

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5042422号  
(P5042422)

(45) 発行日 平成24年10月3日(2012.10.3)

(24) 登録日 平成24年7月20日(2012.7.20)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 217/58	(2006.01)	C07C 217/58
A61K 31/137	(2006.01)	A61K 31/137
A61K 31/167	(2006.01)	A61K 31/167
A61K 31/343	(2006.01)	A61K 31/343
A61K 31/357	(2006.01)	A61K 31/357

請求項の数 17 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-515283 (P2001-515283)
(86) (22) 出願日	平成12年7月25日 (2000.7.25)
(65) 公表番号	特表2003-506426 (P2003-506426A)
(43) 公表日	平成15年2月18日 (2003.2.18)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2000/007095
(87) 國際公開番号	W02001/010816
(87) 國際公開日	平成13年2月15日 (2001.2.15)
審査請求日	平成19年6月19日 (2007.6.19)
(31) 優先権主張番号	199 37 537.2
(32) 優先日	平成11年8月9日 (1999.8.9)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	390035404 グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト ・ペシュレンクテル・ハフツング ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ ン、ツイーグレルストラーゼ、6
(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(74) 代理人	100092244 弁理士 三原 恒男
(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛治澤 實
(72) 発明者	ズンダーマン・ベルント ドイツ連邦共和国、アーヘン、フリードリ ッヒストラーゼ、93

最終頁に続く

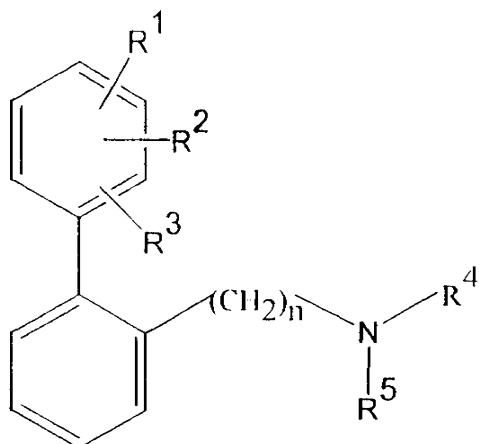
(54) 【発明の名称】置換された2-ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I

【化 1】



10

I,

{ 式中、

n = 1 又は 2 を示し、

20

基 R<sup>1</sup> は、 C N、 N O<sub>2</sub>、 S O<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、 S O<sub>2</sub> C F<sub>3</sub>、 O - アリール、 O - C<sub>1</sub> - 6 - アルキレン - アリール、 N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、 アリール基、 アセチル基、 又はアセトアミジル基を示すか、 又は C<sub>1</sub> - 6 - アルキレン基を介して結合するアリール基を示し、

基 R<sup>2</sup> は H、 F、 Cl、 Br、 CN、 N O<sub>2</sub>、 CHO、 S O<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、 S O<sub>2</sub> C F<sub>3</sub>、 O R<sup>6</sup>、 N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、 C<sub>1</sub> - 6 - アルキル基、 アリール基、 アセチル基、 アセトアミジル基又はベンゾイル基を示すか、 又は C<sub>1</sub> - 6 - アルキレン基を介して結合するアリール基を示すか、

あるいは

基 R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は一緒になってそれぞれ O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O、 C H = C H O、 C H = C ( C H<sub>3</sub>) O 又は C H = C H N H を示し、

10

基 R<sup>3</sup> は、 H、 F、 Cl、 Br、 CN、 N O<sub>2</sub>、 CHO、 S O<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、 S O<sub>2</sub> C F<sub>3</sub>、 O R<sup>6</sup>、 N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、 C<sub>1</sub> - 6 - アルキル基、 アリール基、 アセチル基、 アセトアミジル基又はベンゾイル基を示すか、 又は C<sub>1</sub> - 6 - アルキレン基を介して結合するアリール基を示し、

基 R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は同一か又は異なっていて、 H を示すか、 又は C<sub>1</sub> - 6 - アルキル基を示し、

基 R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> は同一か又は異なっていて、 H、 C<sub>1</sub> - 6 - アルキル基又はアリール基を示すか、 又は C<sub>1</sub> - 6 - アルキレン基を介して結合するアリール基を示し、

この際、 上記アルキル基のそれぞれは、 置換されていないか、 あるいはハロゲン及び / 又はヒドロキシ基によって、 同一か又は異なって少なくともモノ置換されており、 そして上記アリール基は置換されていないか、 あるいは O H、 ハロゲン、 C F<sub>3</sub>、 C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、 C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、 C<sub>1</sub> - 7 シクロアルコキシ基、 C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル基、 C<sub>2</sub> - 6 アルキレン基、 又はフェニル基によって少なくともモノ置換されたフェニル基又はナフチル基を意味する。 }

20

で表わされる置換された 2 - ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体又はこれと生理学的に許容し得る酸との塩

( 但し、 下記化合物 :

4 - クロロ - 2' - ジメチルアミノメチルビフェニル - 2 - カルボニトリル及び  
4 - ( 2' - N, N - ジメチルアミノメチルフェニル ) - 2 - フルオロアニリンを除く。  
).

30

### 【請求項 2】

基 R<sup>4</sup> 及び / 又は R<sup>5</sup> が C<sub>1</sub> - 3 - アルキル基を示し、 その他の基及び n が前記一般式 I に示した意味を有する、 請求項 1 記載の置換された 2 - ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体。

### 【請求項 3】

ジメチル - [ 2 - ( 2 - メチルベンゾフラン - 4 - イル ) ベンジル ] アミン及びその対応する塩酸塩、

ジメチル - ( 4' - ニトロ - 3' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - イルメチル ) - アミン及びその対応する塩酸塩、

N - ( 2' - ジメチルアミノメチル - 3 - トリフルオロメトキシビフェニル - 4 - イル ) アセトアミド及びその対応する塩酸塩、

[ 2 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) ベンジル ] ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

( 4' - メタンスルホニルビフェニル - 2 - イルメチル ) ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

1 - [ 2' - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) ビフェニル - 3 - イル ] エタノン及びその対応する塩酸塩、

ジメチル - ( 3' - ニトロビフェニル - 2 - イルメチル ) アミン及びその対応する塩酸塩、

4 - アミノ - 2' - ジメチルアミノメチルビフェニル - 3 - オール及びその対応する塩酸

40

50

塩、

2' -ジメチルアミノメチル -5 -トリフルオロメトキシビフェニル -2 -イルアミン及びその対応する塩酸塩、

N - (2' -ジメチルアミノメチル -5 -トリフルオロメトキシビフェニル -2 -イル)アセトアミド及びその対応する塩酸塩又は

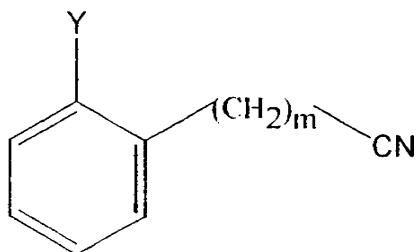
3 , 5 -ジクロロ -2' -ジメチルアミノメチル -ビフェニル -4 -イルアミン及びその対応する塩酸塩である、

請求項 1 記載の置換された 2 -ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体。

【請求項 4】

一般式 I I

【化 2】



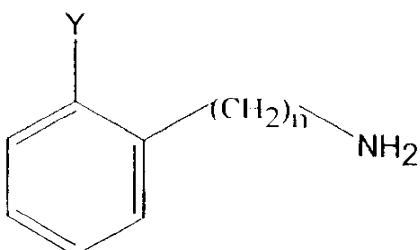
II,

10

(式中、Y = C 1、B r 又は I、m = 0 又は 1 )

で表わされる化合物を溶液の形で還元剤と反応させ、一般式 I I I

【化 3】



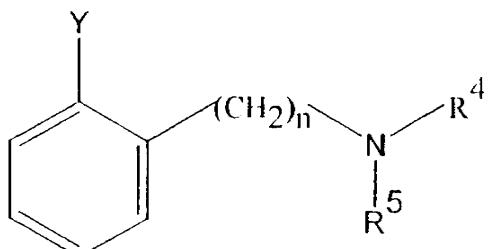
20

III

(式中、Y は上述の意味を有し、n = 1 又は 2 )

で表わされる化合物とし、これを常法にしたがって精製して、単離し、一般式 I I I で表わされる化合物を還元剤の存在下に脂肪族 C<sub>1</sub> - 6 アルデヒドと反応させて、一般式 I V

【化 4】



30

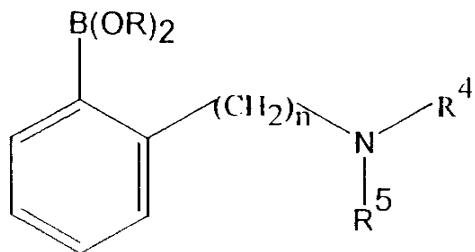
IV,

(式中、Y は上述の意味を有し、基 R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は請求項 1 記載の一般式 I に示した意味を有する。)

で表わされる化合物とし、これを常法にしたがって精製して、単離し、一般式 I V で表わされる化合物をハロゲン - 金属交換し、ついで温度 0 で硼酸エステルと反応させることによって、一般式 V

40

【化5】

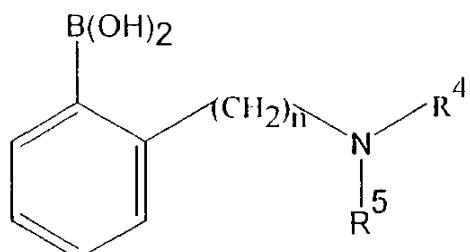


V,

(式中、基  $\text{R}$  は  $\text{C}_{1\sim 6}$ -アルキル基を示し、基  $\text{R}^4$  及び  $\text{R}^5$  は上述の意味を有する。) 10  
で表わされる化合物とし、これを常法にしたがって単離し、精製するか又は更に精製することなく次の反応工程に使用し、

一般式 V で表わされる化合物を水性酸と反応させて、一般式 VI

【化6】



10

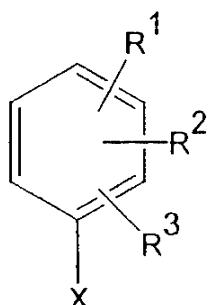
20

VI

(式中、基  $\text{R}^4$  及び  $\text{R}^5$  は上述の意味を有する。)

で表わされる化合物とし、これを常法にしたがって精製して、単離し、一般式 V 又は VI  
で表わされる化合物を遷移金属触媒反応で脂肪族エーテル、炭化水素、アルコール、塩素  
化炭化水素、水又はこれらの溶剤からなる混合物中で 20 ~ 150 の温度で一般式 VI  
I

【化7】



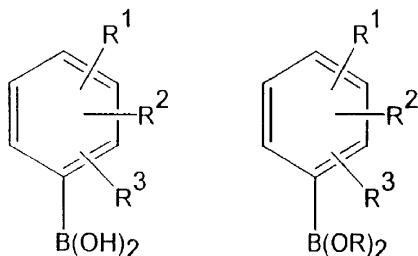
30

VII,

(式中、 $\text{X} = \text{Cl}$ 、 $\text{Br}$  又は  $\text{I}$  を示し、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$  は請求項 1 に記載の一般式 I に示した  
意味を有する。) 40

で表わされる化合物と反応させ、一般式 I で表わされる化合物とし、これを常法にしたがって精製して、単離するか、又は  
一般式 VII I 又は IX

## 【化 8】



10

(式中、R<sup>1</sup> ~ R<sup>3</sup> は請求項 1 に記載の一般式 I に示した意味を有する。)

で表わされる化合物を遷移金属触媒反応で脂肪族エーテル、炭化水素、アルコール、塩素化炭化水素、水又はこれらの溶剤からなる混合物中で 20 ~ 150 の温度で一般式 II I 又は IV で表わされる化合物と反応させ、請求項 1 記載の一般式 I で表わされる置換された 2 - ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体とし、これを常法にしたがって精製して、単離することを特徴とする、一般式 I で表わされる置換された 2 - ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体の製造方法。

## 【請求項 5】

一般式 II I で表わされる化合物を水素化アルミニウムリチウム及び / 又は水素化アルミニウムジイソブチルを用いて還元する、請求項 4 記載 の方法。

20

## 【請求項 6】

一般式 III I で表わされる化合物をギ酸及び / 又は水素化ホウ素ナトリウムの存在下に脂肪族 C<sub>1</sub> ~ 6 - アルデヒドと反応させる、請求項 4 又は 5 記載 の方法。

## 【請求項 7】

ハロゲン - 金属交換をマグネシウム及び / 又はブチルリチウムを用いて実施する、請求項 4 ~ 6 のいずれか 1 つに記載 の方法。

## 【請求項 8】

硼酸エステル が硼酸トリアルキル である、請求項 4 ~ 7 のいずれか 1 つに記載 の方法。

## 【請求項 9】

硼酸トリアルキル が硼酸トリメチル である、請求項 8 記載 の方法。

30

## 【請求項 10】

一般式 V で表わされる化合物を塩酸と反応させて一般式 VI で表わされる化合物とする、請求項 4 ~ 9 のいずれか 1 つに記載 の方法。

## 【請求項 11】

一般式 V 又は VI で表わされる化合物を、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、活性炭上に担持されたパラジウム、塩化パラジウム(I I)及び / 又は酢酸パラジウム(I I)から選ばれるパラジウム(O)化合物による及び / 又はパラジウム(I I)塩による触媒反応によって反応させる、請求項 4 ~ 10 のいずれか 1 つに記載 の方法。

## 【請求項 12】

一般式 VII I 又は IX で表わされる化合物を、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、活性炭上の担持されたパラジウム、塩化パラジウム(I I)及び / 又は酢酸パラジウム(I I)から選ばれるパラジウム(O)化合物による及び / 又はパラジウム(I I)塩による触媒反応によって反応させる、請求項 4 ~ 10 のいずれか 1 つに記載 の方法。

40

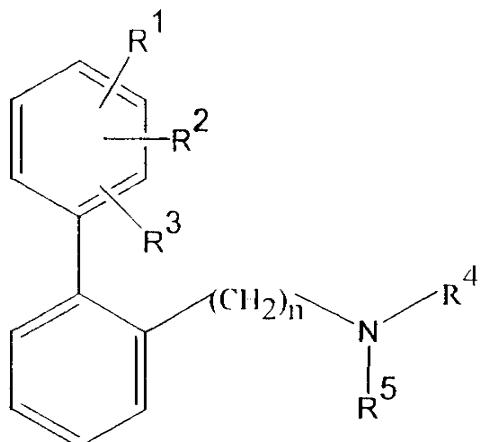
## 【請求項 13】

遷移金属触媒反応を 1 , 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ヘキサン、エタノール、イソプロパノール、クロロホルム、ジクロロメタン、水又はこれらの溶剤の混合物中で実施する、請求項 4 ~ 12 のいずれか 1 つに記載 の方法。

## 【請求項 14】

50

医薬有効物質として、少なくとも 1 種の、一般式 I  
【化 9】



10

I,

{ 式中、

n = 1 又は 2 を示し、  
基 R¹、R² 及び R³ は同一か又は異なっていて、H、F、Cl、Br、CN、NO₂、  
CHO、SO₂CH₃、SO₂CF₃、OR⁶、NR⁶R⁷、C₁₋₆ - アルキル基、アリール基、アセチル基、アセトアミジル基、ベンゾイル基、又は C₁₋₆ - アルキレン基を介して結合するアリール基を示すか、又は

