

JOSE LLORED A CAMACHO & CO

Calle 72 No 5-83 Piso 5, Bogotá D.C. Tel 6069700 Fax 6069701

230
234

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad 00-058414-00009-0000 Feb 2006-05-05 17:15:06

Dep 2020 NUECREACIONES

Tra 2 PATENTES Era 1 READEPOSITO

Act 444 RESPUESTA REQUE Folios 20

E. _____ S. _____ D. _____

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

1 Me refiero al auto dictado por ese despacho notificado por fijación en lista de 29 de Diciembre de 2005 y a mi memorial de solicitud de plazo de 22 de Marzo de 2006

2 Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No 1965 bajo el acápite de Usos, atentamente me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 31 reivindicaciones y un nuevo resumen con el fin de resaltar los derivados de 2 dialquilaminoalquilbifenilo, un procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos. En este orden de ideas, con el nuevo capítulo reivindicatorio se han realizado algunas modificaciones a saber

folios
245-260

(i) se han modificado las reivindicaciones 19 - 31 objetadas, y

— Resultado
a alcanzar

(ii) se han hecho aún más específicos los posibles sustituyentes
(R₁, R₂, R₃) de la fórmula I de la reivindicación 1

— H FCB

De conformidad con lo anterior, me permito presentar copia del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 31 reivindicaciones que han sido modificadas de acuerdo con los puntos arriba expuestos

Sobre este particular, me permito manifestar al señor Examinador que las anteriores modificaciones no constituyen de ninguna manera una ampliación al

alcance de la presente invención, toda vez que las mismas solamente obedecen a dar respuesta a la objeción de usos, mediante la limitación del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, con el fin de definir en forma aún más clara y precisa el objeto de la invención para su estudio por parte de ese Despacho

3 ANTECEDENTES DE LA INVENCION Y SOLUCION TECNICA PLANTEADA

El tratamiento de estados algésicos crónicos y no crónicos tiene gran importancia en la medicina. Los opioides clásicos como por ejemplo la morfina son eficaces en la terapia de dolores 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.

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 recientemente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental de la nocicepción.

Considerando todo lo anterior, el problema a solucionar es, obtener sustancias de efecto analgésico adecuadas para la terapia del dolor, que produzcan al mínimo los efectos secundarios de los analgésicos opioides como los ya mencionados.

Conforme a esto, la presente invención resuelve dicho problema, ya que enseña compuestos novedosos derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituidos, adecuados para el tratamiento de reacciones inflamatorias y alérgicas, depresiones, abuso de fármacos y/o drogas, gastritis, diarrea, incontinencia urinaria, afecciones cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos, afecciones psíquicas y/o epilepsia y que tienen además, un pronunciado efecto analgésico.

Una vez enfocado en el tema de discusión, me permito llamar la atención del señor Examinador hacia los argumentos que demuestran la Novedad y el Nivel Inventivo de la presente solicitud frente a las enseñanzas de los documentos citados

4 **NOVEDAD**

El señor Examinador cita los documentos, **US 3443943 (D1)**, y **US 4473709 (D2)**, con el fin de objetar la novedad del procedimiento revelado en la presente invención

1 El documento **US 3443943 (D1)**, enseña un proceso fotográfico que involucra, entre otras sustancias, un agente con una mitad hidroquinolina o aminofenol para desarrollar el haluro de plata expuesto. Me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho que en la presente invención **se revelan composiciones que no contienen de ninguna forma un sustituyente hidroxilo (OH) aún menos uno aminofenol**. Del mismo modo, las **composiciones reivindicadas**, en la presente solicitud, están dirigidas como analgésico.

si
(fol 243 y 244)
OH
es amino

2 Finalmente, el documento **US 4473709 (D2)**, revela intermediarios para piretroides e insecticidas similares de fórmula I. Las diferencias estructurales, determinadas por los posibles sustituyentes de la fórmula I de la reivindicación 1, descrita en la presente invención, demuestran que no se trata del mismo componente. Deseo llamar la atención del señor Examinador al hecho que, entre **D2** y la presente invención, existen diferencias marcadas en sus estructuras reivindicadas, como que en la presente solicitud, se encuentra un sustituyente R_1 en el núcleo fenílico que no lleva el sustituyente aminoalquilo ~~en~~ contrasta con **D2** que no contiene ningún tipo de sustituyente. Dicho sustituyente R_1 se encuentra claramente definido en el nuevo capítulo reivindicatorio.

