

57
54

G. H LLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

11098

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Folios: 124
Fecha (REC): 2000-09-25 15:35:33
Trámite : 622 PATENTES C 1 REGISTRADO 30 OCTUBRE
Dependencia: 6229 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re Expediente No. 00063853

Solicitud de patente.

Solicitante. AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH.

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, vecino de Santafé de Bogotá, D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, obrando como apoderado en este negocio, digo a usted que acompaño al presente memorial, para que sean agregadas al expediente de la referencia, copias certificadas de las siguientes solicitudes de patente que han servido de base para reivindicar la prioridad

199 41 540.4 presentada en Alemania el 1 de septiembre de 1999 y
100 27 611.3 presentada en Alemania el 6 de junio de 2000

con su correspondiente traducción al castellano, hasta del capítulo Reivindicatorio.

Señor Superintendente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903.

Código 267

mm.



Bescheinigung

Die Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH in Frankfurt am Main/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

**"Verwendung von Sulfonylcarboxamiden zur Herstellung von
Medikamenten zur Prophylaxe oder Behandlung von Hyperlipidämie"**

am 1. September 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht

Der Firmenname der Anmelderin wurde geändert in
Aventis Pharma Deutschland GmbH

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen
Unterlage dieser Patentanmeldung

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole
C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten

München, den 1. März 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag




Dierzon

Aktenzeichen 199 41 540 4

59 36

Beschreibung

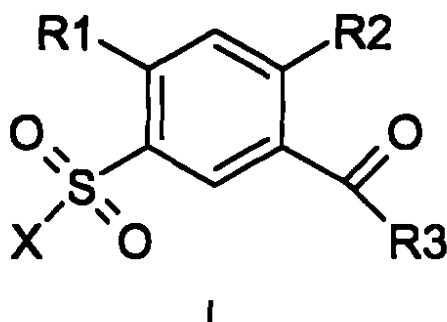
- 5 Verwendung von Sulfonylcarboxamiden zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe oder Behandlung von Hyperlipidämie

Die Erfindung betrifft die Verwendung Sulfonylcarboxamiden sowie derer
10 physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung von Medikamenten zur Prävention und Behandlung von Hyperlipidämie sowie arteniosklerotischer Erkrankungen

In Chemical Abstracts 96, 142393m (1982) wurden bereits Sulfonylcarboxamide
15 beschrieben

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten

- 20 Die Erfindung betrifft daher die Verwendung der Verbindungen der Formel I,



- 25 wonn bedeuten

X, R1, R2, R3 unabhängig voneinander NR6R7, (CH2)_n-Phenyl, wobei n
= 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein
30 kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl,

4
60 57

(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-Alkyl, CON[(C₁-C₈)-Alkyl]₂,

5

(C₁-C₈)-Alkyl, Pyrrolidin, PIPERIDIN, Piperazin, Piperazin-2-on, Morpholin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₈)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-OH, O-Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₈)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der Phenyl-Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist mit F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, SO-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-Alkyl, CON[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-CO-Phenyl,

10

15 R6 und R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-O-(C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-N-[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (C₁-C₈)-Alkyl-O-Phenyl, CHO, CO-Phenyl,

20

(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 1- oder 2-Tetrahydrofuranyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 1-Pyrazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, 2- oder 3-Pyrrolyl, 2- oder 3-Pyridaziny, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 2-(1,3,5-Triazinyl), 2-, 3- oder 4-Morphollinyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl, 1,2,4-Triazol-3-yl, 1,2,4-Triazol-5-yl, Tetrazol-5-yl, Indol-3-yl, Indol-5-yl oder N-Methyl-imidazol-2-, 4- oder -5-yl sein kann und Ar bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, SO-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-Alkyl, CON[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂,

25

30

NH-CO-(C₁-C₈)-Alky, NH-CO-Phenyl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-1-yl, Pípendin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann,

5

sowie derer physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Dervate zur Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und Behandlung von Hyperlipidämie

- 10 Bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw haben



15 R1, R2 unabhängig voneinander NR6R7, Pyrrolidin, Pípendin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₈)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-OH, O-Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₈)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der Phenyl-Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₃-C₈)Cycloalkyl, 20 CONH₂, CONH(C₁-C₈)Alkyl, CON[(C₁-C₈)Alkyl]₂, NH₂, NH-CO-(C₁-C₈)-Alky, NH-CO-Phenyl,



25 R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-N-[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3- oder 5-Isloxazolyl, (C₃-C₈)- 30 Cycloalkyl, Pípendinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl oder Indol-3-yl, Indol-5-yl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein

kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-CO-Phenyl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann,

X, R3 unabhängig voneinander NR8R9, Pyrrolidin, PIPENDIN, Morpholin (C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,

R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann und Ar bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH-CO-Phenyl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-2, substituiert sein kann,

sowie derer physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hyperlipidämie

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben

R1, R2 unabhängig voneinander NR6R7, Piperidin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl,

5 R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,
(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann
10 mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, COOH, NH₂, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3 sein kann,

 X, R3 unabhängig voneinander NR8R9, Piperazin, (C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann,

15 R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann,

20 sowie derer physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hyperlipidämie

 25 Die Erfindung bezieht sich auf Verwendung der Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon

Die Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylreste in den Substituenten X, R1, R2 und R3

30 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein

b 3

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch

5 verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z. B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isäthion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-
 10 Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Weinsäuresalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

15 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

20 Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z. B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z. B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven
 25 Metaboliten hiervon zu bilden.

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung ist die Verwendung von Prodrugs der Verbindungen der Formel I. Solche Prodrugs können in vivo zu einer Verbindung der Formel I metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein
 30 oder nicht.

Die Verbindungen der Formel I können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z B als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der Verbindungen der Formel I gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

5

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

- 10 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z B der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg
- 15 (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z B 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z B im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die gegebenenfalls als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z B von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10
- 20 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z B von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht
- 25 des Salzes der Verbindung der Formel (I). Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der
- 30 Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit

oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I).

5 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen dann bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

10 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der

15 Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat,

20 Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln,

25 Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten, als Pulver oder Granulate, als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit, oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch

30

gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt

- 5 wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersgierenden Mittel in einer geeigneten Maschine
- 10 hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycenn oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

20

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel (I), die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise

25 intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im

30 allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das
5 entstehende Gemisch in Form bringt

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole
10 und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische
15 Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-
20 Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6) 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

25 Die folgenden Zubererungen dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne diese jedoch einzuschränken

Beispiel A

Gelatnewelchkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro Kapsel

30		pro Kapsel
	Wirkstoff	100 mg

aus Kokosfett fraktioniertes

Triglycid-Gemisch 400 mg

Kapselinhalt 500 mg

5

Beispiel B

Emulsion, enthaltend 60 mg Wirkstoff pro 5 ml

pro 100 ml Emulsion

Wirkstoff 1,2 g

10 Neutralöl q s

Natriumcarboxymethylcellulose 0,6 g

 Polyoxyethylen-stearat q s

Glycerin rein 0,2 bis 2,0 g

Geschmacksstoff q s

15 Wasser (entsalzt oder destilliert) ad 100 ml

Beispiel C

Rektale Arzneiform, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Suppositorium

20 pro Suppositorium

Wirkstoff 40 mg

Suppositoriengrundmasse ad 2 g

Beispiel D

 25 Tabletten, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Tablette

pro Tablette

Lactose 600 mg

Maisstärke 300 mg

lösliche Stärke 20 mg

30 Magnesiumstearat 40 mg

1000 mg

Beispiel E

Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro Dragees

		pro Dragee
	Wirkstoff	50 mg
5	Maisstärke	100 mg
	Lactose	60 mg
	sec Calciumphosphat	30 mg
	lösliche Stärke	5 mg
	Magnesiumstearat	10 mg
10	kolloidale Kieselsäure	5 mg
		260 mg

Beispiel F

- 15 Für die Herstellung des Inhalts von Hartgelatinekapiteln eignen sich die folgenden Rezepturen

	a)	Wirkstoff	100 mg
		Maisstärke	<u>300 mg</u>
			400 mg
20	b)	Wirkstoff	140 mg
		Milchzucker	180 mg
		Maisstärke	<u>180 mg</u>
			500 mg