基 R¹ 及び R² は一緒になってそれぞれ OCH₂O、OCH₂CH₂O、CH=CHO、  
CH=C(CH₃)O 又は CH=CHNH を示し、

基 R⁴ 及び R⁵ は同一か又は異なっていて、H 又は C₁₋₆ - アルキル基を示し、  
基 R⁶ 及び R⁷ は同一か又は異なっていて、H、C₁₋₆ - アルキル基又はアリール基を示すか、又は C₁₋₆ - アルキレン基を介して結合するアリール基を示し、

この際、上記アルキル基のそれぞれは、置換されていないか、あるいはハロゲン及び / 又はヒドロキシ基によって、同一か又は異なって少なくともモノ置換されていており、そして

上記アリール基は置換されていないか、あるいは OH、ハロゲン、CF₃、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₇ シクロアルコキシ基、C₃₋₇ シクロアルキル基、C₂₋₆ アルキレン基又はフェニル基によって少なくともモノ置換されたフェニル基又はナフチル基を意味する。 }

で表わされる置換された 2 - ディアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体又はこれと生理学的に許容し得る酸との塩及び場合によりその他の有効物質及び / 又は助剤を含有する、痛みの治療又はコントロール用薬剤。

【請求項 15】

医薬有効物質として、次の化合物：

(3' - メトキシビフェニル - 2 - イルメチル) - デジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

(4' - クロロビフェニル - 2 - イルメチル) デジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
2' - デジメチルアミノメチルビフェニル - 3 - オール及びその対応する塩酸塩、

(2' - メトキシビフェニル - 2 - イルメチル) デジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

(3' - クロロビフェニル - 2 - イルメチル) デジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
(2' - フルオロビフェニル - 2 - イルメチル) デジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

(3' - フルオロビフェニル - 2 - イルメチル) デジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

20

30

30

40

50

(4' - フルオロビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 (3' - クロロ - 4' - フルオロビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 (3' - メトキシビフェニル - 2 - イルエチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 ジメチル - [2 - (2 - メチルベンゾフラン - 4 - イル)ベンジル]アミン及びその対応する塩酸塩、  
 2' - ジメチルアミノメチルビフェニル - 2 - カルボアルデヒド塩酸塩、  
 (3' - ジフルオロメチルビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 2' - ジメチルアミノメチルビフェニル - 3 - カルボアルデヒド及びその対応する塩酸塩、  
 ビフェニル - 2 - イルメチルジメチルアミン塩酸塩、  
 (3', 4' - ジクロロビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 (3', 5' - ジクロロビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 ジメチル - (4' - ニトロ - 3' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - イルメチル) -  
 アミン及びその対応する塩酸塩、  
 (3', 4' - ジフルオロビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 (4' - フルオロ - 3' - トリフルオロメチルビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルア  
 ミン及びその対応する塩酸塩、  
 (4' - クロロ - 3' - メトキシビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその  
 対応する塩酸塩、  
 N - (2' - ジメチルアミノメチル - 3 - トリフルオロメトキシビフェニル - 4 - イル)  
 アセトアミド及びその対応する塩酸塩、  
 (3' - イソプロポキシビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する  
 塩酸塩、  
 2' - (2 - ジメチルアミノエチル)ビフェニル - 3 - オール及びその対応する塩酸塩、  
 4 - クロロ - 2' - ジメチルアミノメチルビフェニル - 3 - オール及びその対応する塩酸  
 塩、  
 [2 - (1H - インドール - 5 - イル)ベンジル]ジメチルアミン及びその対応する塩酸  
 塩、  
 (4' - メタンスルホニルビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応す  
 る塩酸塩、  
 (2', 4' - ジクロロビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応す  
 る塩酸塩、  
 (2', 3' - ジフルオロビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応す  
 る塩酸塩、  
 (2', 5' - ジフルオロビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応す  
 る塩酸塩、  
 (2 - ベンゾ[1, 3]ジオキシオール - 5 - イルベンジル)ジメチルアミン及びその対  
 応する塩酸塩、  
 1 - [2' - (2 - ジメチルアミノエチル)ビフェニル - 3 - イル]エタノン及びその対  
 応する塩酸塩、  
 [2 - (3', 4' - ジメトキシビフェニル - 2 - イルエチル)ジメチルアミン及びその  
 対応する塩酸塩、  
 [2 - (3' - イソプロポキシビフェニル - 2 - イル)エチル]ジメチルアミン及びその  
 対応する塩酸塩、  
 10  
 20  
 30  
 40  
 50

対応する塩酸塩、

[2-(4'-クロロ-3'-メトキシビフェニル-2-イル)エチル]ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

4-クロロ-2'-(2-ジメチルアミノエチル)ビフェニル-3-オール及びその対応する塩酸塩、

ジメチル-(3'-ニトロビフェニル-2-イルメチル)アミン及びその対応する塩酸塩、

4-アミノ-2'-ジメチルアミノメチルビフェニル-3-オール及びその対応する塩酸塩、

(3',5'-ジフルオロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

(2',5'-ジメトキシビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

2'-ジメチルアミノメチル-5-トリフルオロメトキシビフェニル-2-イルアミン及びその対応する塩酸塩、

N-(2'-ジメチルアミノメチル-5-トリフルオロメトキシビフェニル-2-イル)アセトアミド及びその対応する塩酸塩、及び

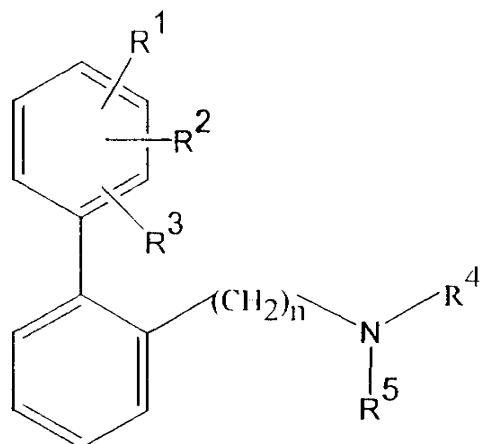
3,5-ジクロロ-2'-ジメチルアミノメチル-ビフェニル-4-イルアミン及びその対応する塩酸塩

より成る群から選ばれる、少なくとも1種の置換された2-ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体を含む、請求項14記載の痛みの治療又はコントロール用薬剤。

**【請求項16】**

少なくとも1種の、一般式I

**【化9】**



I,

{式中、

n=1又は2を示し、

基R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一か又は異なっていて、H、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、CHO、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OR<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub>-アルキル基、アリール基、アセチル基、アセトアミジル基、ベンゾイル基、又はC<sub>1-6</sub>-アルキレン基を介して結合するアリール基を示すか、又は

基R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は一緒になってそれぞれOCH<sub>2</sub>O、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、CH=CHO、CH=C(CH<sub>3</sub>)O又はCH=CHNHを示し、

基R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は同一か又は異なっていて、H又はC<sub>1-6</sub>-アルキル基を示し、

基R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は同一か又は異なっていて、H、C<sub>1-6</sub>-アルキル基又はアリール基を示すか、又はC<sub>1-6</sub>-アルキレン基を介して結合するアリール基を示し、

この際、上記アルキル基のそれぞれは、置換されていないか、あるいはハロゲン及び/又

10

20

30

40

50

はヒドロキシ基によって、同一か又は異なって少なくともモノ置換されていており、そして  
上記アリール基は置換されていないか、あるいはOH、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-7</sub>シクロアルコキシ基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルキレン基又はフェニル基によって少なくともモノ置換されたフェニル基又はナフチル基を意味する。}

で表わされる置換された2-ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体又はこれと生理学的に許容し得る酸との塩の、痛みのコントロール用薬剤の製造への使用。

【請求項17】

医薬有効物質として、置換された2-ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体が、次の化合物：  
 10

(3'-メトキシビフェニル-2-イルメチル)-ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

(4'-クロロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

2'-ジメチルアミノメチルビフェニル-3-オール及びその対応する塩酸塩、

(2'-メトキシビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 15

(3'-クロロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

(2'-フルオロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 20

(3'-フルオロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

(4'-フルオロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 25

(3'-クロロ-4'-フルオロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

(3'-メトキシビフェニル-2-イルエチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 30

ジメチル-[2-(2-メチルベンゾフラン-4-イル)ベンジル]アミン及びその対応する塩酸塩、

2'-ジメチルアミノメチルビフェニル-2-カルボアルデヒド塩酸塩、  
 (3'-ジフルオロメチルビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 2'-ジメチルアミノメチルビフェニル-3-カルボアルデヒド及びその対応する塩酸塩、  
 ビフェニル-2-イルメチルジメチルアミン塩酸塩、  
 (3',4'-ジクロロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 (3',5'-ジクロロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 40

ジメチル-(4'-ニトロ-3'-トリフルオロメチルビフェニル-2-イルメチル)-アミン及びその対応する塩酸塩、

(3',4'-ジフルオロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 (4'-フルオロ-3'-トリフルオロメチルビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 (4'-クロロ-3'-メトキシビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 N-(2'-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメトキシビフェニル-4-イル)アセトアミド及びその対応する塩酸塩、  
 50

(3' - イソプロポキシビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

2' - (2 - ジメチルアミノエチル)ビフェニル - 3 - オール及びその対応する塩酸塩、  
4 - クロロ - 2' - ジメチルアミノメチルビフェニル - 3 - オール及びその対応する塩酸塩、

[2 - (1H - インドール - 5 - イル)ベンジル]ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

(4' - メタンスルホニルビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

(2', 4' - ジクロロビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、10

(2', 3' - ジフルオロビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

(2', 5' - ジフルオロビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

(2 - ベンゾ[1, 3]ジオキシオール - 5 - イルベンジル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

1 - [2' - (2 - ジメチルアミノエチル)ビフェニル - 3 - イル]エタノン及びその対応する塩酸塩、

[2 - (3', 4' - ジメトキシビフェニル - 2 - イルエチル]ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、20

[2 - (3' - イソプロポキシビフェニル - 2 - イル)エチル]ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

[2 - (4' - クロロ - 3' - メトキシビフェニル - 2 - イル)エチル]ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

4 - クロロ - 2' - (2 - ジメチルアミノエチル)ビフェニル - 3 - オール及びその対応する塩酸塩、

ジメチル - (3' - ニトロビフェニル - 2 - イルメチル)アミン及びその対応する塩酸塩、

、  
4 - アミノ - 2' - ジメチルアミノメチルビフェニル - 3 - オール及びその対応する塩酸塩、30

(3', 5' - ジフルオロビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

(2', 5' - ジメトキシビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

2' - ジメチルアミノメチル - 5 - トリフルオロメトキシビフェニル - 2 - イルアミン及びその対応する塩酸塩、

N - (2' - ジメチルアミノメチル - 5 - トリフルオロメトキシビフェニル - 2 - イル)アセトアミド及びその対応する塩酸塩、及び

3, 5 - ジクロロ - 2' - ジメチルアミノメチル - ビフェニル - 4 - イルアミン及びその対応する塩酸塩40

より成る群から選ばれる、請求項 1 6 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、置換された 2 - ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体、その製造方法、この化合物を含有する薬剤、並びに薬剤の製造にこの化合物を使用する方法に関する。

【0002】

慢性及び非慢性痛状態の治療は、医療において重要な意味を有する。十分に有効な痛みの治療が世界的に要求されている。慢性及び非慢性痛状態の患者に合い、かつ目的にかなった治療への研究（但しこの場合これは患者に対して効果があり、そして満足のいく痛み

の治療を意味する)が強く要求されており、この研究は適用される鎮痛剤の分野で又は侵害受容に関する基礎研究の分野で最近発行されている多数の科学文献中に提示されている。

### 【0003】

モルフィンのような古典的アヘン製剤(Opioide)は強い痛みないし著しく強い痛みの治療に十分に有効である。しかしその使用は公知の副作用、たとえば呼吸抑制、嘔吐、鎮静、便秘、嗜癖、依存及び耐薬性発生によって制限される。したがってこの剤は特別の予防手段、たとえば特定の条令規則下でしか比較的長い時間にわたって又は比較的多い薬用量で投与することができない(Goodman, Gilman, The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Pergamon Press, ニューヨーク 1990)。更にこれはいくつかの痛みの状態、特に神経障害性痛あまり有効でない。

### 【0004】

本発明が基礎とする課題は、痛みの治療に適当である鎮痛に有効な物質を提供することにある。更にこれらの化合物はオピオイド鎮痛剤の可能なかぎり少ない副作用、たとえばむかつき、嘔吐、依存、呼吸抑制又は便秘を示めさなければならない。もう一つの課題は炎症反応及び(又は)アレルギー反応、鬱病、薬物乱用及び(又は)アルコール乱用、胃炎、下痢、尿失禁、心臓血管系疾患、呼吸器系疾患、咳、精神疾患又は癲癇の治療のための有効物質を提供することにある。

### 【0005】

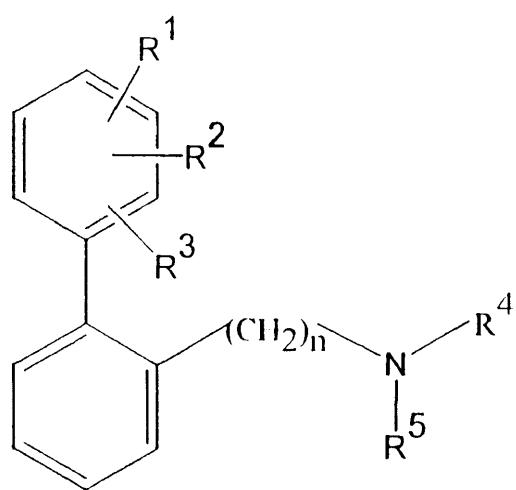
本発明者は、炎症反応及び(又は)アレルギー反応、鬱病、薬物乱用及び(又は)アルコール乱用、胃炎、下痢、尿失禁、心臓血管系疾患、呼吸器系疾患、咳、精神疾患又は癲癇の治療に適当であり、更に著しい鎮痛作用を示す新規の一般式Iで表される置換された2-ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体を提供することで上記課題が達成されることを見出した。

### 【0006】

したがって本発明の対象は、その塩基又はその生理学的に許容し得る酸との塩の形にある、一般式I

### 【0007】

### 【化9】



I,

{式中、

n = 1 又は 2 を示し、

基 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は同一か又は異なっていて、H、F、Cl、Br、CN, NO<sub>2</sub>、CHO、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、C

10

20

30

40

50

$C_{1-6}$  - アルキル基、好ましくは  $C_{1-3}$  - アルキル基、アリール基、アセチル基、アセトアミジル基、ベンゾイル基、又は  $C_{1-6}$  - アルキレン基、好ましくは  $C_{1-3}$  - アルキレン基を介して結合するアリール基を示すか、又は基  $R^1$  及び  $R^2$  は一緒になってそれぞれ  $OCH_2O$ 、 $OCH_2CH_2O$ 、 $CH=CHO$ 、 $CH=CC(CH_3)O$  又は  $CH=CHNH$  を示し、基  $R^4$  及び  $R^5$  は同一か又は異なっていて、H 又は  $C_{1-6}$  - アルキル基、好ましくは  $C_{1-3}$  - アルキル基、を示し、基  $R^6$  及び  $R^7$  は同一か又は異なっていて、H、 $C_{1-6}$  - アルキル基、好ましくは  $C_{1-3}$  - アルキル基、アリール基、又は  $C_{1-6}$  - アルキレン基、好ましくは  $C_{1-3}$  - アルキレン基を介して結合するアリール基を示す。 }

10

で表わされる置換された 2 - ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体、(但し、下記化合物：