si tiene
ver folio
225
es halog
alquil
fluoroalkil
alcoho
fluoro alcoh

Sobre este particular, atentamente me permito dirigir la atención de ese Despacho al Manual Andino de Patentes, preparado por la Secretaría General de la Comunidad Andina, el cual establece en su acápite "Análisis de la Novedad" varios aspectos que pueden ser útiles para entender que la presente invención se ajusta a la legislación de los países Andinos en lo que se relaciona con la

239
237

novedad de las invenciones Por ejemplo, el mencionado Manual establece que *Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica*¹ (resaltado fuera de texto)

De acuerdo a lo anterior, atentamente me permito manifestar a esa Oficina que ninguno de los documentos citados en el concepto técnico No 1695 resultan relevantes para desvirtuar el nivel inventivo de la materia objeto de la presente invención, ya que es claro que no son documentos relacionados con el objeto de la presente invención, considerando que ninguno de dichos documentos enseña en ninguna forma las características fundamentales que distinguen el procedimiento de la presente invención, esto es

- Obtener una composición de alto efecto analgésico, y que
- Dicha formulación produzca un mínimo de efectos secundarios comparado con los analgésicos opioides

y mucho menos le sugieren a una persona versada en la materia, en forma obvia o evidente, que los derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituidos de acuerdo a la fórmula I, reivindicada, producirían efectos analgésicos que permitieran resolver el problema aquí planteado

no sugieren los efectos. Sugieren la estructura

5 NIVEL INVENTIVO

El señor Examinador objeta el nivel inventivo de la presente invención basándose en el uso de cualquiera de los documentos citados (D1,D2) Sobre este particular, me permito manifestar que dicha afirmación resulta equivocada, ya que, ninguno de los documentos citados por el señor Examinador se refiere o intenta solucionar el mismo problema técnico abordado en la presente solicitud, es decir, la obtención de compuestos de alto efecto

¹ COMUNIDAD ANDINA Secretaría General Manual Andino de Patentes" Junio de 2004 Lima Perú página 65

analgésico adecuados para la terapia del dolor, y que no produzcan o produzcan al mínimo los efectos secundarios que producen los analgésicos tipo opioide

Las enseñanzas del documento D1, se refieren a reveladores fotográficos, donde, estos componentes contienen dos sustituyentes OH en posición *para* en uno de los núcleos fenílicos integrantes del bifenilo. Es claro que, los compuestos reivindicados en la presente invención, no presentan en su estructura la posibilidad de contener dichos grupos OH, mostrando claramente la diferencia entre las enseñanzas de D1 y las enseñanzas de la solicitud en estudio. Del mismo modo, cabe anotar que los compuestos de la presente invención, están dirigidos a ser analgésicos que producen un mínimo de efectos secundarios.

Por su parte, el documento D2 se refiere a composiciones dirigidas a insecticidas, que no contienen sustituyentes en el núcleo fenílico donde no se encuentra el sustituyente aminoalquilo. Sumada a esta clara diferencia, se encuentra que, los compuestos revelados en D2, no tienen ninguna relación con los compuestos enseñados en la presente solicitud, que están dirigidos a ser analgésicos con las características mencionadas a lo largo de este memorial.

Lo anterior claramente demuestra que el documento D2 está dirigido a la solución de un problema diferente al de la presente solicitud, por lo cual sus enseñanzas no son relevantes para objetar el Nivel Inventivo de las composiciones reveladas en la presente invención.

Cabe anotar que las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, aclaran contundentemente los posibles sustituyentes que pueden presentarse en la fórmula I, demostrando las diferencias ya anotadas respecto a las enseñanzas de D1 y D2 con las enseñanzas descritas en la presente invención.

En vista de lo anterior, cabe preguntarse ¿Cómo una persona versada en la materia, que desee dar solución al problema planteado, podrá llegar a un compuesto analgésico, partiendo de las enseñanzas de los documentos citados (D1,D2), considerando que el primero de ellos enseña reveladores fotográficos y el segundo insecticidas?