25 Beispiel G

Tropfen können nach folgender Rezeptur hergestellt werden (100 mg Wirkstoff in 1 ml = 20 Tropfen)

	Wirkstoff	10 g
	Benzoessäuremethylester	0,07 g
30	Benzoessäureethylester	0,03 g

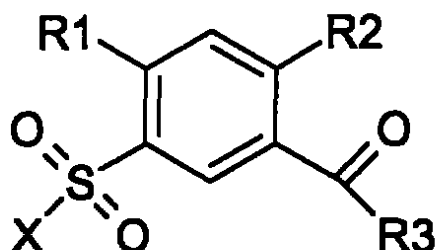
Ethanol 96 %ig

5 ml

entmineralisiertes Wasser

ad 100 ml

5 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verbindungen der Formel I,



wonn bedeuten

10

R1, R2 unabhängig voneinander NR6R7, Pipendin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₈)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (CO)-(C₁-C₈)-Alkyl,

15 R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl (C₁-C₈)-Alkyl-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-N-[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 8 sein kann und Ar gleich Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Pipendinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, COOH, NH₂, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3 sein kann,

X, R3 unabhängig voneinander NR8R9, Piperazin, (C₁-C₈)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 8 sein kann,

25

R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-

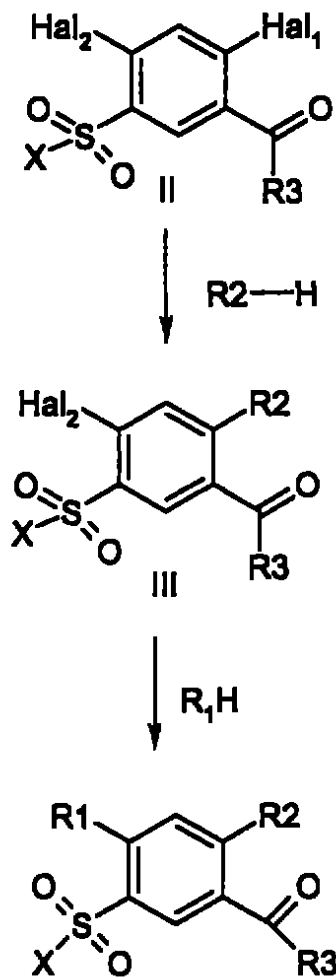
OCH_3 , $(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze

5

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß folgendem Reaktionsschema darstellt

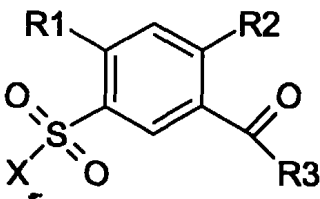
10



70 4
25

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken. Die angegebenen Zersetzungspunkte sind nicht korrigiert und generell von der Aufheizgeschwindigkeit abhängig.

Tabelle 1 Beispiele



Formel I

Bsp	R1	R2	R3	X	Summenformel	Mol- masse	MS (M+H ⁺)
1	NH-ethyl-pyrrolidinyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C32 H42 N6 O3 S	590,8	591,3
2	NH-propyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C35 H41 N5 O3 S	611,8	612,4
3	NH-ethyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C34 H39 N5 O3 S	597,8	598,4
4	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C38 H46 N6 O3 S	666,9	667,4
5	NH-CH ₂ -pyrid-2-yl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C32 H36 N6 O3 S	584,7	585,3
6	NH-ethyl-morpholin-4-yl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C32 H42 N6 O4 S	606,8	607,4
7	Piperazin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C36 H42 N6 O3 S	638,8	639,3
8	NH-4-t-butyl-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C37 H45 N5 O3 S	639,9	640,3
9	Piperidin-1-yl-4-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C38 H45 N5 O3 S	651,9	652,3
10	Piperidin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C37 H43 N5 O3 S	637,8	638,3
11	Piperazin-1-yl-4-acetyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C32 H40 N6 O4 S	604,8	605,4

18

12	N(ethyl)-ethyl N(CH ₃) ₂	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C32 H44 N6 O3 S	592,8	593,4
13	NH-ethyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	CH ₃	C28 H34 N4 O3 S	506,7	507,2
14	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	CH ₃	C32 H41 N5 O3 S	575,8	576,3
15	NH-ethyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(ethyl) ₂	CH ₂ -phenyl	C31 H40 N4 O3 S	548,7	549,3
16	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(ethyl) ₂	CH ₂ -phenyl	C35 H47 N5 O3 S	617,9	618,4
17	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C39 H47 N5 O3 S	665,9	666,3
18	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-CH ₂ -pyrid-2-yl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C33 H38 N6 O3 S	598,8	599,3
19	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-ethyl-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C35 H41 N5 O3 S	611,8	612,3
20	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C38 H45 N5 O3 S	651,9	652,3
21	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	Piperazin-1-yl-4-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C37 H44 N6 O3 S	652,9	653,3
22	Piperidin-1-yl-4-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C39 H47 N5 O3 S	665,9	666,3
23	NH-CH ₂ -pyrid-2-yl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C33 H38 N6 O3 S	598,8	599,3
24	NH-ethyl-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C35 H41 N5 O3 S	611,8	612,3
25	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C38 H45 N5 O3 S	651,9	652,3
26	Piperazin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C37 H44 N6 O3 S	652,9	653,4
27	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C30 H43 N5 O3 S	553,8	554,3
28	Piperazin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C28 H39 N5 O3 S	525,7	526,3
29	NH-butyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C28 H40 N4 O3 S	512,7	513,3

9/1

30	Piperidin-1-yl-4-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C30 H42 N4 O3 S	538,8	539,3
31	NH-CH ₂ -pyrid-2-yl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(ethyl) ₂	CH ₂ -phenyl	C29 H37 N5 O3 S	535,7	536,3
32	Piperazin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	CH ₂ -phenyl	C34 H47 N5 O3 S	605,8	606,3
33	Piperazin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C27 H39 N5 O4 S	529,7	530,3
34	Piperidin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C28 H40 N4 O4 S	528,7	529,3
35	Piperidin-1-yl-4-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C29 H42 N4 O4 S	542,7	543,3
36	NH-Piperidin-4-yl	Piperazin-4-yl-2-oh	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C30 H38 N6 O4 S	576,7	577,4
37	Piperidin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	Piperidin-1-yl	C33 H47 N5 O3 S	593,8	594,3
38	NH-ethyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	Piperidin-1-yl	C30 H43 N5 O3 S	553,8	554,3
39	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	Piperidin-1-yl	C34 H49 N5 O3 S	607,9	608,4
40	Piperidin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-CH ₂ -thien-2-yl	NH-CH ₂ -thien-2-yl	C33 H39 N5 O3 S3	648,8	650,2
41	NH-butyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-CH ₂ -thien-2-yl	NH-CH ₂ -thien-2-yl	C32 H39 N5 O3 S3	637,9	638,2
42	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl	C35 H48 N4 O3 S	604,9	605,3
43	NH-propyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C35 H41 N5 O3 S	611,8	612,3
44	NH-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C33 H37 N5 O3 S	583,8	584,2
45	NH-(p-CF ₃ O-benzyl)	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C34 H36 F3 N5 O4 S	667,7	668,2
46	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C28 H38 N4 O4 S	526,7	527,3
47	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C29 H38 N4 O3 S	522,7	523,3