2' - ジメチルアミノメチルビフェニル-2- カルボアルデヒド、

ビフェニル-2- イルメチルジメチルアミン、

2' - ジメチルアミノメチルビフェニル-2- オール、及びその対応する塩酸塩、

(2',3'-ジメトキシビフェニル-2- イルメチル)ジメチルアミン、及びその対応する塩酸塩及びその対応する臭化水素酸塩、

(4' - メチルビフェニル-2- イルメチル) - ジメチルアミン、

(2' - メチルビフェニル-2- イルメチル) - ジメチルアミン、

4-クロロ-2'-ジメチルアミノメチルビフェニル-2- カルボニトリル、

20

(2' - ジメチルアミノメチルビフェニル-2- イル)メタノール、

2' - ジメチルアミノメチルビフェニル-2,3- ジオール、及びその対応する臭化水素酸塩、[2-(3',4'-ジメトキシビフェニル-2- イル)エチル] - ジメチルアミン、及びその対応する塩酸塩、

[2-(2',3'-ジメトキシ-6'-メチルビフェニル-2- イル)エチル] - ジメチルアミン、及びその対応する臭化水素酸塩、並びに

ビフェニル-2- イルエチルジメチルアミンを除く。 )である。

#### 【0008】

“アルキル基”とは、さらに、好ましくはハロゲン、及び(又は)ヒドロキシ基、特に好ましくはフッ素及び(又は)ヒドロキシ基によって少なくともモノ置換された炭化水素も意味する。これは1個より多くの置換基を有する場合、これらは同一か又は異なっていてよい。アルキル基はたとえばメチル、エチル、プロピル、1 - メチルエチル、ブチル、1 - メチルプロピル、2 - メチルプロピル、1,1 - デメチルエチル、ペンチル、1,1 - デメチルプロピル、1,2 - デメチルプロピル、2,2 - デメチルプロピル、ヘキシル、1 - メチルペンチル、 $CHF_2$ 、 $CF_3$  又は  $CH_2OH$  が好ましい。

30

#### 【0009】

“アリール基”とは、さらに、OH、ハロゲン、好ましくは F 及び(又は)  $Cl$ 、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-7}$  シクロアルコキシ基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{2-6}$  アルキレン基、又はフェニル基によって少なくともモノ置換されたフェニル基又はナフチル基も意味する。フェニル基は別の環と縮合されていてよい。

40

#### 【0010】

特に好ましくは次の置換された 2 - ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体：

(3' - メトキシビフェニル-2- イルメチル) - ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

(4' - クロロビフェニル-2- イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

2' - ジメチルアミノメチルビフェニル-3- オール及びその対応する塩酸塩、

(2' - メトキシビフェニル-2- イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

(3' - クロロビフェニル-2- イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

(2' - フルオロビフェニル-2- イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

(3' - フルオロビフェニル-2- イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、

50

(4'-フルオロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 (3'-クロロ-4'-フルオロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 (3'-メトキシビフェニル-2-イルエチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 ジメチル-[2-(2-メチルベンゾフラン-4-イル)ベンジル]アミン及びその対応する塩酸塩、  
 2'-ジメチルアミノメチルビフェニル-2-カルボアルデヒド塩酸塩、  
 (3'-ジフルオロメチルビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 2'-ジメチルアミノメチルビフェニル-3-カルボアルデヒド及びその対応する塩酸塩、  
 ビフェニル-2-イルメチルジメチルアミン塩酸塩、  
 (3',4'-ジクロロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 (3',5'-ジクロロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 ジメチル-(4'-ニトロ-3'-トリフルオロメチルビフェニル-2-イルメチル)-アミン及び  
 その対応する塩酸塩、  
 (3',4'-ジフルオロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩  
 、  
 (4'-フルオロ-3'-トリフルオロメチルビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその  
 対応する塩酸塩、  
 (4'-クロロ-3'-メトキシビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩  
 酸塩、  
 N-(2'-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメトキシビフェニル-4-イル)アセトアミ  
 ド及びその対応する塩酸塩、  
 (3'-イソプロポキシビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩  
 、  
 2'-(2-ジメチルアミノエチル)ビフェニル-3-オール及びその対応する塩酸塩、  
 4-クロロ-2'-ジメチルアミノメチルビフェニル-3-オール及びその対応する塩酸塩、  
 [2-(1H-インドール-5-イル)ベンジル]ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 (4'-メタンスルホニルビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸  
 塩、  
 (2',4'-ジクロロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩、  
 (2',3'-ジフルオロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩  
 、  
 (2',5'-ジフルオロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩  
 、  
 (2-ベンゾ[1,3]ジオキシオール-5-イルベンジル)ジメチルアミン及びその対応する塩  
 酸塩、  
 1-[2'-(2-ジメチルアミノエチル)ビフェニル-3-イル]エタノン及びその対応する塩酸  
 塩、  
 [2-(3'-イソプロポキシビフェニル-2-イル)エチル]ジメチルアミン及びその対応する  
 塩酸塩、  
 [2-(4'-クロロ-3'-メトキシビフェニル-2-イル)エチル]ジメチルアミン及びその対応  
 する塩酸塩、  
 4-クロロ-2'-(2-ジメチルアミノエチル)ビフェニル-3-オール及びその対応する塩酸塩  
 、  
 ジメチル-(3'-ニトロビフェニル-2-イルメチル)アミン及びその対応する塩酸塩、  
 4-アミノ-2'-ジメチルアミノメチルビフェニル-3-オール及びその対応する塩酸塩、  
 (3',5'-ジフルオロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩  
 、  
 (2',5'-ジメトキシビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン及びその対応する塩酸塩 50

、  
2'-ジメチルアミノメチル-5-トリフルオロメトキシビフェニル-2-イルアミン及びその対応する塩酸塩、

N-(2'-ジメチルアミノメチル-5-トリフルオロメトキシビフェニル-2-イル)アセトアミド及びその対応する塩酸塩、

3,5-ジクロロ-2'-ジメチルアミノメチル-ビフェニル-4-イルアミン及びその対応する塩酸塩である。

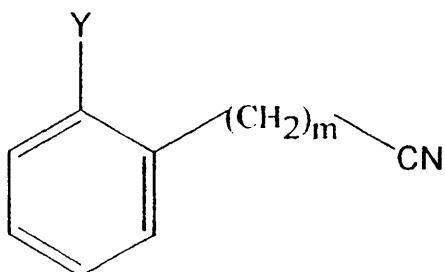
【0011】

本発明のもう一つの対象は、一般式II

【0012】

【化10】

10



20

II,

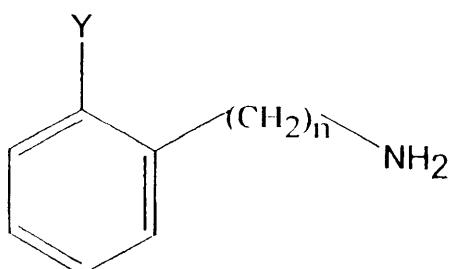
(式中、Y = C<sub>1</sub>、Br又はI、m = 0又は1)

で表わされる化合物を溶液の形で還元剤、好ましくは水素化アルミニウムリチウム及び(又は)水素化アルミニウムイソジブチルと反応させ、一般式III

【0013】

【化11】

30



III

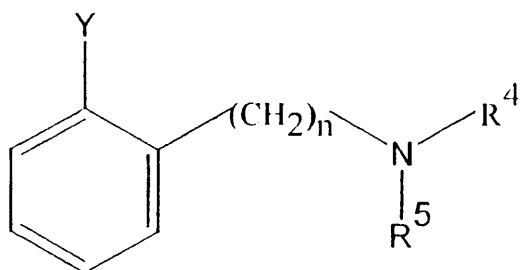
(式中、Yは上述の意味を有し、n = 1又は2)

で表わされる化合物とし、これを常法にしたがって精製して、単離し、一般式IIIで表わされる化合物を還元剤、好ましくはギ酸及び(又は)水素化ホウ素ナトリウムの存在下に脂肪族C<sub>1-6</sub>アルデヒドと反応させて、一般式IV

【0014】

【化12】

40



(式中、Yは上述の意味を有し、基R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は請求項1記載の一般式Iに示した意味を有する。) 10

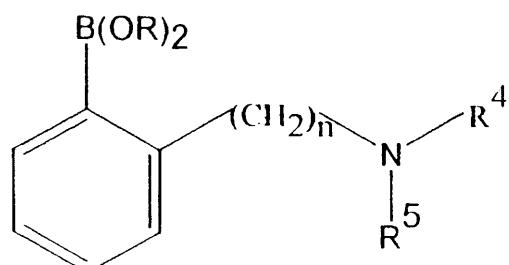
で表わされる化合物とし、これを常法にしたがって精製して、単離することを特徴とする、一般式Iで表わされる置換された置換された2-ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体の製造方法である。

**【0015】**

一般式IVで表わされる化合物を、ハロゲン-金属交換、好ましくはマグネシウム及び(又は)ブチルリチウムとハロゲン-金属交換し、ついで温度0で硼酸エステル、好ましくは硼酸トリアルキル、特に好ましくは硼酸トリメチルとの反応によって、一般式V

**【0016】**

**【化13】**



V,

20

(式中、基RはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、基R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は上述の意味を有する。)

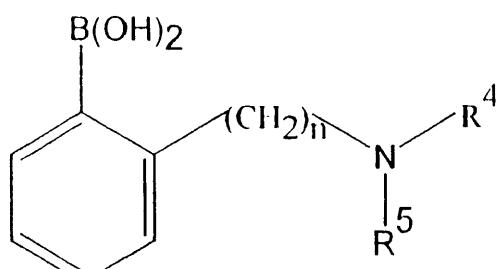
で表わされる化合物とし、これを常法にしたがって単離し、精製する。

**【0017】**

一般式Vで表わされる化合物を水性酸、好ましくは塩酸と反応させて、一般式VI

**【0018】**

**【化14】**



VI

40

(式中、基R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は上述の意味を有する。)

で表わされる化合物とし、これを常法にしたがって精製して、単離する。

**【0019】**

50

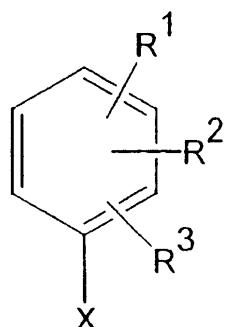
一般式 V 又は VI で表わされる化合物を遷移金属触媒反応で、好ましくパラジウム (O) 化合物による及び(又は)パラジウム (II) 塩による、特に好ましくはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、活性炭上に担持されたパラジウム元素、塩化パラジウム

(II) 及び(又は)酢酸パラジウム (II) による触媒反応で、脂肪エーテル、好ましくは1,4-ジオキサン及びテトラヒドロフラン又は炭化水素、好ましくはトルエン又はヘキサン、アルコール、好ましくはエタノール又はイソプロパノール、塩素化炭化水素、好ましくはクロロホルム又はジクロロメタン中で、水中で又はこれらの溶剤の混合物中で20~150 の温度で一般式 VII

【0020】

10

【化15】



20

VII,

(式中、X = Cl、Br, I 又は  $\text{OSO}_2\text{C}_p\text{F}_{(2p+1)}$  を示し、R¹ ~ R³ は一般式 I に示した意味を有する。)

で表わされる化合物と反応させ、一般式 I で表わされる化合物とし、これを常法にしたがって精製して、単離する。

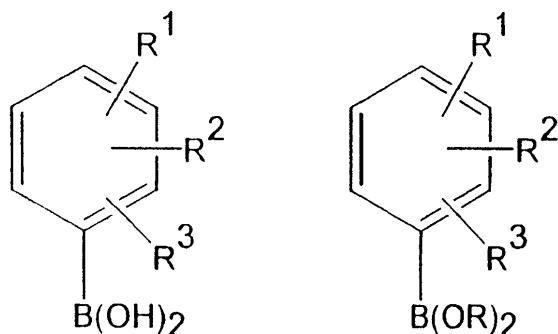
【0021】

あるいは一般式 VII 又は IX

【0022】

30

【化16】



40

VIII

IX,

(式中、R¹ ~ R³ は一般式 I に示した意味を有する。)

で表わされる化合物を遷移金属触媒反応で好ましくパラジウム (O) 化合物による及び(又は)パラジウム (II) 塩による、特に好ましくはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、活性炭上に担持されたパラジウム元素、塩化パラジウム (II) 及び(又は)酢酸パラジウム (II) による触媒反応で、脂肪エーテル、好ましくは1,4-ジオキサン及びテトラヒドロフラン又は炭化

50

水素、好ましくはトルエン又はヘキサン、アルコール、好ましくはエタノール又はイソブロパノール、塩素化炭化水素、好ましくはクロロホルム又はジクロロメタン中で、水中で又はこれらの溶剤の混合物中で20～150の温度で一般式I<sub>III</sub>又はIVで表わされる化合物と反応させ、一般式Iで表わされる化合物とし、これを常法にしたがって精製して、単離する。

#### 【0023】

一般式Iで表される本発明の化合物を、生理学的に許容し得る酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸及び(又は)アスパラギン酸を用いて公知の方法でその塩に変えることができる。塩形成を溶剤、たとえばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、酢酸アルキルエステル、アセトン及び(又は)2-ブタノン中で実施するのが好ましい。更に、対応する塩酸塩の製造には、水溶液の形のトリメチルクロルシランが適当である。10

#### 【0024】

本発明の一般式Iで表される置換された2-ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体は毒物学的に有害ではないので、これは適當な薬学的有効物質である。

#### 【0025】

したがって本発明のもう一つの対象は、有効物質として少なくとも1種の一般式Iで表される置換された2-ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体をその塩基及び(又は)生理学的に許容し得る酸との塩の形で及び場合によりその他の有効物質及び(又は)助剤を含有する薬剤にある。20

#### 【0026】

この薬剤は痛み、炎症反応及びアレルギー反応、鬱病、薬物乱用及びアルコール乱用、胃炎、下痢、尿失禁、心臓血管系疾患、呼吸器系疾患、咳、精神疾患及び(又は)癲癇の治療又はコントロールに又はこれらの疾患における治療又はコントロールに使用するのが好ましい。

#### 【0027】

本発明のもう一つの対象は、少なくとも1種の一般式Iで表される置換された2-ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体をその塩基及び(又は)生理学的に許容し得る酸との塩の形で、痛み、炎症反応及びアレルギー反応、鬱病、薬物乱用及びアルコール乱用、胃炎、下痢、尿失禁、心臓血管系疾患、呼吸器系疾患、咳、精神疾患及び(又は)癲癇の治療又はコントロール用薬剤又はこれらの疾患における治療又はコントロール用薬剤の製造に使用する方法にもある。30

#### 【0028】

対応する薬学的調合物の製造に、少なくとも1種の一般式Iで表される置換された2-ジアルキルアミノアルキルビフェニル誘導体と共に、付加的な通常の助剤、たとえば賦形剤、增量剤、溶剤、希釈剤、染料及び(又は)結合剤を含有する。助剤の選択及びその使用される量は、その薬剤が経口、静脈内、腹腔内、皮内、筋肉内、鼻腔内、バッカル又は局所に、たとえば注射で皮膚に、粘膜に及び眼に投与されねばならないかどうかに依存する。経口投与に、たとえば錠剤、糖衣錠、カプセル、顆粒、滴剤、ジュース及びシロップの形の製剤並びに多粒子状製剤、たとえばカプセル中に充填されるか又は圧縮して錠剤となすことができるペレット又は顆粒が適当であり、そして非経口、外用及び吸入投与に、溶液、懸濁液、容易に再構成可能な乾燥調製物並びにスプレーの形の製剤が適当である。場合により皮膚浸透を促進する剤の添加下にデポ剤としての、溶解された形での又は硬膏剤としての本発明の一般式Iで表される化合物は、適當な経皮投与剤である。経口又は経皮投与可能な製剤形から、本発明の一般式Iで表される化合物を徐々に遊離することもできる。40