Finalmente, es completamente claro que una persona medianamente versada en la materia no encontraría obvio o evidente, que al utilizar

cualquiera de los documentos propuestos por el señor Examinador, podría llegar a **concluir e incluso obtener, compuestos con alto efecto analgésico**, teniendo como ventaja obtener un mínimo de efectos secundarios, comparado con los analgésicos opioides hasta ahora utilizados

Del mismo modo, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el Manual Andino de Patentes también se pronuncia con respecto a los indicios que permiten establecer la presencia de altura inventiva de una solicitud de patente. Específicamente, en dicho Manual se establece lo siguiente

"10 4 Indicios de la existencia de nivel inventivo

En la práctica del examen de fondo se puede utilizar una serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo, tales como

- el carácter inesperado del resultado,
- el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior,
- **la sorprendente sencillez de la solución propuesta,**
- **el hecho de haber superado dificultades técnicas reales,**
- **la originalidad de la solución,** que se aparta del camino conocido y abre una nueva vía, y
- **el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha¹** (resaltado fuera de texto)

Tal como se ha expuesto tanto en la descripción de la solicitud bajo estudio, como en el presente escrito, el estado de la técnica enseñaba composiciones de efecto analgésico pronunciado, que producen efectos secundarios

La presente solicitud sorprende, puesto que a pesar de su sencillez, logra disminuir los efectos secundarios generados por el analgésico, aun cuando produce un efecto analgésico. En este orden de ideas, los compuestos reivindicados en la presente invención, demuestran una solución original al problema técnico y dan respuesta a la necesidad insatisfecha, de obtener dichos analgésicos y que reduzcan al máximo los efectos secundarios al ser utilizados

6 **CONCLUSION**

Los anteriores argumentos son contundentes a la hora de demostrar como ninguno de los documentos D1, o D2, citados por el señor Examinador resulta relevante para desvirtuar la novedad y la altura inventiva que reviste la materia de la presente solicitud

En este orden de ideas, se han mostrado las claras diferencias que existen entre el estado de la técnica descrito por (D1 y D2), con respecto a las enseñanzas adquiridas de la presente invención. Dichas diferencias se basan en que se trata de compuestos dirigidos a ser reveladores fotográficos (D1) e intermedarios para piretroides e insecticidas similares (D2). Estas diferencias muestran claramente que no existe relación entre las enseñanzas encontradas en D1 y D2, con las enseñanzas reveladas en la presente invención.

En conclusión, es claro que la presente invención sí posee el **NIVEL INVENTIVO** y **LA NOVEDAD**, requeridos sobre las enseñanzas de las referencias citadas en D1, y D2, toda vez que ninguno de dichos documentos permitiría a una persona versada en la materia llegar de manera obvia ni evidente, al objeto reivindicado y descrito en la presente solicitud, con las nuevas características técnicas específicas que brindan una solución efectiva al problema propuesto

7 Anexo me permito presentar

- (i) Recibo No 06-32 554, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones realizadas,
- (ii) Copia de las paginas 75 a 90 de las reivindicaciones que reemplazan aquellas originalmente presentadas, en las cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente y copia del nuevo resumen

¹ Ibid, p 81

Señor Superintendente,

NOTHING BUT THE BEST
SHOULD BE IN YOUR
BOOKSHELF

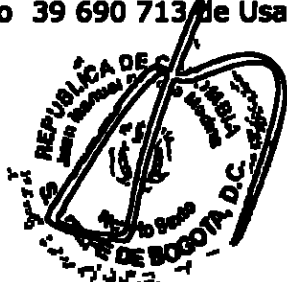

CONGRATULATE YOURSELF

~~CONFIDENTIAL~~

Corrected copy

[illegible]


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C C No 39 690 713/de Usaquén



244

242

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad 00-058414-00000-0000 Fno 2006-05-05 17:16:26
Dep 2080 NUECREACIONES
Tra 2 PATENTES Ene 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Fobol 90

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 32 554
FECHA : MAYO 2 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49930959	02/05/2006	746,440 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	95 000 00
		TOTAL	\$ 95,000 00

SOM NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

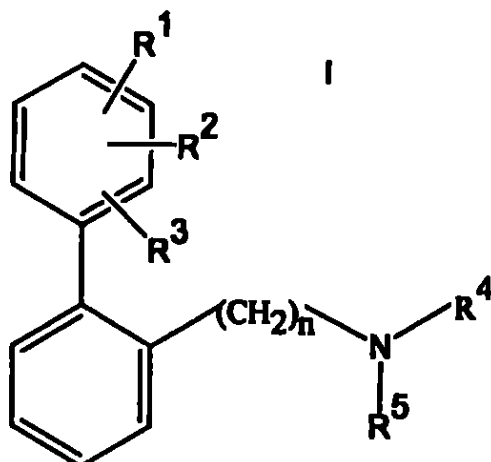
RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