OK

74

48	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-CH ₂ -thien-2-yl	NH-CH ₂ -thien-2-yl	C33 H37 N5 O3 S3	647 9	648 1
49	Piperidin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	C35 H43 N5 O3 S3	678 0	678 3
50	NH-phenethyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	C32 H39 N5 O3 S3	637 9	638,2
51	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	C36 H46 N6 O3 S3	707 0	707 2
52	Piperazin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	C34 H42 N6 O3 S3	678 9	679 2
53	Piperidin-1-yl-4-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	CH ₃	C31 H46 N4 O3 S	554 8	555 4
54	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	CH ₃	C30 H44 N4 O3 S	540,8	541 4
55	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	CH ₃	C30 H42 N4 O3 S	538 8	539,3
56	Piperidin-1-yl-4-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C30 H42 N4 O3 S	538 8	539,3
57	Piperidin-1-yl-4-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C30 H44 N4 O4 S	556 8	557 4
58	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C29 H42 N4 O4 S	542 7	543 4
59	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C29 H40 N4 O4 S	540 7	541 4
60	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C30 H45 N5 O4 S	571,8	572,4
61	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(acetyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C31 H44 N4 O5 S	584 8	585 3
62	Piperidin-1-yl-4-benzyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C29 H44 N4 O4 S	544 8	545 3
63	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C28 H42 N4 O4 S	530 7	531 4
64	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C28 H40 N4 O4 S	528 7	529 3
65	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C29 H45 N5 O4 S	559 8	560 4

74

66	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	Piperidin-1-yl	CH ₃	C29 H42 N4 O3 S	526 7	527 4
67	Piperidin-1-yl-4-benzyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	Piperidin-1-yl	CH ₃	C30 H44 N4 O3 S	540 8	541 4
68	Piperidin-1-yl-4-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	Piperidin-1-yl	CH ₃	C31 H44 N4 O3 S	552 8	553,4
69	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	Piperidin-1-yl	CH ₃	C31 H45 N5 O3 S	567 8	568,4
70	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	benzyl	C35 H46 N4 O3 S	602 8	603 4
71	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl -3-OCH ₃	C36 H50 N4 O4 S	634 9	635 4
72	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl	C36 H50 N4 O3 S	618 9	619 4

6/10
14/10

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Fettstoffwechsel aus, insbesondere sind sie als Hypolipidämika geeignet. Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren Lipidsenkern eingesetzt werden. Solche weiteren Lipidsenker werden z.B. in der Roten Liste,

- 5 Kapitel 58 genannt. Die Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Hyperlipidämie.

Arteriosklerose ist eine komplexe Erkrankung des Stoffwechsel- und Kreislaufsystems. Erhöhtes Plasma-LDL-Cholesterin ist einer der Hauptrisikoparameter dieser Erkrankung. Beim Menschen wird LDL-Cholesterin zum überwiegenden

- 10 Teil über den LDL-Rezeptor in der Leber aus dem Blutkreislauf entfernt. Eine Senkung des LDL-Plasmacholesterins senkt das Arteriosklerosisrisiko und damit auch die Gesamtmortalität. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich somit auch zur Prophylaxe und zur Behandlung arteriosklerotischer Erkrankungen.

15

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

1) In-vitro-Bestimmung der LDL-Rezeptorinduktion mittels des Luciferase-Assays

Die LDL-Rezeptorinduktion wird mittels des Luciferase Tests folgendermaßen bestimmt. Dazu wird ein regulatorisches DNA-Fragment (4kb) des humanen LDL-Rezeptors Gens, das die komplette Promotorregion enthält, an das Luciferase-Reporter-Gen aus der Feuerfliege gekoppelt und stabil in eine Hep-G2 Zelllinie transfiziert. Zellen aus dieser Linie wurden auf Kollagen beschichteten 96 Well-Platten in MEM (Minimum Essential Medium) ausgesät. Nach 24 Stunden in Kultur wurden die Testsubstanzen, gelöst in DMSO, in Endkonzentrationen von 10 nM bis 10 µM zugegeben (DMSO Endkonzentration = 2%). Die Substanzen wurden über Nacht für 12-18 Stunden inkubiert (jeweils 4 Wells/Konz.), danach wurde D-Luciferin als Substrat für die Luciferase zugegeben und die Lumineszenz gemessen. Die gemessene Lumineszenz in prozentualer Relation zu Kontrolle

25

77 24
200

gesetzt (Kontrolle = 100%), die nur mit DMSO inkubiert wurde, ergibt das Maß für die relative LDL-Rezeptorinduktion (Tabelle 2)

Weitere Details der Methode sind beschrieben in Current Ptotocols in Molecular Biology, F M Ausubel, R Brent, R E Kingston, D D Moore, J G Seidman,

5 J A Smith and Kevin Struhl editors, J Wiley and Sons Inc , U S.A

Tabelle 2 LDL-Rezeptor Induktion ausgewählter Beispiel in % gegenüber der Kontrolle

Beispiel	LDL-Rezeptor Induktion (% gegen Kontrolle), jeweilige Konzentration der Testverbindung in µM in ()
2	225 % (1,5 µM)
3	276 % (1,5 µM)
4	190 % (0,15 µM)
9	170 % (0,15 µM)
14	176 % (1,5 µM)
22	224 % (0,15 µM)
25	346 % (1,5 µM), 152 % (0,05 µM)
30	255 % (1,5 µM), 199 % (0,15 µM)
34	291 % (4 µM), 210 % (0,15 µM)
37	227 % (1,5 µM), 204 % (0,15 µM)
39	185 % (0,15 µM)

42	149 % (0,05 μ M)
53	221 % (0,15 μ M), 197 % (0,05 μ M)
54	223 % (0,15 μ M)
57	222 % (0,15 μ M)
62	205 % (0,05 μ M)
67	203 % (0,15 μ M)



2) In vivo-Bestimmung der LDL-Cholesterinsenkung am Hamster

Cholesterinsenkenden Wirkung von LDL-Rezeptorinduktoren bei hyperlipämischen Hamstern

5

In diesem Tierversuch wurde die Wirkung der LDL-Rezeptorinduktoren nach Bolusapplikation am fettgefütterten Hamster untersucht

Als Versuchstiere wurden männliche synsche Hamster (Charles River) mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 100 - 120 g zu Adaptionbeginn verwendet

Die Tiere wurden anhand des Körpergewichtes in Gruppen (n = 6) eingeteilt

Durch Fütterung einer mit 15 % Butter und 3 % Cholesterin angereicherten Diät wurde eine starke Hyperlipidämie induziert Nach 2 wöchiger Vorfütterung begann die Behandlung Die Testsubstanzen wurden oral mit einer Schlund-Magensonde über einen Zeitraum von 10 Tagen 1 mal täglich appliziert Nach 10 Tagen wurde der Plasma Lipidspiegel analysiert



Tabelle 3 zeigt die relativen Veränderungen des Lipidspiegels im Vergleich zu Plazebo behandelten Kontrolltieren in %

Handwritten marks: a stylized 'A' and the number '28' with a checkmark, and '82' with a checkmark.

Tabelle 3

Relative prozentuale Veränderung des Plasma-Lipidspiegels bei hyperlipidämischen Hamstern nach zehntägiger oraler Behandlung [%]				
Gruppe	Behandlung (Bsp -Nr./Dosis)	otal-Cholestern	LDL-Cholestern	Tnglycende
1	Kontrolle I	-	-	-
2	37 20 mg/kg p o	- 21	- 31	- 46
3	53 10 mg/kg p o	- 7	- 52	+ 21
4	53 20 mg/kg p o	- 16	- 57	- 11
5	53 40 mg/kg p o	- 17	- 58	- 23

5 Aus der deutlichen Senkung von Total-Cholestern, LDL-Cholestern und Tnglycenden ist die gute lipidsenkende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen abzulesen

Zur näheren Erläuterung der Herstellung ist nachfolgend ein Beispiel (Nr 42) genau beschreiben

10 Ausführungsbeispiel

2-[(2-Dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-N,N-diethyl-5-phenylmethansulfonyl-4-(4-phenyl-pipendin-1-yl)-benzamid (Tabelle 1, Beispiel 42)

1 Herstellung von 3-Chlorsulfonyl-4-chlor-6-fluor-benzoesäure

20 g (0,115 mol) 4-Chlor-2-fluorbenzoesäure werden bei 20°C unter Rühren portionsweise in 100 ml Chlorsulfonsäure eingetragen. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren 5 Stunden auf 120 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die erkaltete Reaktionsmischung tropfenweise unter kräftigem Rühren in 5 l Eis/Wasser-

5 Gemisch eingetragen. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und anschließend im Vakuumtrockenschrank 1 Stunde bei 50 °C getrocknet.