#### 【0029】

患者に投与すべき有効物質の量は、患者の体重、投与の種類、疾患の重さによって変化する。通常、本発明の一般式Iで表される置換された2-ジアルキルアミノアルキルビフェ50

ニル誘導体少なくとも 1 種を、患者の体重 1 kgあたり 0.5 ~ 500 mg 投与する。

**【0030】**

**【実施例】**

以下の実施例で本発明を更に詳細に説明するが、全般的発明思想を制限するものではない。

**【0031】**

製造される化合物の収率は最適なものではない。

**【0032】**

全ての温度は補正していない。

**【0033】**

記載“エーテル”はジエチルエーテルを意味する。

10

**【0034】**

カラムクロマトグラフィーのための固定相は E. Merk 社、Darmstadt のシリカゲル 60 (0.040 ~ 0.063 mm) を使用した。

**【0035】**

薄相クロマトグラフィー試験は HPTLC - 既製板、シリカゲル 60 F 254 ( 製造元 : E. Merk 社、Darmstadt ) で実施した。

**【0036】**

クロマトグラフィー試験のための溶離剤の混合比は常に容量 / 容量で示している。

**【0037】**

Vol. % は容量 % をそして m % は重量 % を意味する。

20

**【0038】**

**実施例 1 :**

(3' - メトキシビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン - ヒドロクロライド

第一段階：3 - メトキシベンゼンボロン酸

41.3 g (220 mmol) の 3 - ブロモアニソールを 880 mL のテトラヒドロフランに溶解しそして冷却浴 (エタノール / ドライアイス) 中で -70 に冷却する。160 mL (250 mmol) のブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 1.6 モル) を窒素雰囲気で、温度が -60 を超えて上昇しない様に添加する。-70 で 1.5 時間後に 75 mL (660 mmol) の硼酸トリメチルを同様に、温度が -60 を超えて上昇しない様に添加する。冷却下に更に 1 時間攪拌した後に 2 時間の間に 25 に加温し、720 mL の塩酸 (1 モル) を添加しそして 25 で 15 時間攪拌する。

30

**【0039】**

後処理のために反応混合物を各 300 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、有機相を一緒にし、各 100 mL の水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。この様にして 30.8 g の 3 - メトキシベンゼンボロン酸が得られる (理論値の 92.1 %)。

**【0040】**

第 2 段階：(2 - ブロモベンジル)ジメチルアミン

25.1 g (113 mmol) の 2 - ブロモベンジルアミン - ヒドロクロライドを 26 mL (678 mmol) の蟻酸および 52 mL (678 mmol) のホルムアルデヒド溶液 (36 m% 水溶液) に溶解しそして攪拌下に 6 時間 95 に加熱する。次いでこの溶液を氷浴で 0 に冷却しそして 90 g の冷たい水酸化カリウム溶液 (50 m%) を添加する。25 で各 100 mL のエーテルで三度抽出処理し、有機相を一緒にし、幾らかの活性炭と混合し、水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器で (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。この様にして 22.2 g の (2 - ブロモベンジル)ジメチルアミンを得る (理論値の 91.9 %)。

40

**【0041】**

第 3 段階：(3' - メトキシビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン - ヒドロクロライド

50

1.13 g (7.43 mmol) の 3 - メトキシベンゼンボロン酸、1.67 g (7.78 mmol) の (2 - プロモベンジル) - ジメチルアミンおよび 2.62 g (24.7 mol) の炭酸ナトリウムを 50 mL のトルエン、20 mL の水および 10 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 175 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして攪拌下に 16 時間 110 °C で加熱する。

#### 【0042】

後処理するために 75 mL のエーテルを添加しそして各 75 mL の水酸化カリウム溶液 (0.5 M) で 3 度抽出処理する。一緒にした水溶液を 30 mL のエーテルで抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。2.12 g の粗塩基 (理論値の 118 %) が得られる。  
これをシリカゲルが充填された 3 × 25 cm のカラムに入れる。エーテル / n - ヘキサン 1 : 1 (容量 : 容量) での溶離処理で 0.61 g の塩基が得られ、これを 6.0 mL の 2 - ブタノンに溶解しそして相前後して 25 μL (1.39 mmol) の水および 350 μL (2.78 mmol) のクロロトリメチルシランと混合する。この混合物を 25 °C で 15 時間保存し、沈殿する固体を濾別し、僅かな割合のエーテルで洗浄しそして油圧式真空ポンプで重量が一定になるまで乾燥する。この様にして 144 °C の融点を有する 0.56 g (理論値の 27.2 %) の (3' - メトキシビフェニル - 2 - イルメチル) ジメチルアミン - ヒドロクロライドを得る。

#### 【0043】

##### 実施例 2 :

(4' - クロロビフェニル - 2 - イルメチル) ジメチルアミン - ヒドロクロライド

0.88 g (5.65 mmol) の 4 - クロロベンゼンボロン酸、実施例 1 第 2 段階に従って製造された 1.27 g (5.93 mmol) の (2 - プロモベンジル) ジメチルアミンおよび 2.00 g (18.8 mmol) の炭酸ナトリウムを 39 mL のトルエン、16 mL の水および 8 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 133 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために 16 時間加熱する (浴温度 110 °C)。

#### 【0044】

後処理するために 65 mL のエーテルを添加しそして各 65 mL の水酸化カリウム溶液 (0.5 M) で 3 度抽出処理する。一緒にした水溶液を 20 mL のエーテルで再抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。1.30 g の粗塩基 (理論値の 93.8 %) が得られる。これをシリカゲルが充填された 3 × 25 cm のカラムに入れる。エーテル / n - ヘキサン 1 : 3 (容量 : 容量) での溶離処理で 0.61 g の塩基が得られ、更に精製するためにこれを HPLC で分離する。分離条件：溶離剤：アセトニトリル - 水 (80 : 20 (V/V) + 0.5 容量 % のイソプロピルアミン)、溶出液：10 mL / 分、波長：254 nm、カラム：Eurogel PRP100 (製造元：Knauer、250 × 16 mm、予備カラム付き)。0.31 g の粗塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2 - ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 232 °C の融点を有する 0.33 g (理論値の 20.7 %) の (4' - クロロビフェニル - 2 - イルメチル) ジメチルアミン - ヒドロクロライドを得る。

#### 【0045】

##### 実施例 3 :

2' - ジメチルアミノメチルビフェニル - 3 - オール - ヒドロクロライド

実施例 1 第 3 段階に従って製造された 0.70 g (2.52 mmol) の (3' - メトキシビフェニル - 2 - イルメチル) ジメチルアミン - ヒドロクロライドを 10 mL の水に溶解し、この塩基を 10 mL の水および 2 mL の苛性ソーダ溶液 (32 mol %) を用いて遊離させ、各 20 mL のエーテルで 3 回抽出処理し、一緒にした有機抽出液を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。0

10

20

30

40

50

.59 g (2.44 mmol) のこの塩基を 55 mL の臭化水素溶液 (48 m% 水溶液) と一緒に還流のために 2 時間加熱する (浴温度 145)。

#### 【0046】

後処理するためにこの混合物を 600 mL の炭酸水素ナトリウム溶液 (1 M) に注ぎ込み (pH 7~8)、各 100 mL の醋酸エチルで 3 度抽出処理し、一緒にした有機抽出液を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500~10 mbar) で濃縮する。0.61 g の粗塩基 (理論値の 109%) を得、これをシリカゲルが充填された 3 × 25 cm のカラムに入れる。エーテルでの溶離処理で 0.51 g の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 180 の融点を有する 0.51 g (理論値の 79.7%) の 2'-ジメチルアミノメチルビフェニル-3-オール-ヒドロクロライドを得る。10

#### 【0047】

##### 実施例 4 :

(2'-メトキシビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライド

1.00 g (6.58 mmol) の 2-メトキベンゼンボロン酸、実施例 1 第 2 段階に従って製造された 1.48 g (6.91 mmol) の (2-プロモベンジル)ジメチルアミンおよび 2.32 g (21.9 mmol) の炭酸ナトリウムを 45 mL のトルエン、18 mL の水および 9 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 160 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) を添加しそして還流のために 16 時間加熱する (浴温度 110)。20

#### 【0048】

後処理するために 75 mL のエーテルを添加しそして各 75 mL の水酸化カリウム溶液 (0.5 M) で 3 度抽出処理する。一緒にした水溶液を 20 mL のエーテルで抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500~10 mbar) で濃縮する。1.62 g の粗塩基 (理論値の 102%) を得、これをシリカゲルが充填された 3 × 25 cm のカラムに入れる。エーテル / n-ヘキサン 1 : 2 (容量 : 容量) での溶離処理で 0.64 g の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 163 の融点を有する 0.31 g (理論値の 17.1%) の (2'-メトキシビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライドを得る。30

#### 【0049】

##### 実施例 5 :

(3'-クロロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライド

1.00 g (6.39 mmol) の 3-クロロベンゼンボロン酸、実施例 1 第 2 段階に従って製造された 1.44 g (6.71 mmol) の (2-プロモベンジル)ジメチルアミンおよび 2.26 g (21.3 mmol) の炭酸ナトリウムを 44 mL のトルエン、17 mL の水および 9 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 160 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) を添加しそして還流のために 16 時間加熱する (浴温度 110)。40

#### 【0050】

後処理するために 75 mL のエーテルを添加しそして各 75 mL の水酸化カリウム溶液 (0.5 M) で 3 度抽出処理する。一緒にした水溶液を 20 mL のエーテルで再抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500~10 mbar) で濃縮する。1.4962 g の粗塩基 (理論値の 94.7%) を得、これをシリカゲルが充填された 3 × 25 cm のカラムに入れる。エーテル / n-ヘキサン 1 : 1 (容量 : 容量) での溶離処理で 0.62 g の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いてヒドロクロリドを沈殿させる。これから 10 mL の水および 2 mL の水酸化ナトリウム溶液 (32 m%) を50

用いて塩基を遊離させ、各 20 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、一緒にした有機性抽出液を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。得られる粗塩基を HPLC で精製する。分離条件：溶離剤：アセトニトリル - 水 (80 : 20 (V/V) + 0.5 容量 % のイソプロピルアミン)、溶出液：10 mL / 分、波長：254 nm、カラム：Eurogel PRP100 (製造元：Knauer、250 × 16 mm、予備カラム付き)。0.32 g の粗塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 169 の融点を有する 0.29 g (理論値の 16.3 %) の (3'-クロロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン - ヒドロクロライドを得る。

## 【0051】

10

実施例 6 :

(2'-フルオロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン - ヒドロクロライド

1.02 g (7.27 mmol) の 2-フルオロベンゼンボロン酸、実施例 1 第 2 段階に従って製造された 1.63 g (7.63 mmol) の (2-プロモベンジル)ジメチルアミンおよび 2.57 g (24.2 mmol) の炭酸ナトリウムを 50 mL のトルエン、20 mL の水および 10 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 172 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) を添加しそして還流のために 16 時間加熱する (浴温度 110)。

## 【0052】

20

後処理するために 80 mL のエーテルを添加しそして各 80 mL の水酸化カリウム溶液 (0.5 M) で 3 度抽出処理する。一緒にした水溶液を 20 mL のエーテルで再抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。1.73 g の粗塩基 (理論値の 104 %) を得、これをシリカゲルが充填された 3 × 25 cm のカラムに入れる。エーテル / n-ヘキサン 1 : 3 (容量 : 容量) での溶離処理で 0.13 g の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 184 の融点を有する 0.10 g (理論値の 4.7 %) の (2'-フルオロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン - ヒドロクロライドを得る。

## 【0053】

30

実施例 7 :

(3'-フルオロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン - ヒドロクロライド

1.03 g (7.39 mmol) の 3-フルオロベンゼンボロン酸、実施例 1 第 2 段階に従って製造された 1.05 g (4.93 mmol) の (2-プロモベンジル)ジメチルアミンおよび 2.61 g (24.6 mmol) の炭酸ナトリウムを 50 mL のトルエン、20 mL の水および 10 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 175 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) を添加しそして還流のために 16 時間加熱する (浴温度 110)。

## 【0054】

40

後処理するために 80 mL のエーテルを添加しそして各 80 mL の水酸化カリウム溶液 (0.5 M) で 3 度抽出処理する。と一緒にした水溶液を 20 mL のエーテルで再抽出処理し、と一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。1.38 g の粗塩基 (理論値の 122 %) を得、これをシリカゲルが充填された 3 × 25 cm のカラムに入れる。エーテル / n-ヘキサン 1 : 3 (容量 : 容量) での溶離処理で 0.57 g の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 183 の融点を有する 0.53 g (理論値の 41.9 %) の (3'-フルオロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン - ヒドロクロライドを得る。

## 【0055】

50

実施例 8 :

(4' - フルオロビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン - ヒドロクロライド

1.00 g (7.15 mmol) の 4 - フルオロベンゼンボロン酸、実施例 1 第 2 段階に従って製造された 1.02 g (4.76 mmol) の (2 - ブロモベンジル)ジメチルアミンおよび 2.52 g (23.8 mmol) の炭酸ナトリウムを 50 mL のトルエン、20 mL の水および 10 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 170 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために 16 時間加熱する(浴温度 110 °C)。

## 【0056】

10

後処理するために 80 mL のエーテルを添加しそして各 80 mL の水酸化カリウム溶液(0.5 M)で 3 度抽出処理する。一緒にした水溶液を 20 mL のエーテルで再抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500 ~ 10 mbar)で濃縮する。1.21 g の粗塩基(理論値の 111%)を得、これをシリカゲルが充填された 3 × 25 cm のカラムに入れる。エーテル/n - ヘキサン 1 : 3 (容量 : 容量)での溶離処理で 0.56 g の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2 - ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 222 °C の融点を有する 0.56 g (理論値の 44.0%) の (4' - フルオロビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン - ヒドロクロライドを得る。

## 【0057】

20

実施例 9 :

(3' - クロロ - 4' - フルオロビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン - ヒドロクロライド

1.12 g (6.41 mmol) の 3 - クロロ - 4 - フルオロベンゼンボロン酸、実施例 1 第 2 段階に従って製造された 1.44 g (6.73 mmol) の (2 - ブロモベンジル)ジメチルアミンおよび 2.26 g (21.4 mmol) の炭酸ナトリウムを 44 mL のトルエン、18 mL の水および 9 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 151 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために 16 時間加熱する(浴温度 110 °C)。

## 【0058】

30

後処理するために 70 mL のエーテルを添加しそして各 70 mL の水酸化カリウム溶液(0.5 M)で 3 度抽出処理する。一緒にした水溶液を 20 mL のエーテルで再抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500 ~ 10 mbar)で濃縮する。1.66 g の粗塩基(理論値の 98.2%)を得、これをシリカゲルが充填された 3 × 25 cm のカラムに入れる。エーテル/n - ヘキサン 1 : 1 (容量 : 容量)での溶離処理で 0.66 g の塩基が得られ、これを HPLC で精製する。分離条件：溶離剤：アセトニトリル - 水(80 : 20 (V/V)) + 0.5 容量% のイソプロピルアミン)、溶出液：10 mL / 分、波長：254 nm、カラム：Euroge 1 PRP 100 (製造元：Knauer、250 × 16 mm、予備カラム付き)。0.37 g の粗塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2 - ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 205 °C の融点を有する 0.34 g (理論値の 17.6%) の (3' - クロロ - 4' - フルオロビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン - ヒドロクロライドを得る。