52

RESUMEN

La invención se refiere a derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituidos de la fórmula general I



en la cual $n = 1 \text{ ó } 2$

R^1 representa CN, NO₂, CHO, SO₂CH₃, SO₂CF₃, O-arilo, O-C₍₁₋₆₎-alquilen-arilo, NR⁶R⁷, un radical arilo, acetilo, acetamidilo o arilo ligado a través de un radical C₁₋₆ alquileno,

R^2 representa H, F, Cl, Br, CN, NO₂, CHO, SO₂CH₃, SO₂CF₃, OR⁶, NR⁶R⁷, un radical alquilo C₁₋₆, arilo, acetilo, acetamidilo, benzoilo o arilo ligado a través de un radical C₁₋₆ alquileno, o R^1 y R^2 en conjunto representan los radicales OCH₂CH₂O, CH=CHO, CH=C(CH₃)O o CH=CHNH,

R^3 representa H, F, Cl, Br, CN, NO₂, CHO, SO₂CH₃, SO₂CF₃, OR⁶, NR⁶R⁷, un radical alquilo C₁₋₆, arilo, acetilo, acetamidilo, benzoilo o arilo ligado a través de un radical C₁₋₆ alquileno,

R⁴ y R⁵ pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H o un radical C₁₋₆-alquilo

(R⁶) R⁷ pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, un radical C₁₋₆-alquilo, arilo, o arilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquileno

en que los radicales alquilo pueden estar al menos monosustituídos con sustituyentes iguales o distintos, elegidos del grupo que comprende halógeno y/o hidroxilo y los radicales arilo representan fenilo o naftilo, que también pueden estar al menos monosustituídos con OH halógeno, CF₃-, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, cicloalcoxi-C₁₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇, alquileno-C₂₋₆ o fenilo

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

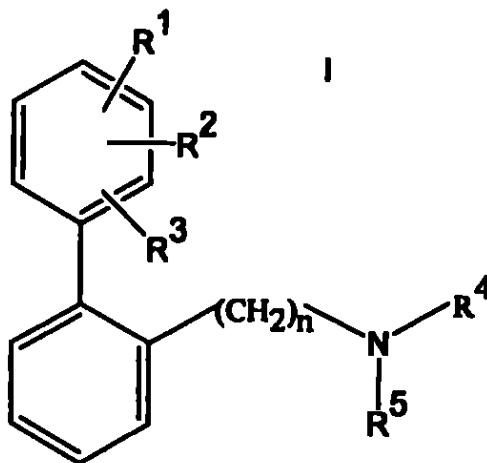
4-cloro-2'-dimetilaminometilbifenil-2-carbonitrilo,

4-(2 -N N-dimetilaminometilfenil)-2-fluoranilina

a procedimiento para su preparación, y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos

REIVINDICACIONES

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



en la cual $n = 1 \text{ ó } 2$

R^1 representa CN , NO_2 , CHO , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , O-arilo, O- $C_{(1-6)}$ -alquilen-arilo, NR^6R^7 un radical arilo, acetilo acetamídilo o arilo ligado a través de un radical C_{1-6} alquileno,

R^2 representa 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} alquileno, o R^1 y R^2 en conjunto representan los radicales OCH_2CH_2O , $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$ o $CH=CHNH$,

R^3 representa 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} alquileno, 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 $C_{1,6}$ -alquileno,

en que los radicales alquilo pueden estar al menos monosustituídos con sustituyentes iguales o distintos, elegidos del grupo que comprende halógeno y/o hidroxilo, y los radicales arilo representan fenilo o naftilo, que también pueden estar al menos monosustituídos con OH, halógeno CF_3 -, alquilo- $C_{1,6}$, alcoxi- $C_{1,6}$, cicloalcoxi- $C_{1,7}$, cicloalquilo- $C_{3,7}$, alquileno- $C_{2,6}$ o fenilo

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

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

4-(2'-N,N-dimetilaminometilfenil)-2-fluoranilina

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

3 - Derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituidos según 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 $C_{1,3}$ -alquileno y los demás sustituyentes y n tienen los significados indicados para la fórmula general

I

4 - Derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituidos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3 CARACTERIZADOS porque R⁴ y/o R⁵ representan un radical alquilo-C₁, y los demás sustituyentes y n tienen los significados indicados para la fórmula general I