Man erhält 61,5 g 3-Chlorsulfonyl-4-chlor-6-fluor-benzoesäure, farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 135 °C

10

 2 Herstellung von 5-Carboxy-2-chlor-4-fluor-benzosulfinsäure-bis-Natrum Salz

71g (0,563 mol, 2,5 Äquivalente) Natrumsulfit werden in 200 ml Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit 61,5 g der Verbindung aus Vorschrift 1 (3-Chlorsulfonyl-4-chlor-6-fluor-benzoesäure) versetzt. Es wird mittels Zugabe von konz. wässriger

15 Natronlauge der pH-Wert der Lösung auf pH 9 eingestellt und 6 Stunden bei 20 °C gerührt. Anschließend wird mittels konz. wässriger Salzsäure auf pH 1 angesäuert, wobei die anfallende Sulfinsäure ausfällt. Nach Abfiltration der Sulfinsäure wird das Reaktionsprodukt in 600 ml Wasser gelöst und der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von konz. wässriger NaOH auf pH 10 eingestellt. Nach

20 Filtration über Aktivkohle und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der ölige Rückstand durch Zusatz von 100 ml Aceton zur Kristallisation gebracht.

Man erhält 59,2g farblose Kristalle (93 % d. Th.), welche direkt weiter umgesetzt werden.

25 3 Herstellung von 4-Chlor-2-fluor-5-phenylmethansulfonyl-benzoesäure-benzylester

28,3 g (0,1 mol) der unter 2 hergestellten Verbindung werden in 250 ml N-Methyl-2-pyrrolidon suspendiert und nacheinander mit 41 g (0,24 mol Benzylbromid) und 4,6 g (0,3 mol) Kaliumcarbonat versetzt. Die Reaktionsmischung wird 8 Stunden bei 60 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch nach Abkühlung auf Zimmertemperatur auf 1,5 Liter Eiswasser gegeben, wobei das Reaktionsprodukt nach 20 Minuten Zeit in Form eines farblosen Feststoffes ausfällt, welcher abfiltriert wird.

Man erhält 38,9 g (93 % der Theone) 4-Chlor-2-fluor-5-phenylmethansulfonylbenzoesäure-benzylester, die Verbindung wird direkt, ohne weitere Reinigungsschritte nach 4 umgesetzt.

4 Herstellung von 4-Chlor-2-fluor-5-phenylmethanesulfonylbenzoesäure

1,26 g (1,2 Äquivalente) NaOH-Plättchen werden in 40 ml Wasser gelöst und mit 11 g (26,3 mmol) 4-Chlor-2-fluor-5-phenylmethansulfonylbenzoesäurebenzylester, gelöst in 40 ml Tetrahydrofuran, versetzt. Die Reaktionslösung wird unter Rühren 3 Stunden bei 20 °C belassen.

Anschließend wird zur Aufarbeitung auf 1 l Eis/Wasser-Mischung gegossen und mittels Zusatz von konzentrierter wässriger Salzsäure auf pH 1,2 eingestellt. Das Reaktionsprodukt fällt nach einiger Zeit in Form farbloser Kristalle aus. Man erhält 8,4 g (97,7 % d Th) vom Schmelzpunkt 180 bis 184 °C.

5 Herstellung von 4-Chlor-N,N-diethyl-2-fluor-5-phenylmethansulfonylbenzamid

6,6 g (20 mmol) der Carbonsäure aus Beispiel 4 werden in 50 ml Thionylchlorid suspendiert und unter Rühren 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck eingeeengt, der ölige Rückstand in 100 ml absolutem Dichlormethan gelöst und bei -10 °C tropfenweise mit 3,1 g (2,1 Äquivalente) Diethylamin versetzt. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 Stunde bei 20 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mehrmals sukzessive mit gesättigter, wässriger Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen,

mittels Natrumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das auf diese Weise erhaltene Rohprodukt wird mittels Chromatographie an Kieselgel (40 -63 μ Korngröße, Fa. Merck Darmstadt) mit n-Heptan/Ethylacetat 1:1 als mobiler Phase gereinigt (R_F = 0,52).

5 Man erhält nach Entfernen der mobilen Phase am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck 7,7 g 4-Chlor-N,N-diethyl-2-fluor-5-phenylmethanesulfonyl-benzamid (Ausbeute quantitativ).

6 Herstellung von 4-Chloro-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-N,N-diethyl-5-phenylmethansulfonyl-benzamid

10 5,7 g (15 mmol) 4-Chlor-N,N-diethyl-2-fluor-5-phenylmethansulfonyl-benzamid werden in 50 ml Ethanol gelöst und nach Zusatz von 2,6 g (22,5 mmol, 1,5 Äquivalente) N,N-Dimethyl-ethylendiamin 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird unter das Lösungsmittel reduziertem Druck entfernt, der Rückstand mit 100 ml Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter wässriger Bicarbonatlösung, gefolgt von mehrmaliger Extraktion mit jeweils 30 ml Wasser, gewaschen. Die organische Phase wird anschließend über Natrumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt.

Man erhält 7,3 g hellgelbes Öl, welches direkt zum Endprodukt der Reaktionsfolge umgesetzt wird (s. Vorschrift 7).

20 7 Herstellung von 2-[(2-Dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-N,N-diethyl-5-phenylmethansulfonyl-4-(4-phenyl-pipendin-1-yl)-benzamid - (Beisp. 42)

3,5 g (7,3 mmol) 4-Chloro-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-N,N-diethyl-5-phenylmethansulfonyl-benzamid aus Versuchsbeschreibung 6 werden mit 5,9 g 4-Phenylpipendin (5 Äquivalente), hergestellt mittels Hydrierung von käuflichem 4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin, vermischt und 5 Stunden bei 150 °C gerührt. Anschließend wird in 150 ml Dichlormethan gelöst und mit gesättigter wässriger Natrumbicarbonat-Lösung sowie Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknung der

organischen Phase über Natrumsulfat wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung des Rohproduktes wird unter Verwendung von Ethylacetat/Methanol, Mischungsverhältnis 2:1, an Kieselgel (40–63 µm Korngröße, Fa. Merck Darmstadt) als stationärer Phase chromatographiert.

Man erhält 4,5 g 2-[(2-Dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-N,N-diethyl-5-phenylmethansulfonyl-4-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-benzamid, hellgelbes Öl.

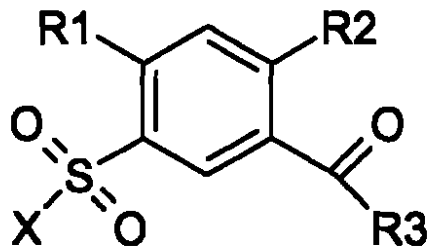
MS: C₃₅H₄₈N₄O₃S (604,9), Massenspektrum 605,3 (M + H⁺)

HMR 99/L049

Patentansprüche

1 Verwendung der Verbindungen der Formel I,

5



wonn bedeuten

- 10 X, R1, R2, R3 unabhängig voneinander NR6R7, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,

15

(C₁-C₆)-Alkyl, Pyrrolidin, Pipendin, Piperazin, Piperazin-2-on, Morpholin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der Phenyl-Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist mit F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alky, NH-CO-Phenyl,

20

25

BS 32
88

R6 und R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-O-(C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-N-[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, (C₁-C₈)-Alkyl-O-Phenyl, CHO, CO-Phenyl,

5

(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 1- oder 2-Tetrahydrofuranyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 1-Pyrazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Pipendinyl, Pyrrolidinyl, 2- oder 3-Pyrrolyl, 2- oder 3-Pyridazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 2-(1,3,5-Triazinyl), 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl, 1,2,4-Triazol-3-yl, 1,2,4-Triazol-5-yl, Tetrazol-5-yl, Indol-3-yl, Indol-5-yl oder N-Methyl-Imidazol-2-, 4- oder -5-yl sein kann und Ar bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, SO-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-Alkyl, CONH[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-1-yl, Pipendin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann,

10

15

20

sowie derer physiologisch verträglichen Salze und physiologisch funktionellen
 25 Dervate zur Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und Behandlung von Hyperlipidämie

2 Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch I, dadurch gekennzeichnet, daß dann bedeuten

30

R1, R2 unabhängig voneinander NR6R7, Pyrrolidin, Pipendin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit

Phenyl, (C₁-C₈)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-OH, O-Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₈)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der Phenyl-Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-Alkyl, CON[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, NH₂, NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-CO-Phenyl,

R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-N-[(C₁-C₈)-Alkyl]₂,
(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3- oder 5-Isoxazolyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Piperidyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl oder Indol-3-yl, Indol-5-yl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, SO-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-Alkyl, NH₂, NH-CO-Phenyl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann,

X, R3 unabhängig voneinander NR₈R₉, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin (C₁-C₈)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-Alkyl, CON[(C₁-C₈)-Alkyl]₂.