## 【0059】

40

実施例 10 :

(3' - メトキシビフェニル - 2 - イルメチル)ジメチルアミン - ヒドロクロライド

第一段階：2 - (2 - ブロモ - フェニル) - エチルアミン

10.0 g (51.0 mmol) の 2 - ブロモフェニルアセトニトリルを 80 mL のエーテルに溶解しそして 230 mL のエーテル中の 5.81 g (15.3 mmol) リチウムアルミニウムヒドリドに滴加する。還流のために攪拌下に 3 時間加熱し、強力に攪拌しなが

50

ら冷却後にゆっくり 80 mL の水酸化カリウム溶液 (10 m%) を滴加する。夜通し攪拌した後に上澄みをデカンテーションで除き、残留物を各 100 mL のエーテルで 2 度洗浄し、一緒にされた有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発機 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。この様にして 9.48 g の 2-(2-プロモ-フェニル)-エチルアミンが得られる (理論値の 93%)。

#### 【0060】

第 2 段階：[2-(2-プロモフェニル)エチル]ジメチルアミン

9.42 g (47.3 mmol) の 2-(2-プロモフェニル)-エチルアミンを 18 mL (47.3 mmol) の蟻酸および 36 mL (47.3 mmol) のホルムアルデヒド溶液 (36 m% 水溶液) に溶解しそして還流の際に攪拌下に 6 時間、95°に加熱する。次いでこの溶液を氷浴で 0° に冷却しそして 61 g の冷たい水酸化カリウム溶液 (50 m%) を添加する。25°で各 40 mL のエーテルで三度抽出処理し、有機相を一緒にし、幾らかの活性炭と混合し、水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器で (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。この様にして 11.3 g の僅かに汚れた [2-(2-プロモフェニル)エチル]ジメチルアミンを得る (理論値の 105%)。

#### 【0061】

第 3 段階：(3'-メトキシビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン・ヒドロクロライド

実施例 1 第 1 段階に従って製造した 2.0 g (13.2 mmol) の 3-メトキシベンゼンボロン酸、第 1 段階からの 3.15 g (13.8 mmol) の [2-(2-プロモフェニル)エチル]ジメチルアミンおよび 4.66 g (43.8 mmol) の炭酸ナトリウムを 90 mL のトルエン、36 mL の水および 18 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 312 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) を添加しそして還流のために 16 時間加熱する (浴温度：110°)。

#### 【0062】

後処理するために 150 mL のエーテルを添加しそして各 150 mL の水酸化カリウム溶液 (0.5 M) で 3 度抽出処理する。一緒にした水溶液を 50 mL のエーテルで再抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。3.52 g の粗塩基 (理論値の 104%) が得られ、これをシリカゲルが充填された 4.5 × 33 cm のカラムに入れる。エーテル / n-ヘキサン 1 : 1 (容量 : 容量) での溶離処理で 2.24 g の塩基が得られ、これを HPLC で精製する。分離条件：溶離剤：アセトニトリル - 水 (70 : 30 (V/V) + 0.05 容量 % のイソプロピルアミン)、溶出液：10 mL / 分、波長：254 nm、カラム：Eurogel PRP 100 (製造元：Knauer、250 × 16 mm、予備カラム付き)。0.96 g の粗塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 143° の融点を有する 0.65 g (理論値の 17.3%) の (3'-メトキシビフェニル-2-イルエチル)ジメチルアミン・ヒドロクロライドを得る。

#### 【0063】

実施例 1 1 :

ジメチル[2-(2-メチルベンゾフラン-4-イル)ベンジル]アミン・ヒドロクロライド

第一段階：(2-ジメチルアミノメチル)ベンゼンボロン酸

実施例 1 第 2 段階に従って製造された 23.3 g (109 mmol) の (2-プロモベンジル)ジメチルアミンを 400 mL のテトラヒドロフランに溶解しそして冷却浴 (エタノール / ドライアイス) 中で -70° に冷却する。78 mL (125 mmol) のブチルリチウム溶液 (1.6 M ヘキサン溶液) を窒素雰囲気で、温度が -65° を超えない様に滴加する。-70° で 1.5 時間攪拌した後に 37 mL の硼酸トリメチルを、温度が -60° を超えない様に滴加する。冷却状態で更に 1 時間攪拌した後に 2 時間の間に 25° に加温し、350 mL の塩酸 (1 M) を添加しそして 25° で 15 時間攪拌する。

## 【0064】

後処理のためにこの混合物を 10 mL の水酸化ナトリウム溶液 (32 m%) で中和し、3.5 g の炭酸ナトリウムでアルカリ性に調整し (pH 約 9)、各 150 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、有機相を一緒にし、水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発機 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。この様にして 9.29 g の 2-(ジメチルアミノメチル)ベンゼンボロン酸が得られる (理論値の 47.7 %)。

## 【0065】

第 2 段階 : ジメチル - [2-(2-メチルベンゼンフラン - 4-イル)ベンジル] アミン - ヒドロクロライド

第 1 段階からの 1.00 g (5.59 mmol) の 2-(ジメチルアミノメチル)ベンゼンボロン酸、1.24 g (5.86 mmol) の 4-ブロモ-2-メチルベンゾフランおよび 1.97 g (18.6 mmol) の炭酸ナトリウムを、38 mL のトルエン、15 mL の水および 8 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 132 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) を添加しそして還流のために 16 時間加熱する (浴温度 : 110 °C)。

## 【0066】

後処理するために 75 mL のエーテルを添加しそして各 75 mL の水酸化カリウム溶液 (0.5 M) で 3 度抽出処理し、一緒にした水溶液を 20 mL のエーテルで抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。1.75 g の粗塩基 (理論値の 124 %) が得られ、これをシリカゲルが充填された 3 × 25 cm のカラムに入れる。エーテル / n-ヘキサン 1 : 3 (容量 : 容量) での溶離処理で 0.78 g の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 217 °C の融点を有する 0.64 g (理論値の 39.5 %) のジメチル [2-(2-メチルベンゾフラン - 4-イル)ベンジル] アミン - ヒドロクロライドを得る。

## 【0067】

実施例 12 :

2' - ジメチルアミノメチルビフェニル - 2 - カルボアルデヒド - ヒドロクロライド

1.20 g (7.97 mmol) の 2-ホルミルベンゼンボロン酸、実施例 1 第 2 段階に従って製造された 1.63 g (7.59 mmol) の (2-ブロモベンジル)ジメチルアミンおよび 2.68 g (25.3 mmol) の炭酸ナトリウムを 52 mL のトルエン、21 mL の水および 10 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 180 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) を添加しそして還流のために 16 時間加熱する (浴温度 110 °C)。

## 【0068】

後処理するために 85 mL のエーテルを添加しそして各 85 mL の水酸化カリウム溶液 (0.5 M) で 3 度抽出処理する。一緒にした水溶液を 20 mL のエーテルで再抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。1.87 g の粗塩基 (理論値の 98.2 %) が得られる。この塩基を 50 mL のエーテルに溶解し、各 25 mL の塩酸 (5 m%) で 3 度抽出処理し、一緒にした酸性相を 10 mL のエーテルで洗浄しそして 15 mL の苛性ソーダ溶液 (32 m%) でアルカリ性に調整する (pH 約 11)。各 25 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。1.28 g の粗塩基 (理論値の 70.3 %) が得られ、これをシリカゲルが充填された 3 × 25 cm のカラムに入れる。エーテル / n-ヘキサン 1 : 1 (容量 : 容量) での溶離処理で 0.42 g の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 230 °C の融点を有する 0.43 g (理論値の 20.5 %) の 2' - ジメチルアミノメチルビフェニル - 2 - カルボアルデヒド - ヒドロクロライドを得る。

## 【0069】

**実施例 13 :**

(3'-ジフルオロメチルビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライド

実施例 11 第 1 段階に従って製造された 0.98 g (5.46 mmol) の 2-(ジメチルアミノメチル)ベンゼンボロン酸、1.19 g (5.73 mmol) の (2-プロモ-3-ジフルオロメチルベンゼンおよび 1.93 g (18.2 mmol) の炭酸ナトリウムを 37 mL のトルエン、15 mL の水および 8 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 130 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために 16 時間加熱する(浴温度 110°)。

**【0070】**

10

後処理するために 60 mL のエーテルを添加しそして各 60 mL の水酸化カリウム溶液(0.5 M)で 3 度抽出処理する。一緒にした水溶液を 20 mL のエーテルで再抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500~10 mbar)で濃縮する。1.46 g の粗塩基(理論値の 103%)を得、これをシリカゲルが充填された 3×25 cm のカラムに入れる。エーテル/n-ヘキサン 1:3(容量:容量)での溶離処理で 0.79 g の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン/水を用いて 147° の融点を有する 0.67 g(理論値の 40.9%)の(3'-ジフルオロメチルビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライドを得る。

**【0071】**

20

**実施例 14 :**

2'-ジメチルアミノメチルビフェニル-3-カルボアルデヒド-ヒドロクロライド

1.03 g (6.89 mmol) の 3-ホルミルベンゼンボロン酸、実施例 1 第 2 段階に従って製造された 1.40 g (6.56 mmol) の (2-プロモベンジル)ジメチルアミンおよび 2.32 g (21.8 mmol) の炭酸ナトリウムを 45 mL のトルエン、18 mL の水および 9 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 156 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために 16 時間加熱する(浴温度 110°)。

**【0072】**

30

後処理するために 75 mL のエーテルを添加しそして各 75 mL の水酸化カリウム溶液(0.5 M)で 3 度抽出処理する。一緒にした水溶液を 20 mL のエーテルで再抽出処理し、と一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500~10 mbar)で濃縮する。1.66 g の粗塩基(理論値の 100%)を得る。この塩基を 50 mL のエーテルに溶解し、各 25 mL の塩酸(5 mol%)で 3 度抽出処理し、と一緒にした酸性相を 10 mL のエーテルで洗浄しそして 15 mL の苛性ソーダ溶液(32 mol%)でアルカリ性に調整する(pH 約 11)。各 25 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、と一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500~10 mbar)で濃縮する。1.08 g の粗塩基(理論値の 68.7%)が得られ、これをシリカゲルが充填された 3×25 cm のカラムに入れる。エーテル/n-ヘキサン 1:3(容量:容量)での溶離処理で 0.40 g の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン/水を用いて 185° の融点を有する 0.31 g(理論値の 17.3%)の2'-ジメチルアミノメチルビフェニル-3-カルボアルデヒド-ヒドロクロライドを得る。

**【0073】**

40

**実施例 15 :**

ビフェニル-2-イルメチルジメチルアミン-ヒドロクロライド

1.01 g (8.30 mmol) のベンゼンボロン酸、実施例 1 第 2 段階に従って製造された 1.69 g (7.90 mmol) の (2-プロモベンジル)ジメチルアミンおよび 2.79 g (26.3 mmol) の炭酸ナトリウムを 54 mL のトルエン、22 mL の水および 11 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 187 mg のテトラ

50

キス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために16時間加熱する(浴温度110)。

#### 【0074】

後処理するために90mLのエーテルを添加しそして各90mLの水酸化カリウム溶液(0.5M)で3度抽出処理する。一緒にした水溶液を20mLのエーテルで再抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500~10mbar)で濃縮する。1.64gの粗塩基(理論値の93.3%)を得る。これをシリカゲルが充填された3×25cmのカラムに入れる。エーテル/n-ヘキサン1:3(容量:容量)での溶離処理で0.26gの塩基が得られ、これから実施例1第3段階に従って2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン/水を用いて189の融点を有する0.28g(理論値の14.2%)のビフェニル-2-イルメチルジメチルアミン-ヒドロクロライドを得る。  
10

#### 【0075】

##### 実施例16:

(3',4'-ジクロロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライド

1.01g(5.29mmol)の3,4-ジクロロベンゼンボロン酸、実施例1第2段階に従って製造された1.19g(5.56mmol)の(2-プロモベンジル)ジメチルアミンおよび1.87g(17.6mmol)の炭酸ナトリウムを36mLのトルエン、15mLの水および7mLのエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で125mgのテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために16時間加熱する(浴温度110)。  
20

#### 【0076】

後処理するために60mLのエーテルを添加しそして各60mLの水酸化カリウム溶液(0.5M)で3度抽出処理する。一緒にした水溶液を20mLのエーテルで再抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500~10mbar)で濃縮する。1.43gの粗塩基(理論値の96.5%)を得、これをシリカゲルが充填された3×25cmのカラムに入れる。エーテル/n-ヘキサン1:3(容量:容量)での溶離処理で0.52gの塩基が得られ、これを更に精製するためにHPLCで分離する。分離条件:溶離剤:アセトニトリル-水(90:10(V/V)+0.05容量%のイソプロピルアミン)、溶出液:10mL/分、波長:254nm、カラム:Eurogel PRP100(製造元:Knauer、250×16mm、予備カラム付き)。0.20gの粗塩基が得られ、これから実施例1第3段階に従って2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン/水を用いて219の融点を有する0.19g(理論値の11.4%)の(3',4'-ジクロロビフェニル-2-イルエチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライドを得る。  
30

#### 【0077】

##### 実施例17:

(3',5'-ジクロロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライド

0.89g(4.66mmol)の3,5-ジクロロベンゼンボロン酸、実施例1第2段階に従って製造された0.95g(4.44mmol)の(2-プロモベンジル)ジメチルアミンおよび1.57g(14.8mmol)の炭酸ナトリウムを30mLのトルエン、12mLの水および6mLのエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で106mgのテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために16時間加熱する(浴温度110)。  
40

#### 【0078】

後処理するために50mLのエーテルを添加しそして各50mLの水酸化カリウム溶液(0.5M)で3度抽出処理する。一緒にした水溶液を20mLのエーテルで再袖手津処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器  
50

(500~10 mbar)で濃縮する。1.25 gの粗塩基(理論値の95.5%)を得る。この塩基を50 mLのエーテルに溶解し、各25 mLの塩酸(5m%)で3度抽出処理し、一緒にした酸性相を10 mLのエーテルで洗浄しそして15 mLの苛性ソーダ溶液(32m%)でアルカリ性に調整する(pH約11)。各25 mLのエーテルで3度抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500~10 mbar)で濃縮する。0.46 gの粗塩基(理論値の37.3%)が得られ、これをシリカゲルが充填された $3 \times 15 \text{ cm}$ のカラムに入れる。エーテル/n-ヘキサン1:3(容量:容量)での溶離処理で0.23 gの塩基が得られ、これから実施例1第3段階に従って2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン/水を用いて198の融点を有する0.20 g(理論値の14.9%)の(3',5'-ジクロロビフェニル-2-イルエチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライドを得る。

## 【0079】

実施例18:

ジメチル-(4'-ニトロ-3'-トリフルオロメチルビフェニル-2-イルメチル)アミン-ヒドロクロライド

第一段階: 2-(ジメチルアミノメチル)ベンゼンボロン酸ジメチル

実施例1第2段階に従って製造された20.2 g(94.2 mmol)の(2-ブロモベンジル)ジメチルアミンを350 mLのテトラヒドロフランに溶解しそして冷却浴(エタノール/ドライアイス)中で-70に冷却する。68 mL(108 mmol)のブチルリチウム溶液(1.6 Mヘキサン溶液)を窒素雰囲気で、温度が-60を超えない様に滴加する。-70で2時間攪拌した後に32 mL(282 mmol)の硼酸トリメチルを同様に、温度が-60を超えない様に滴加する。15時間の間に25に加温しそしてこの溶液を熱を供給することなく回転式蒸発機(500~10 mbar)で濃縮する。残留物を200 mLのn-ヘキサンに採り、1時間攪拌し、保護ガス濾過器を通して窒素雰囲気で濾去し、濾液を熱を供給することなく回転式蒸発器(500~10 mbar)で濃縮する。この様にして12.0 gのジメチル-2-(ジメチルアミノメチル)-ベンゼンボロン酸ジメチルが得られる(理論値の61.5%)。

## 【0080】

第2段階: デジメチル-(4'-ニトロ-3'-トリフルオロメチルビフェニル-2-イルメチル)アミン-ヒドロクロライド

第1段階に従って製造された1.84 g(8.89 mmol)のジメチル-2-(ジメチルアミノメチル)-ベンゼンボロン酸ジメチル、1.20 g(4.44 mmol)の5-ブロモ-2-ニトロベンゼントリフルオライドおよび1.57 g(14.8 mmol)の炭酸ナトリウムを30 mLのトルエン、12 mLの水および6 mLのエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で105 mgのテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして攪拌下に16時間加熱する。(浴温度: 110)

後処理するために45 mLのエーテルを添加しそして各45 mLの水酸化カリウム溶液(0.5 M)で3度抽出処理する。有機性溶液を各17 mLの塩酸(5m%)で3度抽出処理し、一緒にした酸性相を10 mLのエーテルで洗浄しそして10 mLの苛性ソーダ溶液(32m%)でアルカリ性に調整する(pH: 約12)。これを各20 mLのエーテルで3度抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500~10 mbar)で濃縮する。1.29 gの粗塩基(理論値の89.4%)が得られ、これをシリカゲルが充填された $3 \times 15 \text{ cm}$ のカラムに入れる。エーテル/n-ヘキサン1:10(容量:容量)での溶離処理で1.05 gの塩基が得られ、これから実施例1第3段階に従って2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン/水を用いて240の融点を有する1.02 g(理論値の66.1%)のジメチル-(4'-ニトロ-3'-トリフルオロメチルビフェニル-2-イルメチル)アミン-ヒドロクロライドを得る。

## 【0081】

実施例19

10

20

30

40

50

(3', 4' -ジフロロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライド

実施例18第1段階に従って製造された1.01g(4.87mmol)の2-(ジメチルアミノメチル)ベンゼンボロン酸ジメチル、1.88(9.75mmol)の3,4-ジフルオロベンゼンおよび1.72g(16.2mmol)の炭酸ナトリウムを33mLのトルエン、13mLの水および7mLのエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で116mgのテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために16時間加熱する(浴温度110)。

**【0082】**

後処理するために55mLのエーテルを添加しそして各55mLの水酸化カリウム溶液(0.5M)で3度洗浄する。有機性溶液を各22mLの塩酸(5m%)で3度抽出処理し、一緒にした酸性相を10mLのエーテルで洗浄しそして13mLの苛性ソーダ溶液(32m%)でアルカリ性に調整する(pH約12)。これを各20mLのエーテルで3度抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500~10mbarr)で濃縮する。0.67gの粗塩基(理論値の55.3%)が得られ、これをシリカゲルが充填された3×15cmのカラムに入れる。エーテル/n-ヘキサン1:10(容量:容量)での溶離処理で0.47gの塩基が得られ、これから実施例1第3段階に従って2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン/水を用いて222の融点を有する0.52g(理論値の37.6%)の3',4' -ジフロロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライドを得る。

**【0083】**

実施例20

(4' -フルオロ-3' -トリフルオロメチルビフェニル-2-イルメチル)  
ジメチルアミン-ヒドロクロライド

実施例18第1段階に従って製造された1.02g(4.91mmol)の2-(ジメチルアミノメチル)ベンゼンボロン酸ジメチル、2.38(9.81mmol)の5-ブロモ-2-フルオロベンゼントリフルオライドおよび1.73g(16.3mmol)の炭酸ナトリウムを34mLのトルエン、14mLの水および7mLのエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で117mgのテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために16時間加熱する(浴温度110)。

**【0084】**

後処理するために55mLのエーテルを添加しそして各55mLの水酸化カリウム溶液(0.5M)で3度洗浄する。有機性溶液を各22mLの塩酸(5m%)で3度抽出処理し、と一緒にした酸性相を10mLのエーテルで洗浄しそして13mLの苛性ソーダ溶液(32m%)でアルカリ性に調整する(pH約12)。これを各20mLのエーテルで3度抽出処理し、と一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500~10mbarr)で濃縮する。0.55gの粗塩基(理論値の37.5%)が得られ、これをシリカゲルが充填された3×15cmのカラムに入れる。エーテル/n-ヘキサン1:10(容量:容量)での溶離処理で0.39gの塩基が得られ、これから実施例1第3段階に従って2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン/水を用いて180の融点を有する0.37g(理論値の22.8%)の(4' -フルオロ-3' -トリフルオロメチルビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライドを得る。

**【0085】**

実施例21

(4' -クロロ-3' -メトキシビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライド

実施例18第1段階に従って製造された1.52g(4.87mmol)の2-(ジメチルアミノメチル)ベンゼンボロン酸ジメチル、1.08(4.88mmol)の5-ブロモ-2-クロロエトキベンゼンおよび1.72g(16.3mmol)の炭酸ナトリウムを33mLのトルエン、13mLの水および7mLのエタノールよりなる混合物に溶解す

10

20

30

40

50

る。窒素雰囲気で 116 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために 16 時間加熱する(浴温度 110 )。

#### 【0086】

後処理するために 55 mL のエーテルを添加しそして各 55 mL の水酸化カリウム溶液(0.5 M)で 3 度洗浄する。有機性溶液を各 22 mL の塩酸(5 m%)で 3 度抽出処理し、一緒にした酸性相を 10 mL のエーテルで洗浄しそして 13 mL の苛性ソーダ溶液(32 m%)でアルカリ性に調整する(pH 約 12)。これを各 20 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500 ~ 10 mbar)で濃縮する。1.26 g の粗塩基(理論値の 93.3%)が得られ、これをシリカゲルが充填された 3 × 15 cm のカラムに入れる。エーテル/n-ヘキサン 1 : 20 (容量 : 容量)での溶離処理で 0.44 g の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 218 の融点を有する 0.46 g (理論値の 29.9%) の(4'-クロロ-3'-メトキシフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン - ヒドロクロライドを得る。  
10

#### 【0087】

##### 実施例 2 2

N-(2'-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメトキシビフェニル)

アセトアミド - ヒドロクロライド

実施例 1 8 第 1 段階に従って製造された 1.55 g (7.48 mmol) の 2-(ジメチルアミノメチル)ベンゼンボロン酸ジメチル、1.49 (4.99 mmol) の 4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)アセトアニリドおよび 1.76 g (16.6 mmol) の炭酸ナトリウムを 34 mL のトルエン、14 mL の水および 7 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 118 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために 16 時間加熱する(浴温度 110 )。  
20

#### 【0088】

後処理するために 55 mL のエーテルを添加しそして各 55 mL の水酸化カリウム溶液(0.5 M)で 3 度洗浄する。有機性溶液を各 22 mL の塩酸(5 m%)で 3 度抽出処理し、と一緒にした酸性相を 10 mL のエーテルで洗浄しそして 13 mL の苛性ソーダ溶液(32 m%)でアルカリ性に調整する(pH 約 12)。これを各 20 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、と一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500 ~ 10 mbar)で濃縮する。1.72 g の粗塩基(理論値の 97.6%)が得られ、これをシリカゲルが充填された 3 × 15 cm のカラムに入れる。エーテル/n-ヘキサン 1 : 10 (容量 : 容量)での溶離処理で 0.91 g の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 182 の融点を有する 0.39 g (理論値の 45.5%) の N-(2'-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメトキシビフェニル)アセトアミド - ヒドロクロライドを得る。  
30

#### 【0089】

##### 実施例 2 3

(3'-イソプロピルビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン - ヒドロクロライド

実施例 1 8 第 1 段階に従って製造された 1.51 g (7.31 mmol) の 2-(ジメチルアミノメチル)ベンゼンボロン酸ジメチル、1.05 (4.87 mmol) の 1-ブロモ-3-イソプロピルベンゼンおよび 1.72 g (16.2 mmol) の炭酸ナトリウムを 33 mL のトルエン、13 mL の水および 7 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 116 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために 16 時間加熱する(浴温度 110 )。  
40

#### 【0090】

後処理するために 55 mL のエーテルを添加しそして各 55 mL の水酸化カリウム溶液(0.5 M)で 3 度洗浄する。有機性溶液を各 22 mL の塩酸(5 m%)で 3 度抽出処理し、と一緒にした酸性相を 10 mL のエーテルで洗浄しそして 13 mL の苛性ソーダ溶液(350

2 m% ) でアルカリ性に調整する ( pH 約 12 )。これを各 20 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 ( 500 ~ 10 mbar ) で濃縮する。1.25 g の粗塩基 ( 理論値の 94.8% ) が得られ、これをシリカゲルが充填された 3 × 15 cm のカラムに入れる。エーテル / n - ヘキサン 1 : 20 ( 容量 : 容量 ) での溶離処理で 0.65 g の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2 - ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 0.36 g ( 理論値の 24.0% ) の ( 3' - イソプロピルビフェニル - 2 - イルメチル ) ジメチルアミン - ヒドロクロライドを得る。

#### 【 0091 】

##### 実施例 2 4

2' - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) ビフェニル - 3 - オール - ヒドロクロライド

実施例 10 第 2 段階に従って製造された 0.89 g ( 3.49 mmol ) の ( 3' - メトキシビフェニル - 2 - イルエチル ) ジメチルアミン - ヒドロクロライド ( 10 ) を 89 mL の硼素水素溶液 ( 48% 水溶液 ) と一緒に還流のために 2 時間加熱する ( 浴温度 : 145 度 )。

#### 【 0092 】

後処理するためにこの反応混合物を 1000 mL の炭酸水素ナトリウム溶液 ( 1M ) に注ぎ込み ( pH 7 ~ 8 )、各 100 mL のエーテルで 5 度抽出処理し、一緒にした有機性抽出相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 ( 500 ~ 10 mbar ) で濃縮する。0.32 g の粗塩基 ( 理論値の 38.5% ) が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2 - ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 161 の融点を有する 0.26 g ( 理論値の 27.9% ) の 2' - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) ビフェニル - 3 - オール - ヒドロクロライドを得る。

#### 【 0093 】

##### 実施例 2 5

4 - クロロ - 2' - ジメチルアミノメチルビフェニル - 3 - オール - ヒドロクロライド

実施例 2 1 に従って製造された 0.59 g ( 2.15 mmol ) の ( 4' - クロロ - 3' - メトキシビフェニル - 2 - イルエチル ) ジメチルアミン - ヒドロクロライド ( 21 ) を 60 mL の臭化水素溶液 ( 48% 水溶液 ) と一緒に還流のために 2 時間加熱する ( 浴温度 : 145 度 )。

#### 【 0094 】

後処理するためにこの反応混合物を 140 mL の水に注ぎ込みそして固体の炭酸水素ナトリウムを添加することによって 7 ~ 8 の pH にし、各 50 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、一緒にした有機性抽出相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 ( 500 ~ 10 mbar ) で濃縮する。0.55 g の粗塩基 ( 理論値の 98.1% ) が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2 - ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 194 の融点を有する 0.56 g ( 理論値の 88.0% ) の 4 - クロロ - 2' - ジメチルアミノメチルビフェニル - 3 - オール - ヒドロクロライドを得る。

#### 【 0095 】

##### 実施例 2 6

[ 2 - ( 1H - インドール - 5 - イル ) ベンジル ] ジメチルアミン

実施例 18 第 1 段階に従って製造された 4.77 g ( 23.0 mmol ) の 2 - ( ジメチルアミノメチル ) ベンゼンボロン酸ジメチル、3.01 ( 15.4 mmol ) の 5 - プロモインドールおよび 5.42 g ( 51.1 mmol ) の炭酸ナトリウムを 105 mL のトルエン、42 mL の水および 21 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 364 mg のテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) を添加しそして還流のために 16 時間加熱する ( 浴温度 110 )。

#### 【 0096 】

10

20

30

40

50

後処理するために 100 mL のエーテルを添加しそして各 100 mL の水酸化カリウム溶液 (0.5 M) で 3 度洗浄する。有機性溶液を各 45 mL の塩酸 (5 m%) で 3 度抽出処理し、一緒にした酸性相を 20 mL のエーテルで洗浄しそして 25 mL の苛性ソーダ溶液 (32 m%) でアルカリ性に調整する (pH 約 12)。これを各 45 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。2.23 g の粗塩基 (理論値の 58.1%) が得られ、これをシリカゲルが充填された 3 × 25 cm のカラムに入れる。エーテル / n-ヘキサン 1 : 1 (容量 : 容量) での溶離処理で 0.33 g (理論値の 37.6%) の [2-(1H-インドール-5-イル)ベンジル]ジメチルアミンを得る。

## 【0097】

10

実施例 27

(4'-メタンスルホニルビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライド

実施例 18 第 1 段階に従って製造された 1.59 g (7.69 mmol) の 2-(ジメチルアミノメチル)ベンゼンボロン酸ジメチル、1.21 g (5.13 mmol) の 4-ブロモフェニルメチルスルホンおよび 1.81 g (17.1 mmol) の炭酸ナトリウムを 35 mL のトルエン、14 mL の水および 7 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 122 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) を添加しそして還流のために 16 時間加熱する (浴温度 110°)。

## 【0098】

20

後処理するために 55 mL のエーテルを添加しそして各 55 mL の水酸化カリウム溶液 (0.5 M) で 3 度洗浄する。有機性溶液を各 22 mL の塩酸 (5 m%) で 3 度抽出処理し、と一緒にした酸性相を 10 mL のエーテルで洗浄しそして 13 mL の苛性ソーダ溶液 (32 m%) でアルカリ性に調整する (pH 約 12)。これを各 20 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、と一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。0.67 g の粗塩基 (理論値の 55.3%) が得られ、これをシリカゲルが充填された 3 × 15 cm のカラムに入れる。エーテル / n-ヘキサン 1 : 1 (容量 : 容量) での溶離処理で 0.65 g の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 173 の融点を有する 0.62 g (理論値の 37.2%) の (4'-メタンスルホニルビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライドを得る。

30

## 【0099】

実施例 28

(2',4'-ジクロロビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライド

実施例 18 第 1 段階に従って製造された 1.69 g (8.17 mmol) の 2-(ジメチルアミノメチル)ベンゼンボロン酸ジメチル、1.23 (5.44 mmol) の 2,4-ジクロロベンゼン臭化物および 1.92 g (18.1 mmol) の炭酸ナトリウムを 37 mL のトルエン、15 mL の水および 8 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 129 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) を添加しそして還流のために 16 時間加熱する (浴温度 110°)。