5 - Derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituidos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADOS porque R⁶ y/o R⁷ representan un radical alquilo-C₁, 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 R⁶ y/o R⁷ representan un radical arilo ligado a través de un radical C₁, -alquileo y los demás sustituyentes y n tienen los significados indicados para la fórmula general I

7 - Derivados de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituidos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque comprenden

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

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

N-(2'-dimetilaminometil-3-trifluorometoxibifenil-4-il)aceta-

250
~~248~~

mida y su clorhidrato

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

(4 -metanosulfonilbifenil-2-ilmetil)dimetilamina y su clorhidrato

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

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

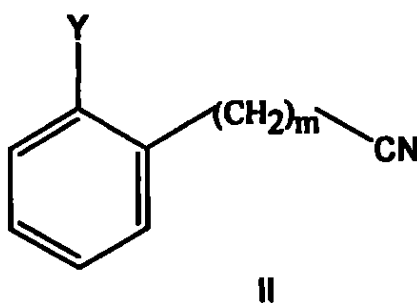
4-amino-2'dimetilaminometilbifenil-3-ol y su clorhidrato

2'-dimetilaminometil-5-trifluorometoxibifenil-2-ilamina y su diclorhidrato

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

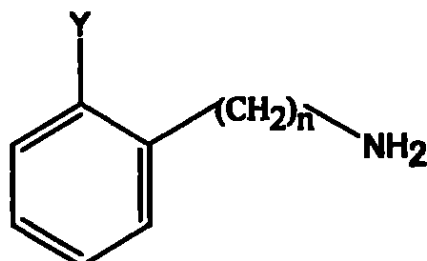
3,5-dicloro-2'dimetilaminometil-bifenil-4-ilamina y su clorhidrato

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 fórmula general II



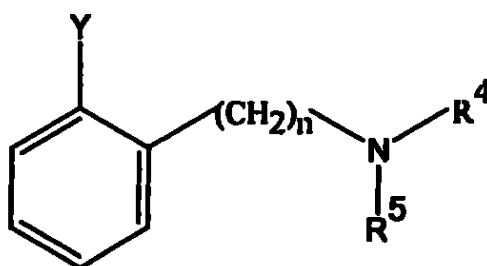
en la cual Y representa Cl, Br o I y m = 0 ó 1 en solución,

se reducen con reductores para dar compuestos de la fórmula III en que $n = 1 \text{ ó } 2$



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 C_1 , alifáticos para dar compuestos de la fórmula general IV



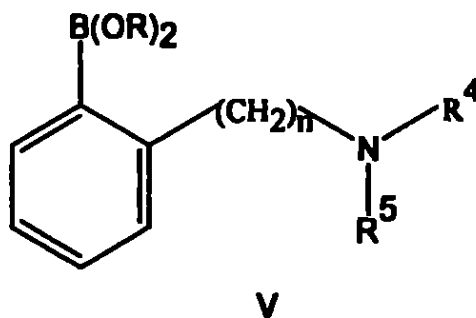
IV

en que R^4 y R^5 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

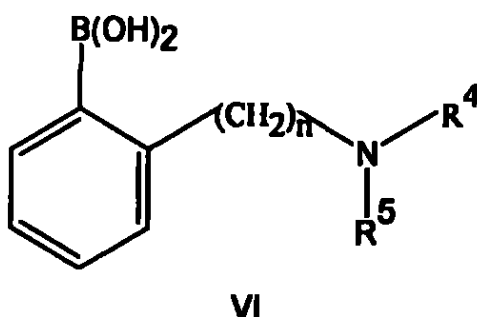
252
6280

V



en que R representa un radical alquilo- C_1 , y éstos se aíslan y purifican por métodos convencionales o sin mayor purificación se utilizan en la siguiente etapa de reacción

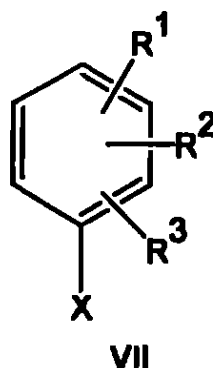
los compuestos de la fórmula general V se hacen reaccionar con ácidos acuosos para dar compuestos de la fórmula general VI