87 24
90

5 R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann und Ar bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH-CO-Phenyl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-2, substituiert sein kann,

10 sowie derer physiologisch verträglichen Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Hyperlipidämie



15 3 Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß dann bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander NR6R7, Pipendin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl,

20

R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Pipendinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, COOH, NH₂, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3 sein kann,



25

X, R3 unabhängig voneinander NR8R9, Piperazin, (C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann,

30

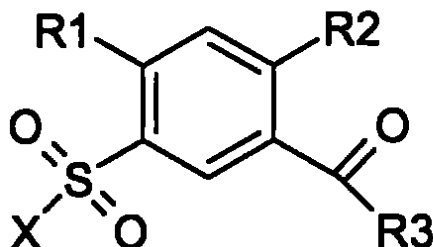
R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann,

5

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Hyperlipidämie

4 Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem
10 oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und einen oder mehrere Lipidsenker

5 Verwendung der Verbindungen der Formel I,



15

wonn bedeuten

X, R1, R2, R3 unabhängig voneinander NR6R7, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₃-C₈)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-Alkyl, CON[(C₁-C₈)-Alkyl]₂,

(C₁-C₈)-Alkyl, Pyrrolidin, PIPENDIN, Piperazin, Piperazin-2-on, Morpholin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₈)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-OH, O-Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₈)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der Phenyl-Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist

25

mit F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alky, NH-CO-Phenyl,

5

R6 und R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl-O-Phenyl, CHO, CO-Phenyl,

10

(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 1- oder 2-Tetrahydrofuranyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 1-Pyrazolyl, 3-, 4- oder 5-Isioxazolyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Pipendinyl, Pyrrolidinyl, 2- oder 3-Pyrrolyl, 2- oder 3-Pyridazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 2-(1,3,5-Triazinyl), 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl, 1,2,4-Triazol-3-yl, 1,2,4-Triazol-5-yl, Tetrazol-5-yl, Indol-3-yl, Indol-5-yl oder N-Methyl-imidazol-2-, 4- oder -5-yl sein kann und Ar bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alky, NH-CO-Phenyl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-1-yl, Pipendin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann,

15

20

25

30 sowie derer physiologisch verträglichen Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und Behandlung von Hyperlipidämie

90 35
95

6 Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß dann bedeuten

5 R1, R2 unabhängig voneinander NR6R7, Pyrrolidin, Pipendin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der Phenyl-Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl,

15 R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3- oder 5-Isoxazolyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Pipendinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl oder Indol-3-yl, Indol-5-yl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-CO-Phenyl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann,

30 X, R3 unabhängig voneinander NR8R9, Pyrrolidin, Pipendin, Morpholin (C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der

Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂.

5

R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann und Ar bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH-CO-Phenyl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-2, substituiert sein kann,

10

15 sowie derer physiologisch verträglichen Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Arteriosklerose

7 Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 5 oder 6,
20 dadurch gekennzeichnet, daß dann bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander NR₆R₇, Pipendin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl,

25

R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Pipendinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, COOH, NH₂, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3 sein kann,

30

92 39
95

X, R3 unabhängig voneinander NR8R9, Piperazin, (C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann,

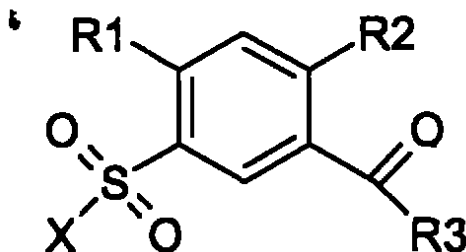
5 R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann,

10 sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Arteriosklerose

8 Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 5 bis 7 in Kombination mit einem oder mehreren Lipidsenkern zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Arteriosklerose

9 Verbindungen der Formel I,

20



wonn bedeuten

25 R1, R2 unabhängig voneinander NR6R7, Pipendin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl,

R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,
 (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, 2-, 3- oder
 4-Pyridyl, Piperidyl, Pyrrolidyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidyl, 2-, 3- oder
 4-Morpholyl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann
 mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl,
 COOH, NH₂, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3 sein kann,

5

X, R3 unabhängig voneinander NR₈R₉, Piperazin, (C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-
 Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann,

10

R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-
 C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-
 OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder
 Thienyl sein kann,

15

sowie derer physiologisch verträgliche Salze

10 Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der
 Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit einem oder mehreren Lipidsenkern zur
 20 Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von
 Hyperlipidämie

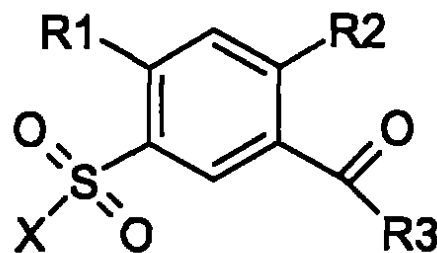
HMR 99/L049

Zusammenfassung

Verwendung von Sulfonylcarboxamiden zur Herstellung von Medikamenten zur
 5 Prophylaxe oder Behandlung von Hyperlipidämie

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Sulfonylcarboxamiden sowie derer
 physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate zur
 10 Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe oder Behandlung von
 Hyperlipidämie

Es wird die Verwendung der Verbindungen der Formel I,



15

worn die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie derer physiologisch
 verträglichen Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung eines
 20 Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Hyperlipidämie oder von
 Arteriosklerose beschrieben

11098 A2
28
95

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación

La compañía Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, presentó el día 1º de Septiembre de 1999 ante la Oficina Alemana de Patentes y Marcas una solicitud de patente bajo el título

"Uso de sulfonilcarboxamidas para la elaboración de medicamentos para la profilaxis o el tratamiento de hiperlipidemia".

La razón social de la solicitante fue cambiada y ahora es: Aventis Pharma Deutschland GmbH.

El documento adjunto es una copia fiel y exacta del document original de esta solicitud de patente.

La solicitud recibió provisionalmente en la Oficina Alemana de Patentes y Marcas los símbolos C 07 D y A 61 K de la clasificación internacional de patentes.