40

## 【0100】

後処理するために 60 mL のエーテルを添加しそして各 60 mL の水酸化カリウム溶液 (0.5 M) で 3 度洗浄する。有機性溶液を各 24 mL の塩酸 (5 m%) で 3 度抽出処理し、と一緒にした酸性相を 10 mL のエーテルで洗浄しそして 14 mL の苛性ソーダ溶液 (32 m%) でアルカリ性に調整する (pH 約 12)。これを各 25 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、と一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。0.62 g の粗塩基 (理論値の 40.3%) が得られ、これをシリカゲルが充填された 3 × 15 cm のカラムに入れる。エーテル / n-ヘキサン 1 : 3 (容量 : 容量) での溶離処理で 0.39 g の塩基が得られ、これから実

50

施例 1 第 3 段階に従って 2 - ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 170 ~ 171 の融点を有する 0 . 25 g ( 理論値の 15 . 2 % ) の ( 2 ' , 4 ' - ジクロロビフェニル - 2 - イルメチル ) ジメチルアミン - ヒドロクロライドを得る。

#### 【 0101 】

##### 実施例 2 9

( 2 ' , 3 ' - ジフルオロビフェニル - 2 - イルメチル ) ジメチルアミン - ヒドロクロライド

実施例 18 第 1 段階に従って製造された 1 . 97 g ( 9 . 53 mmol ) の 2 - ( ジメチルアミノメチル ) ベンゼンボロン酸ジメチル、1 . 23 ( 6 . 35 mmol ) の 2 , 3 - ジフルオロベンゼン臭化物および 2 . 24 g ( 21 . 2 mmol ) の炭酸ナトリウムを 4 10 3 mL のトルエン、17 mL の水および 9 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 151 mg のテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) を添加しそして還流のために 16 時間加熱する ( 浴温度 110 ) 。

#### 【 0102 】

後処理するために 70 mL のエーテルを添加しそして各 70 mL の水酸化カリウム溶液 ( 0 . 5 M ) で 3 度洗浄する。有機性溶液を各 27 mL の塩酸 ( 5 m% ) で 3 度抽出処理し、一緒にした酸性相を 10 mL のエーテルで洗浄しそして 16 mL の苛性ソーダ溶液 ( 3 2 m% ) でアルカリ性に調整する ( pH 約 12 ) 。これを各 30 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 ( 500 ~ 10 mbar ) で濃縮する。0 . 99 g の粗塩基 ( 理論値の 63 . 2 % ) が得られ、これをシリカゲルが充填された 3 × 15 cm のカラムに入れる。エーテル / n - ヘキサン 1 : 3 ( 容量 : 容量 ) での溶離処理で 0 . 61 g の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2 - ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 214 20 の融点を有する 0 . 55 g ( 理論値の 34 . 3 % ) の ( 2 ' , 3 ' - ジフルオロビフェニル - 2 - イルメチル ) ジメチルアミン - ヒドロライドを得る。

#### 【 0103 】

##### 実施例 3 0

( 2 ' , 5 ' - ジフルオロビフェニル - 2 - イルメチル ) ジメチルアミン - ヒドロクロライド

実施例 18 第 1 段階に従って製造された 1 . 86 g ( 8 . 98 mmol ) の 2 - ( ジメチルアミノメチル ) ベンゼンボロン酸ジメチル、1 . 16 ( 5 . 99 mmol ) の 2 , 5 - ジフルオロベンゼン臭化物および 2 . 11 g ( 19 . 9 mmol ) の炭酸ナトリウムを 4 1 mL のトルエン、17 mL の水および 8 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 142 mg のテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) を添加しそして還流のために 16 時間加熱する ( 浴温度 110 ) 。

#### 【 0104 】

後処理するために 65 mL のエーテルを添加しそして各 65 mL の水酸化カリウム溶液 ( 0 . 5 M ) で 3 度洗浄する。有機性溶液を各 26 mL の塩酸 ( 5 m% ) で 3 度抽出処理し、と一緒にした酸性相を 10 mL のエーテルで洗浄しそして 15 mL の苛性ソーダ溶液 ( 3 2 m% ) でアルカリ性に調整する ( pH 約 12 ) 。これを各 25 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、と一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 ( 500 ~ 10 mbar ) で濃縮する。0 . 66 g の粗塩基 ( 理論値の 44 . 4 % ) が得られ、これをシリカゲルが充填された 3 × 15 cm のカラムに入れる。エーテル / n - ヘキサン 1 : 3 ( 容量 : 容量 ) での溶離処理で 0 . 40 g の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2 - ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 165 40 の融点を有する 0 . 36 g ( 理論値の 23 . 4 % ) の ( 2 ' , 5 ' - ジフルオロビフェニル - 2 - イルメチル ) ジメチルアミン - ヒドロライドを得る。

#### 【 0105 】

##### 実施例 3 1

( 2 - ベンゾ [ 1 , 3 ] - ジオキシオール - 5 - イルベンジル ) ジメチルアミン - ヒド

10

20

30

40

50

## クロライド

実施例 18 第 1 段階に従って製造された 1.71 g (8.24 mmol) の 2-(ジメチルアミノメチル)ベンゼンボロン酸ジメチル、1.10 (5.49 mmol) の 4-ブロモ-1,2-(メチレンジオキシ)ベンゼンおよび 1.94 g (18.3 mmol) の炭酸ナトリウムを 38 mL のトルエン、15 mL の水および 8 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 130 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために 16 時間加熱する(浴温度 110 °C)。

### 【0106】

後処理するために 55 mL のエーテルを添加しそして各 55 mL の水酸化カリウム溶液 (0.5 M) で 3 度洗浄する。有機性溶液を各 22 mL の塩酸 (5 m%) で 3 度抽出処理し、一緒にした酸性相を 10 mL のエーテルで洗浄しそして 13 mL の苛性ソーダ溶液 (32 m%) でアルカリ性に調整する (pH 約 12)。これを各 20 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。1.46 g の粗塩基 (理論値の 104%) が得られ、これをシリカゲルが充填された 3 × 15 cm のカラムに入れる。エーテル / n-ヘキサン 1 : 1 (容量 : 容量) での溶離処理で 1.17 g の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 181 の融点を有する 1.20 g (理論値の 74.8%) の (2-ベンゾ[1,3]-ジオキシオール-5-イルベンジル)ジメチルアミン-ヒドロライドを得る。

### 【0107】

#### 実施例 32

1-[2'-(2-ジメチルアミノエチル)ビフェニル-3-イル]エタノン  
-ヒドロクロライド

2.13 g (13.0 mmol) の 3-アセチルベンゼンボロン酸、実施例 10 に従って製造された 1.98 g (8.68 mmol) の [2-(2-ブロモフェニル)エチル]ジメチルアミンおよび 3.06 g (28.9 mmol) の炭酸ナトリウムを 60 mL のトルエン、23 mL の水および 12 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 206 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために 16 時間加熱する(浴温度 110 °C)。

### 【0108】

後処理するために 90 mL のエーテルを添加しそして各 90 mL の水酸化カリウム溶液 (0.5 M) で 3 度洗浄する。有機性溶液を各 35 mL の塩酸 (5 m%) で 3 度抽出処理し、と一緒にした酸性相を 20 mL のエーテルで洗浄しそして 20 mL の苛性ソーダ溶液 (32 m%) でアルカリ性に調整する (pH 約 12)。これを各 40 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、と一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。2.08 g の粗塩基 (理論値の 89.5%) が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 141 の融点を有する 1.57 g (理論値の 59.6%) の 1-[2'-(2-ジメチルアミノエチル)ビフェニル-3-イル]エタノン-ヒドロライドを得る。

### 【0109】

#### 実施例 33

[2-(3',4'-ジメトキシ)フェニル-2-イルエチル]ジメチルアミン-ヒドロクロライド

2.22 g (12.2 mmol) の 3,4-ジメトキシベンゼンボロン酸、実施例 10 に従って製造された 1.86 g (8.14 mmol) の [2-(2-ブロモフェニル)エチル]ジメチルアミンおよび 2.87 g (27.1 mmol) の炭酸ナトリウムを 55 mL のトルエン、22 mL の水および 11 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 193 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために 16 時間加熱する(浴温度 110 °C)。

### 【0110】

10

20

30

40

50

後処理するために 90 mL のエーテルを添加しそして各 90 mL の水酸化カリウム溶液 (0.5 M) で 3 度抽出処理し、一緒にした酸性相を 20 mL のエーテルで洗浄しそして 20 mL の苛性ソーダ溶液 (32 m%) でアルカリ性に調整する (pH 約 12)。これを各 35 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。1.82 g の粗塩基 (理論値の 78.0%) が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 179 の融点を有する 2.02 g (理論値の 76.8%) の [2-(3',4'-ジメトキシビフェニル-2-イルエチル)ジメチルアミン-ヒドロライドを得る。

10

#### 【0111】

実施例 34 :

[2-(3'-イソプロポキシビフェニル-2-イル)エチル]ジメチルアミン-ヒドロクロライド

第一段階：2-(2-ジメチルアミノエチル)ベンゼンボロン酸ジメチル

実施例 10 第 2 段階に従って製造された 19.0 g (83.2 mmol) の [2-(2-プロモフェニル)エチル]ジメチルアミンを 300 mL のテトラヒドロフランに溶解しそして冷却浴 (エタノール / ドライアイス) 中で -70 に冷却する。60 mL (95.7 mmol) のブチルリチウム溶液 (1.6 M ヘキサン溶液) を窒素雰囲気で、温度が -60 を超えて上昇しない様に添加する。-70 で 2 時間後に 28 mL (250 mmol) の硼酸トリメチルを同様に、温度が -60 を超えて上昇しない様に添加する。15 時間の間に 25 に加温し、この溶液を熱の供給なしに回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。残留物を 200 mL の n-ヘキサン中に採り、1 時間攪拌しそして保護ガス濾過器で窒素雰囲気で濾別しそして濾液を回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で熱の供給なしに濃縮する。この様にして 14.1 g (理論値の 76.5%) の 2-(2-ジメチルアミノエチル)ベンゼンボロン酸ジメチルを得る。

20

#### 【0112】

第 2 段階：[2-(3'-イソプロポキシビフェニル-2-イルエチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライド

第 1 段階からの 1.20 g (5.43 mmol) の 2-(2-ジメチルアミノエチル)ベンゼンボロン酸ジメチル、1.75 g (8.14 mmol) の 3-プロモイソプロポキシベンゼンおよび 1.92 g (18.1 mmol) の炭酸ナトリウムを 37 mL のトルエン、15 mL の水および 8 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 129 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) を添加しそして還流のために 16 時間加熱する (浴温度：110)。

30

#### 【0113】

後処理するために 60 mL のエーテルを添加しそして各 60 mL の水酸化カリウム溶液 (0.5 M) で 3 度抽出処理する。有機性溶液を各 23 mL の塩酸 (5 m%) で 3 度抽出処理し、一緒にした酸性相を 10 mL のエーテルで洗浄しそして 14 mL の苛性ソーダ溶液 (32 m%) でアルカリ性に調整する (pH：約 12)。これを各 25 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。1.32 g の粗塩基 (理論値の 86.0%) が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 164 の融点を有する 1.11 g (理論値の 63.9%) の [2-(3'-イソプロポキシビフェニル-2-イルエチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライドが得られる。

40

#### 【0114】

実施例 35 :

[2-(4'-クロロ-3'-メトキシビフェニル-2-イル)エチル]ジメチルアミン-ヒドロクロライド

50

実施例34第1段階に従って製造された1.20g(5.43mmol)の2-(2-ジメチルアミノエチル)ベンゼンボロン酸ジメチル、1.80g(8.14mmol)の5-ブロモ-2-クロロアニソールおよび1.92g(18.1mmol)の炭酸ナトリウムを37mLのトルエン、15mLの水および8mLのエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で129mgのテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために16時間加熱する(浴温度:110)。

#### 【0115】

後処理するために60mLのエーテルを添加しそして各60mLの水酸化カリウム溶液(0.5M)で3度抽出処理する。有機性溶液を各23mLの塩酸(5m%)で3度抽出処理し、一緒にした酸性相を10mLのエーテルで洗浄しそして14mLの苛性ソーダ溶液(32m%)でアルカリ性に調整する(pH:約12)。これを各25mLのエーテルで3度抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500~10mbar)で濃縮する。1.43gの粗塩基(理論値の90.7%)が得られ、これから実施例1第3段階に従って2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン/水を用いて227の融点を有する1.34g(理論値の75.6%)の[2-(4'-クロロ-3'-メトキシビフェニル-2-イル)エチル]ジメチルアミン-ヒドロクロライドが得られる。

#### 【0116】

##### 実施例36:

4-クロロ-2'-(2-ジメチルアミンエチル)ビフェニル-3-オール-ヒドロクロライド

実施例35に従って製造された0.58g(2.01mmol)の塩基[2-(4'-クロロ-3'-メトキシビフェニル-2-イル)エチル]ジメチルアミン-ヒドロクロライドを58mLの臭化水素溶液(48m%水溶液)と一緒に還流のために2時間加熱する(浴温度:145)。

#### 【0117】

後処理するためにこの反応混合物を700mLの炭酸水素ナトリウム溶液(1M)中に注ぎ(pH7~8)、各100mLのエーテルで3度抽出処理し、一緒にした有機性抽出液を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500~10mbar)で濃縮する。0.54gの粗塩基(理論値の98.0%)が得られ、これから実施例1第3段階に従って2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン/水を用いて164の融点を有する0.51g(理論値の93.5%)の4-クロロ-2'-(2-ジメチルアミンエチル)ビフェニル-3-オール-ヒドロクロライドが得られる。

#### 【0118】

##### 実施例37

ジメチル-(3'-ニトロビフェニル-2-イルメチル)アミン-ヒドロクロライド1.04g(6.20mmol)の3-ニトロベンゼンボロン酸、実施例1第2段階に従って製造された1.21g(5.64mmol)の(2-ブロモベンジル)ジメチルアミンおよび1.99g(18.8mmol)の炭酸ナトリウムを40mLのトルエン、16mLの水および8mLのエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で134mgのテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために16時間加熱する(浴温度110)。

#### 【0119】

後処理するために65mLのエーテルを添加しそして各65mLの水酸化カリウム溶液(0.5M)で3度洗浄する。有機性溶液を各25mLの塩酸(5m%)で3度抽出処理し、と一緒にした酸性相を10mLのエーテルで洗浄しそして15mLの苛性ソーダ溶液(32m%)でアルカリ性に調整する(pH約12)。これを各25mLのエーテルで3度抽出処理し、と一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500~10mbar)で濃縮する。714mgの粗塩基(理論値の49.3%)が得られ、これをシリカゲルが充填された3×25cmのカラムに入れる。エーテル/n

10

20

30

40

50

-ヘキサン 1 : 3 (容量 : 容量)での溶離処理で 330 mg の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2 - ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて 147 の融点を有する 262 mg (理論値の 15.9%) のジメチル - (3' - ニトロビフェニル - 2 - イルメチル) アミン - ヒドロクロライドを得る。

#### 【0120】

##### 実施例 38

4 - アミノ - 2' - ジメチルアミノメチルビフェニル - 3 - オール - ジヒドロクロライド

実施例 22 に従って製造された 2.40 g (6.17 mmol) の塩基 N - (2' - ジメチルアミノメチル - 3 - トリフルオロメトキシビフェニル) アセトアミド - ヒドロクロライド (22) を、110 mL の臭化水素溶液 (33%、冰酢酸溶液) と一緒に還流のために 6 時間加熱する (浴温度 : 160 )。