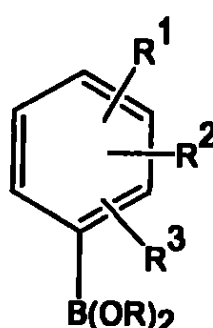
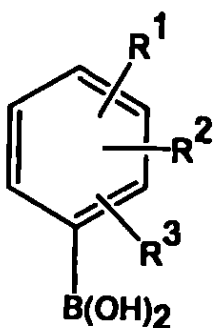
y éstos se purifican y aíslan por métodos convencionales,

los compuestos de la fórmula 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



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



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

254
~~252~~

generales III o IV para dar compuestos de la fórmula general I que se purifican y aislan por métodos 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 aldehídos alifáticos C_1 , 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 triálquilo 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

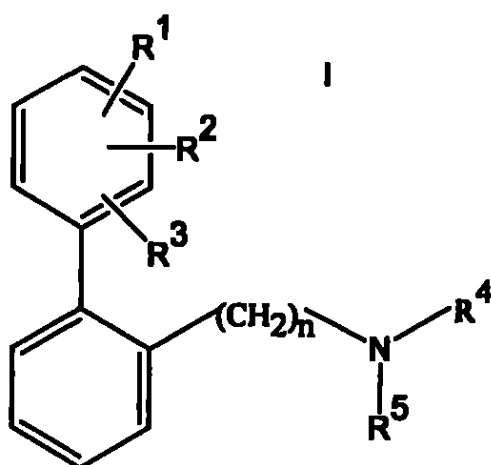
14 - Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 8 a 13, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general V o VI se hacen reaccionar en una reacción catalizada por compuestos de paladio(0) y/o sales de

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 - Composición farmacéutica CARACTERIZADA porque contiene como sustancia activa farmacéutica al menos un derivado de 2-dialquilaminoalquilbifenilo sustituido 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} alquileno, 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} -alquileno

en que los radicales alquilo pueden estar al menos monosustituídos con sustituyentes iguales o distintos, elegidos del grupo que comprende halógeno y/o hidroxilo, y los radicales arilo representan fenilo o naftilo que también pueden estar al menos monosustituídos con OH, halógeno, CF_3 -,

255-757

alquilo-C₁, alcoxí-C₁, cicloalcoxí-C₁, cicloalquilo-C₁,
alquilenó-C₂, o fenilo
en forma de sus bases y/o sales con ácidos fisiológicamente
tolerables

18 - Composición farmacéutica según la reivindicación
17, CARACTERIZADA porque contiene como sustancia activa al
menos un derivado de 2-aminoalquil-bifenilo elegido del grupo
que comprende

(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-iletil)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

251
251

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
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

19 - Composición farmacéutica según la reivindicación 17
o 18 CARACTERIZADA porque es apta para combatir el dolor

20 - Composición farmacéutica según la reivindicación 17
o 18 CARACTERIZADA porque es apta para el tratamiento de
reacciones inflamatorias

21 - Composición farmacéutica según la reivindicación 17
o 18 CARACTERIZADA porque es apta para el tratamiento de
reacciones alérgicas

Resulta
a largo

261
~~259~~

22 - Composición farmacéutica según la reivindicación 17
o 18 CARACTERIZADA porque es apta para el tratamiento de depresiones

23 - Composición farmacéutica según la reivindicación 17
o 18 CARACTERIZADA porque es apta para el tratamiento de abuso de fármacos y/o alcohol

24 - Composición farmacéutica según la reivindicación 17
o 18 CARACTERIZADA porque es apta para el tratamiento de gastritis

25 - Composición farmacéutica según la reivindicación 17
o 18 CARACTERIZADA porque es apta para el tratamiento de diarrea

26 - Composición farmacéutica según la reivindicación 17
o 18 CARACTERIZADA porque es apta para el tratamiento de incontinencia urinaria

27 - Composición farmacéutica según la reivindicación 17
o 18 CARACTERIZADA porque es apta para el tratamiento de afecciones cardiovasculares

28 - Composición farmacéutica según la reivindicación 17
o 18 CARACTERIZADA porque es apta para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias

29 - Composición farmacéutica según la reivindicación 17
o 18 CARACTERIZADA porque es apta para el tratamiento de la tos

262
~~260~~

30 - Composición farmacéutica según la reivindicación 17 o 18
CARACTERIZADA porque es apta para el tratamiento de
afecciones psíquicas

31 - Composición farmacéutica según la reivindicación 17
o 18 CARACTERIZADA porque es apta para el tratamiento de la
epilepsia

O

u