Munich, 1º de Marzo del 2000

Oficina Alemana de Patentes y Marcas

En representación del Presidente: Dzierzon

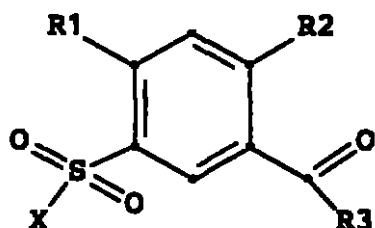
(Firma y Sello Oficial)

Número de referencia: 199 41 540.4

q/b 4/2
q/a

Reivindicaciones de patente:

1. Uso de compuestos de la fórmula I



en donde

X, R1, R2, R3 independientemente entre sí significan NR6R7, (CH₂)_n-fenilo, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y el radical fenilo puede estar hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquilo, S-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, COO(C₁-C₆)-alquilo, COO(C₃-C₆)cicloalquilo, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alquilo, o por CON[(C₁-C₆)alquilo]₂;

(C₁-C₈)-alquilo, pirrolidina, piperidina, piperazina, piperazin-2-ona, morfolino, tetrahidropiridina, para lo cual cada uno de los anillos puede estar substituido por fenilo, (C₁-C₆)-alquil-fenilo, (C₁-C₈)-alquilo, (C₁-C₆)-alquil-OH, O-fenilo, S-fenilo, (CO)-(C₁-C₆)-alquilo, (CO)-fenilo, para lo cual el substituyente fenilo se encuentra no-substituido o hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquilo, S-(C₁-C₆)-alquilo, SO-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, COOH, COO(C₁-C₆)alquilo, COO(C₃-C₆)cicloalquilo, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alquilo, CON[(C₁-C₆)alquilo]₂, CONH(C₃-C₆)cicloalquilo, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-alquilo, NH-CO-fenilo;

R6 y R7 independientemente entre sí significan H, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-O-(C₁-C₆)-alquilo, O-(C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicl alquil, CO-(C₁-C₆)-alquil, (C₁-C₆)-alquilo-NH-C(O)-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-NH-

(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-N-[(C₁-C₆)-alquilo]₂,
(C₁-C₆)-alquilo-O-fenilo, CHO, CO-fenilo,
(CH₂)_n-Ar, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y Ar es fenilo,
1-naftilo o 2-naftilo, 1-tetrahidrofuranilo o 2-tetrahidro-
furanilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, 2-tienilo
o 3-tienilo, 2-furilo o 3-furilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo
o 5-tiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo o 5-oxazolilo,
1-pirazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo o 5-isoxazolilo,
(C₃-C₆)-cicloalquilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-
pirrolilo o 3-pirrolilo, 2-piridazinilo o 3-piridazinilo,
2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo o 5-pirimidinilo, 2-pira-
zinilo, 2-(1,3,5-triazinilo), 2-morfolinilo, 3-morfolinilo
o 4-morfolinilo, 2-benzimidazolilo o 5-benzimidazolilo,
2-benzotiazolilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-
ilo, tetrazol-5-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo o N-metil-
imidazol-2-, 4- o 5-ilo y Ar puede estar substituido hasta
dos veces por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O,
O-(C₁-C₆)-alquilo, S-(C₁-C₆)-alquilo, SO-(C₁-C₆)-alquilo,
SO₂-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquil,
COOH, COO(C₁-C₆)alquilo, COO(C₃-C₆)cicloalquilo, CONH₂,
CONH(C₁-C₆)alquilo, CON[(C₁-C₆)alquilo]₂, CONH(C₃-C₆)ci-
cloalquilo, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-alquilo, NH-CO-fenilo,
pirrolidin-1-ilo, morfolin-1-ilo, piperidin-1-ilo, pipe-
razin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, (CH₂)_n-fenilo, O-
(CH₂)_n-fenilo, S(CH₂)_n-fenilo, SO₂-(CH₂)_n-fenilo, para
lo cual n = 0 - 3;

así como también sus sales fisiológicamente compatibles y
sus derivados fisiológicamente funcionales para la elaboración
de un medicamento para la prevención y el tratamiento de
hiperlipidemia.

2. Uso de los compuest s de la fórmula 1 de acuerdo con la
reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que

98 45

R1, R2 independientemente entre sí significan NR6R7, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, para lo cual cada uno de los anillos puede estar substituido por fenilo, (C₁-C₆)-alquil-fenilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-OH, O-fenilo, S-fenilo, (CO)-(C₁-C₆)-alquilo, (CO)-fenilo, para lo cual el substituyente fenilo está no-substituido o hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquilo, S-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, COOH, COO(C₁-C₆)-alquilo, COO(C₁-C₆)-cicloalquilo, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alquilo, CON[(C₁-C₆)-alquilo]₂, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-alquilo, NH-CO-fenilo;

R6, R7 independientemente entre sí significan H, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-O-(C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, CO-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-NH-C(O)-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-NH-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-N-[(C₁-C₆)-alquilo]₂, (CH₂)_n-Ar, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y Ar puede ser fenilo, bifenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, 2-piridil, 3-piridilo o 4-piridilo, 2-tienilo o 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo o 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo o 5-isoxazolilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-pirimidinil, 4-pirimidinilo o 5-pirimidinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo o 4-morfolinilo, 2-benzimidazolilo o 5-benzimidazolilo, 2-benzotiazolilo o indol-3-ilo, indol-5-ilo y Ar puede estar substituido hasta dos veces por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquilo, S-(C₁-C₆)-alquilo, SO-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquil, (C₃-C₆)-cicloalquil, COOH, COO(C₁-C₆)-alquilo, COO(C₃-C₆)-cicloalquilo, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alquilo, NH₂, NH-CO-fenilo, (CH₂)_n-fenil, O-(CH₂)_n-fenilo, S-(CH₂)_n-

fenilo, para lo cual $n = 0 - 3$;

X, R3 independientemente entre sí significan NR8R9, pirrolodina, piperidina, morfolino (C_1-C_8) -alquilo, $(CH_2)_n$ -fenilo, para lo cual n puede ser $= 0 - 6$ y el radical fenilo puede estar hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, CF_3 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -alquilo, $S-(C_1-C_6)$ -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo, (C_3-C_6) -cicloalquilo, $COO(C_1-C_6)$ -alquilo, $COO(C_3-C_6)$ -cicloalquilo, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$ -alquilo, $CON[(C_1-C_6)$ -alquilo] $_2$;

R8, R9 independientemente entre sí significan H, (C_1-C_6) -alquilo, (C_3-C_6) -cicloalquilo, $CO-(C_1-C_6)$ -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo- $CO-(C_1-C_6)$ -alquilo, SO_2 -benzilo, SO_2 -benzil- OCH_3 , $(CH_2)_n$ -Ar, para lo cual n puede ser $= 0 - 6$ y Ar puede ser fenilo o tienilo y Ar puede estar hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-CH_2-O$, $O-(C_1-C_6)$ -alquilo, $S-(C_1-C_6)$ -alquilo, $SO-(C_1-C_6)$ -alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$ -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo, (C_3-C_6) -cicloalquilo, $NH-CO$ -fenilo, $(CH_2)_n$ -fenilo, $O-(CH_2)_n$ -fenilo, $S-(CH_2)_n$ -fenilo, $SO_2-(CH_2)_n$ -fenilo, para lo cual $n = 0 - 2$,

así como también sus sales fisiológicamente compatibles y sus derivados fisiológicamente funcionales para la elaboración de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de hiperlipidemia.

3. Uso de compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que

R1, R2 independientemente entre sí significan NR6R7, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, para lo cual cada uno de los anillos puede estar substituido por fenilo, (C_1-C_6) -alquil-fenilo, (C_1-C_6) -alquilo, $(CO)-(C_1-C_6)$ -alquilo;

100 47
103

R6, R7 independientemente entre sí significan H, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-NH-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-N-[(C₁-C₆)-alquilo]₂,

(CH₂)_n-Ar, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y Ar puede ser fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo o 5-pirimidinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo o 4-morfolinilo y Ar puede estar hasta dos veces substituid por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo, COOH, NH₂, (CH₂)_n-fenilo, para lo cual n = 0 - 3;

X, R3 independientemente entre sí significan NR8R9, piperazina, (C₁-C₆)-alquilo, (CH₂)_n-fenilo, para lo cual n puede ser = 0 - 6;

R8, R9 independientemente entre sí significan H, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, CO-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquiloCO-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-benzilo, SO₂-benzil-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y Ar puede ser fenilo o tienilo;

así como también sus sales fisiológicamente compatibles para la elaboración de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de hiperlipidemia.

4. Medicamento que contiene uno o varios compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 3 o varios reductores de lípidos.

