilbifenilo sustituido de la fórmula general I segun la reivindicación 1 en forma de su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente tolerable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia

Nota

Los folios

96 Tarjeta archivo temático

97 " " propietarios,

fueron retirados para archivar

Octubre 11 de 2000

Se retiró el folio 95 correspondiente
al extracto para publicación

202041

19 abril /02

18
95



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Nombre e identificación del Solicitante (1) ☒
- Nombre e identificación del Inventor (1) ☒
- Título o nombre de la Invención (1) ☒
- Descripción (6) ☒
- Reivindicaciones (80) ☒
- Resumen (5) ☒
- Comprobante de Pago (2) ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Admisión: 3414
Fecha (RC): 2020-08-03 15:48:49
Trámite: 032 FASES DE D I REGISTRO 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-7 3 4
Fax 281 31 25 e-mail info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-58414

Fecha 4 de Agosto del 2000

Se certifica que

Desde fecha 18 de septiembre de 1998,
del folio 100 238 al folio 100.245 del
libro de Protocolo N^o 348 , obra el poder
N^o 18 684 conferido por GRUNENTHAL
GmbH

domiciliado(a) en Aachen - Alemania

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

Representante en Santafé de Bogotá D C Los
MISMOS

Facultad para desistir y sustituir si

Revisado 202022



Industria y Comercio

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-58414

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

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

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

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

SI [x] NO [] EXTEMPORANEAMENTE [] Revindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París

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

SI [] NO [x] NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art 4, D-3 Convenio de París, Concepto 5 de enero de 1999 SIC)

SI [] NO [x] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

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

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud

SI [] NO [X] Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [] NO [X] Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente

Santafé de Bogotá, D C , 4 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO
202022

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

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1325
00 OSB-414
AGIK 31/135

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

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art 8, Art 13-a)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art 13-e)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art 13-b)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art 13-c)
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art 14-c junto con el literal d) del Art 4 del Dto 117 /94)
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art 14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art 13-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)
- SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

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

Santa Fe de Bogotá, D C ,
Octubre 11, de 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO	1325
EXPEDIENTE	00 058 414
IPC	A 61 K 31/135

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

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

EXAMINADOR TECNICO
DE PATENTES 202007

JEFE DIVISIÓN
NUEVAS CREACIONES

Santa Fe de Bogotá, D C
Octubre 11 del 2000

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES INTENDENCIA

EXPEDIENTE 00-58414

AUTO 2676

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Tener como representante de la sociedad solicitante al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA.

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

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE **24 OCT. 2000**
Dado en Bogotá D C , a los _____

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D C , ²⁶ **26 OCT 2000** notificado por anotación en estado de esta misma fecha

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

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