#### 【0121】

後処理するためにこの反応混合物を 1000 mL のエーテルに注ぎ込みそして上澄みをデカンテーションで除く。残留物を水に溶解し、各 20 mL のエーテルで 3 度洗浄し、炭酸水素ナトリウム溶液 (1 M) で pH 7 ~ 8 に調整し、各 40 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、一緒にした有機性抽出液を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過そして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。1.94 g の粗塩基 (理論値の 130%) が得られ、これをシリカゲルが充填された 3 × 30 cm のカラムに入れる。エーテル / n - ヘキサン 2 : 1 (容量 : 容量) での溶離処理で、十分に変化していない 1.72 g の生成物の他に 178 mg の粗塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2 - ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて、加熱すると 120 までに分解する 177 mg (理論値の 7.5%) の 4 - アミノ - 2' - ジメチルアミノメチルビフェニル - 3 - オール - ジヒドロクロライドが得られる。

#### 【0122】

##### 実施例 39

(3', 5' - ジフルオロビフェニル - 2 - イルメチル) ジメチルアミン - ヒドロクロライド

実施例 18 第 1 段階に従って製造された 1.71 g (8.26 mmol) の 2 - (ジメチルアミノメチル) ベンゼンボロン酸ジメチル、1.06 g (5.51 mmol) のプロモ - 3, 5 - ジフルオロベンゼンおよび 1.94 g (18.3 mmol) の炭酸ナトリウムを 38 mL のトルエン、15 mL の水および 7.5 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 131 mg のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) を添加そして還流のために 16 時間加熱する (浴温度 110 )。

#### 【0123】

後処理するために 60 mL のエーテルを添加そして各 60 mL の水酸化カリウム溶液 (0.5 M) で 3 度洗浄する。有機性溶液を各 24 mL の塩酸 (5 m%) で 3 度抽出処理し、一緒にした酸性相を 25 mL のエーテルで洗浄そして 14 mL の苛性ソーダ溶液 (32 m%) でアルカリ性に調整する (pH 約 12)。これを各 25 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過そして回転式蒸発器 (500 ~ 10 mbar) で濃縮する。1.19 g の粗塩基 (理論値の 87.6%) が得られ、これをシリカゲルが充填された 3 × 25 cm のカラムに入れる。エーテル / n - ヘキサン 1 : 3 (容量 : 容量) での溶離処理で 990 mg の塩基が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2 - ブタノン中でクロロトリメチルシラン / 水を用いて、加熱した際に 190 までに分解するの 1.06 g (理論値の 37.2%) の (3', 5' - ジフルオロビフェニル - 2 - イルメチル) ジメチルアミン - ヒドロクロライドを得る。

#### 【0124】

##### 実施例 40

(2', 5' - ジメトキシビフェニル - 2 - イルメチル) ジメチルアミン - ヒドロクロライド

10

20

30

40

50

実施例 18 第 1 段階に従って製造された 1.61 g (7.79 mmol) の 2-(ジメチルアミノメチル)ベンゼンボロン酸ジメチル、1.13 g (5.20 mmol) の 2-ブロモ-1,4-ジメトキシベンゼンおよび 1.83 g (17.3 mmol) の炭酸ナトリウムを 35 mL のトルエン、14 mL の水および 7 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 123 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために 16 時間加熱する(浴温度 110°)。

#### 【0125】

後処理するために 55 mL のエーテルを添加しそして各 55 mL の水酸化カリウム溶液(0.5 M)で 3 度洗浄する。有機性溶液を各 22 mL の塩酸(5 m%)で 3 度抽出処理し、一緒にした酸性相を 10 mL のエーテルで洗浄しそして 13 mL の苛性ソーダ溶液(32 m%)でアルカリ性に調整する(pH 約 12)。これを各 20 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500~10 mbar)で濃縮する。770 mg の粗塩基(理論値の 61.0%)が得られ、これから実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン/水を用いて、169°の融点を有する 777 mg(理論値の 49.7%)の(2',5'-ジメトキシビフェニル-2-イルメチル)ジメチルアミン-ヒドロクロライドを得る。

#### 実施例 4 1

2' -ジメチルアミノメチル - 5 - トリフルオロメトキシビフェニル - 2 - イルアミン - ジヒドロクロライド

実施例 18 第 1 段階に従って製造された 6.24 g (30.1 mmol) の 2-(ジメチルアミノメチル)ベンゼンボロン酸ジメチル、5.14 g (20.1 mmol) の 2-ブロモ-4-トリフルオロメトキシフェニルアミンおよび 7.09 g (66.9 mmol) の炭酸ナトリウムを 140 mL のトルエン、55 mL の水および 27 mL のエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で 476 mg のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために 16 時間加熱する(浴温度 110°)。

#### 【0126】

後処理するために 220 mL のエーテルを添加しそして各 220 mL の水酸化カリウム溶液(0.5 M)で 3 度洗浄する。有機性溶液を各 90 mL の塩酸(5 m%)で 3 度抽出処理し、と一緒にした酸性相を 90 mL のエーテルで洗浄しそして 52 mL の苛性ソーダ溶液(32 m%)でアルカリ性に調整する(pH 約 12)。これを各 90 mL のエーテルで 3 度抽出処理し、と一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500~10 mbar)で濃縮する。3.46 g の粗塩基(理論値の 55.5%)が得られ、これをシリカゲルが充填された 4 × 30 cm のカラムに入れる。エーテル/n-ヘキサン 1 : 1 (容量 : 容量)での溶離処理で 1.73 g(理論値の 27.8%)の塩基が得られ、316 mg のこの塩基から実施例 1 第 3 段階に従って 2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン/水を用いて、125°の融点を有する 389 mg の 2' -ジメチルアミノメチル - 5 - トリフルオロメトキシビフェニル - 2 - イルアミン - ジヒドロクロライドを得る。

#### 【0127】

#### 実施例 4 2

N - (2' -ジメチルアミノメチル - 5 - トリフルオロメトキシビフェニル - 2 - イル)アセトアミド - ヒドロクロライド

実施例 4 1 に従って製造された 1.42 g (4.56 mmol) の 2' -ジメチルアミノメチル - 5 - トリフルオロメトキシビフェニル - 2 - イルアミンを 80 mL の臭化水素溶液(33%、氷酢酸溶液)と一緒に 24 時間加熱する(浴温度: 140°)。

#### 【0128】

後処理するためにこの反応混合物を 800 mL のエーテルに注ぎ込みそして上澄みをデカンテーションで除く。残留物を水に溶解し、各 50 mL のエーテルで 3 度洗浄し、水酸

10

20

30

40

50

化カリウム(1M)でアルカリ性( $\text{pH} > 12$ )に調整し、各50mLのエーテルで3度抽出し、一緒にした有機性抽出液を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500~10mbar)で濃縮する。1.94gの粗塩基(理論値の130%)が得られ、これをシリカゲルが充填された3×30cmのカラムに入れる。エーテルでの溶離で940mg(理論値の85.1%)を得る。303mgのこの塩基から実施例1第3段階に従って2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン/水を用いて、115℃の融点を有する274mgのN-(2'-ジメチルアミノメチル-5-トリフルオロメトキシビフェニル-2-イル)アセトアミド-ヒドロクロライドが得られる。

## 【0129】

## 実施例43

10

3,5-ジクロロ-2'-ジメチルアミノメチル-ビフェニル-4-イルアミン-ヒドロクロライド

実施例18第1段階に従って製造された6.14g(29.7mmol)の2-(ジメチルアミノメチル)ベンゼンボロン酸ジメチル、10.0g(41.5mmol)の4-ブロモ-2,6-ジクロロアニリンおよび10.5g(98.7mmol)の炭酸ナトリウムを100mLのトルエン、40mLの水および20mLのエタノールよりなる混合物に溶解する。窒素雰囲気で354mgのテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加しそして還流のために16時間加熱する(浴温度110℃)。

## 【0130】

後処理するために200mLのエーテルを添加しそして各130mLの水酸化カリウム溶液(0.5M)で3度洗浄する。有機性溶液を各90mLの塩酸(5m%)で3度抽出処理し、一緒にした酸性相を50mLのエーテルで3度洗浄しそして45mLの苛性ソーダ溶液(32m%)でアルカリ性に調整する( $\text{pH}$ 約12)。これを各100mLのエーテルで3度抽出処理し、一緒にした有機相を水不含硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転式蒸発器(500~10mbar)で濃縮する。6.88mgの粗塩基(理論値の78.7%)が得られ、これから実施例1第3段階に従って2-ブタノン中でクロロトリメチルシラン/水を用いて、470mg(理論値の54.8%)の3,5-ジクロロ-2'-ジメチルアミノメチルビフェニル-4-イルアミン-ヒドロクロライドを得る。

## 【0131】

## 薬理試験

30

マウスでのライシング(Writting)テストに於ける鎮痛試験

鎮痛効果の試験を、マウスでのフェニルキノン-誘発されたライシング(これはI.C.Hendershot及びJ.Forsaith(1959)J.Pharmacol.Expt.Ther., Vol.125, 237-240に従って変えられている)で行う。これに体重25~30gを有する雄性NMR1-マウスを使用する。1つの物質投薬量につきマウス10匹のグループに、マウス1匹につき試験物質0.3mLの静脈内投与10分後に0.02%フェニルキノン-水溶液(フェニルベンゾキノン、シグマ社、ダイセンホーフエン; 5%エタノールの添加下に溶液を製造し、45℃で水浴中で保存する)を腹腔内投与して保つ。動物を個々に観察かご中に入れる。押しボタン計数器を用いてフェニルキノン投与5~20分後、痛みの誘発された伸展運動(いわゆるライシング-反応=後足の伸展と共に体をまっすぐ伸ばす)を数える。コントロールとして生理食塩水しか与えられない動物も並行してテストする。すべての物質を、10mg/kgの標準投与でテストする。物質によるライシング反応の百分率阻害(%阻害)を次の式から算出する。

## 【0132】

## 処置された動物

%阻害 = 100 - のライシング反応 \* 100

## コントロール動物

## のライシング反応

40

50

いくつかの本発明の化合物について、並行してテストされるフェニルキノン - コントロールグループと比べてライシング反応の投薬量に従って減少する値から、回帰分析（評価プログラム、Martens EDV Service, Eckental）によってED<sub>50</sub> - 値をライシング反応の信頼範囲95%で算出する。

試験された本発明の化合物のすべては顯著な鎮痛作用を示す。その結果を下記表1にまとめて示す。

【0133】

表1：マウスでのライシング - テスト

例	10 mg / kg 静脈内投与で ライシング反応の阻害率 %	ED <sub>50</sub> (mg / kg 静脈内)	
( 1 )	5 3		
( 2 )	8 9	4 . 5 5	
( 3 )	1 0 0	0 . 2 4	
( 4 )	7 5	3 . 9 5	
( 5 )	6 8	4 . 3 1	
( 6 )	8 8	4 . 2 6	
( 7 )	9 0	2 . 5 5	
( 8 )	6 7	7 . 1 5	
( 9 )	8 9	2 . 3 2	
( 1 0 )	1 0 0	1 . 7 0	10
( 1 1 )	7 4		
( 1 2 )	8 9	1 . 7 4	
( 1 3 )	8 1	5 . 3 0	
( 1 4 )	1 0 0	2 . 2 8	
( 1 5 )	5 2	3 . 6 6	
( 1 6 )	8 9	4 . 5 9	
( 1 7 )	9 0		
( 1 8 )	8 3		
( 1 9 )	8 6		
( 2 0 )	8 3	4 . 9 9	20
( 2 1 )	5 3	6 . 7 8	
( 2 2 )	7 6	6 . 0 5	
( 2 3 )	9 7		
( 2 4 )	9 9	2 . 2 7	
( 2 5 )	7 4		
( 2 6 )	1 0 0	0 . 7 5	
( 2 7 )	8 9		
( 2 8 )	9 0		
( 2 9 )	8 3	5 . 7 1	
( 3 0 )	8 9		30
( 3 1 )	9 4		
( 3 2 )	9 8		
( 3 3 )	8 9		
( 3 4 )	8 0		
( 3 5 )	8 8		
( 3 6 )	9 3		
( 3 7 )	6 0		
( 3 8 )	6 5		
( 3 9 )	8 0		
( 4 0 )	5 7		40
			50

( 4 1 )	5 6
( 4 2 )	4 4
( 4 3 )	9 9

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/404	(2006.01) A 6 1 K 31/404
A 6 1 P	1/04	(2006.01) A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	1/12	(2006.01) A 6 1 P 1/12
A 6 1 P	7/12	(2006.01) A 6 1 P 7/12
A 6 1 P	9/00	(2006.01) A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	11/00	(2006.01) A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	11/14	(2006.01) A 6 1 P 11/14
A 6 1 P	25/04	(2006.01) A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	25/08	(2006.01) A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	25/18	(2006.01) A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/24	(2006.01) A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	25/30	(2006.01) A 6 1 P 25/30
A 6 1 P	29/00	(2006.01) A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	37/08	(2006.01) A 6 1 P 37/08
C 0 7 C	209/66	(2006.01) C 0 7 C 209/66
C 0 7 C	211/27	(2006.01) C 0 7 C 211/27
C 0 7 C	211/29	(2006.01) C 0 7 C 211/29
C 0 7 C	213/08	(2006.01) C 0 7 C 213/08
C 0 7 C	215/50	(2006.01) C 0 7 C 215/50
C 0 7 C	221/00	(2006.01) C 0 7 C 221/00
C 0 7 C	225/16	(2006.01) C 0 7 C 225/16
C 0 7 C	233/25	(2006.01) C 0 7 C 233/25
C 0 7 C	231/14	(2006.01) C 0 7 C 231/14
C 0 7 C	315/04	(2006.01) C 0 7 C 315/04
C 0 7 C	317/32	(2006.01) C 0 7 C 317/32
C 0 7 D	209/08	(2006.01) C 0 7 D 209/08
C 0 7 D	307/79	(2006.01) C 0 7 D 307/79
C 0 7 D	319/08	(2006.01) C 0 7 D 319/08
C 0 7 B	61/00	(2006.01) C 0 7 B 61/00 3 0 0

(72)発明者 ケーゲル・バベッテ・イボンヌ  
ドイツ連邦共和国、ランゲルヴェーエ - ハミッヒ、アム・デーンス、28

(72)発明者 ブッシュマン・ヘルムート  
ドイツ連邦共和国、アーヘン、アウストラーセ、2

審査官 上村 直子

(56)参考文献 国際公開第98/057951(WO,A1)  
特公昭48-032128(JP,B1)  
SHIGERU KOBAYASHI, CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, 日本, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, 1977年, V25, P3312-3323  
ROBERT J. DE VITA, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 米国, 1998年, V41 N10, P1716-17  
28  
GOLDSCHMIDT, ST. et al., Biphenyl derivatives. II. Basic p-biphenylyl compounds, Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique, 1950年, Vol.69, p.1109-p.1117  
P.W.JEFFS, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 米国, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY,

1971年, V93 N15, P3752-3758

A.MISIORMY, ACTA PHARMACEUTICA SUECICA, 1977年, V14, P105-112

REINER LUCKENBACH, BEILSTEINS HANDBUCH DER ORGANISCHEN CHEMIE, BAND XII, ドイツ, SPRINGER-VERLAG, 1984年, P3329

MOSHE WEITZBERG, JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 米国, 1987年, V52 N4, P529-536

KEVIN E., JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, 英国, 1993年, P2 961-2967

GOLDSCHMIDT,ST. and VEER,W.L.C., Biphenyl derivatives. I. Basic 2-biphenylyl compounds related to the morphine molecule, Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique, 1948年, Vol.67, p.489-511

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

CPlus(STN)

REGISTRY(STN)