5. Uso de los compuestos de la fórmula I, en la cual

X, R1, R2, R3 independientemente entre sí significan NR6R7, (CH₂)_n-fenilo, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y el radical fenilo puede estar hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquil, S-(C₁-C₆)-

48
101

alquilo, (C_1-C_6) -alquilo, (C_3-C_6) -cicloalquilo, $COO(C_1-C_6)$ -alquilo, $COO(C_3-C_6)$ cicloalquilo, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$ alquilo, $CON[(C_1-C_6)$ -alquilo] $_2$;

(C_1-C_8) -alquilo, pirrolidina, piperidina, piperazina, piperazin-2-ona, morfolino, tetrahidropiridina, para lo cual cada uno de los anillos puede estar substituido por fenilo, (C_1-C_6) -alquil-fenilo, (C_1-C_8) -alquilo, (C_1-C_6) -alquil-OH, O-fenilo, S-fenilo, $(SO)-(C_1-C_6)$ -alquilo, (CO) -fenilo, para lo cual el substituyente fenilo se encuentra no-substituido o hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, OH, CF_3 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -alquilo, $S-(C_1-C_6)$ -alquil, $SO-(C_1-C_6)$ -alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$ -alquilo, (C_1-C_6) -alquil, (C_3-C_6) -cicloalquilo, $COOH$, $COO(C_1-C_6)$ alquilo, $COO(C_3-C_6)$ cicloalquilo, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$ alquilo, $CON[(C_1-C_6)$ alquilo] $_2$, $CONH(C_3-C_6)$ cicloalquilo, NH_2 , $NH-CO-(C_1-C_6)$ -alquilo, $NH-CO$ -fenilo;

R6 y R7 independientemente entre sí significan H, (C_1-C_6) -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo-O- (C_1-C_6) -alquilo, O- (C_1-C_6) -alquilo, (C_3-C_6) -cicloalquilo, CO- (C_1-C_6) -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo-NH-C(O)- (C_1-C_6) -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo-NH- (C_1-C_6) -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo-N- $[(C_1-C_6)$ -alquilo] $_2$, (C_1-C_6) -alquilo-O-fenilo, CHO, CO-fenilo, $(CH_2)_n$ -Ar, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y Ar puede ser fenilo, bifenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, 1-tetrahidrofuranilo o 2-tetrahidrofuranilo, 2-piridilo, 3-piridil o 4-piridilo, 2-tienilo o 3-tienilo, 2-furilo o 3-furilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo o 5-oxazolilo, 1-pirazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo o 5-isoxazolilo, (C_3-C_6) cicloalquilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolilo o 3-pirrolilo, 2-piridazinil 3-piridazinilo, 2-pirimidinil, 4-pirimidinilo o 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 2-(1,3,5-triazi-

102 48
105

nilo), 2-morfolinilo, 3-morfolinilo o 4-morfolinilo, 2-benzimidazolilo o 5-benzimidazolilo, 2-benzotiazolilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo o N-metil-imidazol-2-, 4- o 5-ilo y Ar puede estar hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-alquilo, S-(C₁-C₆)-alquilo, SO-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, COOH, COO(C₁-C₆)-alquilo, COO(C₃-C₆)-cicloalquilo, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alquilo, CON[(C₁-C₆)-alquilo]₂, CONH(C₃-C₆)-cicloalquilo, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-alquilo, NH-CO-fenilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, (CH₂)_n-fenilo, O-(CH₂)_n-fenilo, S-(CH₂)_n-fenilo, SO₂-(CH₂)_n-fenilo, para lo cual n = 0 - 3;

así como también sus sales fisiológicamente compatibles y sus derivados fisiológicamente funcionales para la elaboración de un medicamento para la prevención y el tratamiento de hiperlipidemia.

6. Uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que

R₁, R₂ independientemente entre sí significan NR₆R₇, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, para lo cual cada uno de los anillos puede estar substituido por fenilo, (C₁-C₆)-alquilo-fenilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-OH, O-fenilo, S-fenilo, (CO)-(C₁-C₆)-alquilo, (CO)-fenilo, para lo cual el substituyente fenilo está no-substituido o hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquilo, S-(C₁-C₆)-alquil, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, COO(C₁-C₆)-alquilo, COO(C₃-C₆)-cicloalquilo, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alquilo, CON[(C₁-

103
106

- C_6)alquilo] $_2$, NH_2 , $NH-CO-(C_1-C_6)$ -alquilo, $NH-CO$ -fenilo;
- R6, R7 independientemente entre sí significan H, (C_1-C_6) -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo-O- (C_1-C_6) -alquilo, (C_3-C_6) -cicloalquilo, $CO-(C_1-C_6)$ -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo-NH-C(CO)- (C_1-C_6) -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo-NH- (C_1-C_6) -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo-N- $[(C_1-C_6)$ -alquilo] $_2$;
- $(CH_2)_n$ -Ar, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y Ar puede ser fenilo, bifenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, 2-tienilo o 3-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo o 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo o 5-isoxazolilo, (C_3-C_6) -cicloalquilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-pirimidinil, 4-pirimidinilo o 5 pirimidinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo o 4-morfolinilo, 2-benzimidazolilo o 5-benzimidazolilo, 2-benzotiazolilo o indol-3-ilo, indol-5-ilo y Ar puede estar hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O- (C_1-C_6) -alquilo, S- (C_1-C_6) -alquilo, SO- (C_1-C_6) -alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$ -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo, (C_3-C_6) -cicloalquilo, COOH, COO (C_1-C_6) -alquilo, COO (C_3-C_6) -cicloalquilo, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$ -alquilo, NH_2 , $NH-CO$ -fenilo, $(CH_2)_n$ -fenilo, O- $(CH_2)_n$ -fenilo, S- $(CH_2)_n$ -fenilo, para lo cual n = 0 - 3;
- X, R3 independientemente entre sí significan NR8R9, pirrolidina, piperidina, morfolino, (C_1-C_8) -alquilo, $(CH_2)_n$ -fenilo, para lo cual n = 0 - 6 y el radical fenilo puede estar hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, CF_3 , CN, OCF_3 , O- (C_1-C_6) -alquilo, S- (C_1-C_6) -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo, (C_3-C_6) -cicloalquilo, COO (C_1-C_6) -alquilo, COO (C_3-C_6) -cicloalquilo, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$ -alquilo, $CON[(C_1-C_6)$ -alquilo] $_2$;

104
103

R8, R9 independientemente entre sí significan H, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, CO-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-CO-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-benzilo, SO₂-benzil-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y Ar puede ser fenilo o tienilo y Ar puede estar hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-alquilo, S-(C₁-C₆)-alquilo, SO-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, NH-CO-fenilo, (CH₂)_n-fenilo, O-(CH₂)_n-fenilo, S-(CH₂)_n-fenilo, SO₂-(CH₂)_n-fenilo, para lo cual n = 0 - 2;

así como también sus sales fisiológicamente compatibles y sus derivados fisiológicamente funcionales para la elaboración de un medicamento para la prevención y el tratamiento de arterioesclerosis.

7. Uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, caracterizado por el hecho de que

R1, R2 independientemente entre sí significan NR6R7, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, para lo cual cada uno de los anillos puede estar substituido por fenilo, (C₁-C₆)-alquil-fenilo, (C₁-C₆)-alquilo, (CO)-(C₁-C₆)-alquilo;

R6, R7 independientemente entre sí significan H, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-NH-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-N-[(C₁-C₆)-alquilo]₂;

(CH₂)_n-Ar, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y Ar puede ser fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinil 5-pirimidinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo o 4-morfolinilo y Ar puede estar hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, H, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-

105 2
100

C_6)-alquilo, $COOH$, NH_2 , $(CH_2)_n$ -fenilo, para lo cual n puede ser = 0 - 3;

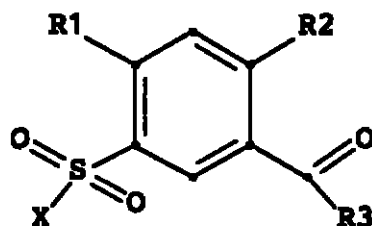
X, R3 independientemente entre sí significan NR8R9, piperazina, (C_1-C_6) -alquilo, $(CH_2)_n$ -fenilo, para lo cual n = 0 - 6;

R8, R9 independientemente entre sí significan H, (C_1-C_6) -alquilo, (C_3-C_6) -cicloalquilo, $CO-(C_1-C_6)$ -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo- $CO-(C_1-C_6)$ -alquilo, SO_2 -Benzilo, SO_2 -benzilo- OCH_3 , $(CH_2)_n$ -Ar, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y Ar puede ser fenilo o tienilo;

así como también sus sales fisiológicamente compatibles para la elaboración de un medicamento para la prevención y el tratamiento de arterioesclerosis.

8. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 5 hasta 7 en combinación con uno o varios reductores de lípidos para la elaboración de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de arterioesclerosis.

9. Compuestos de la fórmula I



en donde

R1, R2 independientemente entre sí significan NR6R7, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, para lo cual cada uno de los anillos puede estar substituido por fenilo, (C_1-C_6) -alquil-fenilo, (C_1-C_6) -alquilo, $(CO)-(C_1-C_6)$ -alquilo;

R6, R7 independientemente entre sí significan H, (C_1-C_6) -alquilo, (C_1-C_6) -alquil -NH- (C_1-C_6) -alquilo, (C_1-C_6) -

alquilo-N-[(C₁-C₆)-alquilo]₂,

(CH₂)_n-Ar, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y Ar puede ser fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo o 5-pirimidinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo o 4-morfolinilo y Ar puede estar hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo, COOH, NH₂, (CH₂)_n-fenilo, para lo cual n puede ser = 0 - 3;

X, R3 independientemente entre sí significan NR8R9, (C₁-C₆)-alquilo, (CH₂)_n-fenilo, para lo cual n puede ser = 0 - 6;

R8, R9 independientemente entre sí significan H, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, CO-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-CO-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-benzilo, SO₂-benzil-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y Ar puede ser fenilo o tienilo;

así como también sus sales fisiológicamente compatibles.

10. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 3 en combinación con uno o varios reductores de lípidos para la elaboración de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de hiperlipidemia.



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen 100 27 611 3

Anmeldetag 08 Juni 2000

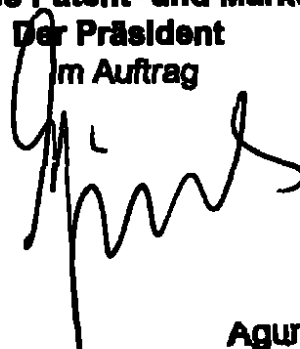
Anmelder/Inhaber Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung Sulfonylcarboxamidderivate, Verfahren zu ihrer
Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

IPC C 07 C, A 61 K

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

München, den 31 August 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
im Auftrag



Agur

Beschreibung

- 5 Sulfonycarboxamidderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

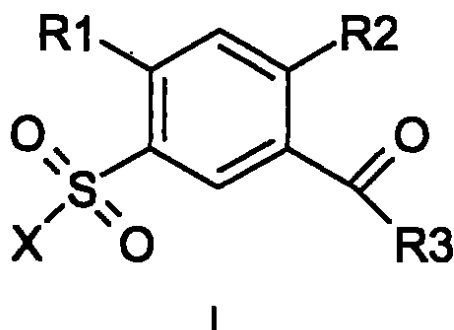
10 Die Erfindung betrifft Sulfonycarboxamidderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate und deren Verwendung zur Herstellung von Medikamenten zur Prävention und Behandlung von Hyperlipidämie sowie arteriosklerotischer Erkrankungen

15 In Chemical Abstracts 96, 142393m (1982) wurden bereits Sulfonycarboxamide beschrieben

In DE 2145686 wurden bereits 2-Chlor-5-Sulfamylbenzoesäurederivate als Lipidsenker beschrieben

20 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten. In diesem Zusammenhang bestand die Aufgabe insbesondere auch darin, Verbindungen zu finden, bei denen die hypolipidämische Wirkung gegenüber den 2-Chlor-5-Sulfamylbenzoesäurederivaten aus DE 2145686 erhöht ist

- 25 Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



wobei

X, R1, R2, R3 unabhängig voneinander NR6R7, (CH₂)-Pyndyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NH₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂,

(C₁-C₆)-Alkyl, Pymolidin, Pipendin, Piperazin, Piperazin-2-on,

Morpholin, Tetrahydropyridin, Tetrahydrochinolin,

Tetrahydroisochinolin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, -OH, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der Phenyl-Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist

mit F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, COO(C₃-C₆)Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, CONH(C₃-C₆)Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl,

R6 und R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, (C₁-C₆)-Alkyl-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl-di-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-Phenyl, CHO, CO-Phenyl,

(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 1- oder 2-Tetrahydrofuranyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 1-Pyrazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Pipendinyl, Pymolidinyl, Oxopyridinyl, 2- oder 3-Pymolyl, 2- oder 3-Pyridazinyl, 2-, 4- oder 5-Pymidinyl, 2-Pyrazinyl, 2-(1,3,5-Triazinyl), 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl,

1,2,4-Triazol-3-yl, 1,2,4-Triazol-5-yl, Tetrazol-5-yl, Indol-3-yl, Indol-5-yl
 oder N-Methyl-imidazol-2-, 4- oder -5-yl sein kann und Ar bis zu
 zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-
 Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-
 Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, COO(C₃-
 C₆)Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂,
 CONH(C₃-C₆)Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alky, NH-CO-Phenyl,
 Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-1-yl, Pipendin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-
 piperazin-1-yl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-
 (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die
 folgende Bedeutung hat bzw haben

R1, R2 unabhängig voneinander NR₆R₇, Pyrrolidin, Pipendin, Piperazin,
 Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit
 Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-
 Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der Phenyl-
 Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist mit F, Cl,
 Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-
 C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)Cycloalkyl,
 CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-
 Alkyl, NH-CO-Phenyl,

R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-
 Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-
 C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-
 Alkyl]₂,
 (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl,
 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2-, 4- oder
 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3- oder 5-Isloxazolyl, (C₃-C₆)-

Cycloalkyl, Pipendinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl oder Indol-3-yl, Indol-5-yl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-CO-Phenyl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann,

5

10 X, R3

unabhängig voneinander NR8R9, Pyrrolidin, Pipendin, Morpholin (C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,

15

R8, R9

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann und Ar bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH-CO-Phenyl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-2, substituiert sein kann,

20

25

sowie deren physiologisch verträgliche Salze

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben

30

R1, R2

unabhängig voneinander NR6R7, Pipendin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl,

- 5 R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,
(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, COOH, NH₂, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3 sein kann,
- 10 X NR8R9, Piperazin, (C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann,
- R3 NR10R11, Piperazin,
- 15 R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann,
- 20 R10, R11 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann,
- 25 sowie deren physiologisch verträgliche Salze

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw haben

- 30 R1, R2 unabhängig voneinander NR6R7, Piperidin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl,

R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,
 (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, 2-, 3- oder
 4-Pyridyl, Piperidyl, Pyrrolidyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidyl, 2-, 3- oder
 4-Morpholyl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann
 mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl,
 COOH, NH₂, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3 sein kann,

X (C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann,

R3 NR10R11, Piperazin,

R10, R11 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon

Die Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyreste in den Substituenten X, R1, R2, R3, R6, R7, R8, R10 und R11 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z B

Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isäthion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze)

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen

Bevorzugt sind die Salze Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Maleinsäure und Phosphorsäure

Besonders bevorzugt sind die Methansulfonate der Verbindungen der Formel I

Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf physiologisch funktionelle Derivate der Verbindungen der Formel I Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung ist die Verwendung von Prodrugs der Verbindungen der Formel I Solche Prodrugs können in vivo zu einer Verbindung der Formel I metabolisiert werden Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht

Die Verbindungen der Formel I können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen Alle polymorphen Formen der Verbindungen der Formel I gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hienn beschrieben

- 5 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z B der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg
- 10 (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z B 3-10 mg/kg/Tag Eine intravenöse Dosis kann z B im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10
- 15 mg pro Milliliter, enthalten Einzeldosen können z B von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten Im Falle pharmazeutisch verträgli-
- 20 cher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des Salzes der Verbindung der Formel (I) Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor Der
- 25 Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheits-schädlich für den Patienten ist Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew -% des
- 30 Wirkstoffs enthalten kann Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I) Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im

wesentlichen dann bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für
5 orale, rektale, topische, perorale (z B sublinguale) und parenterale (z B
subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung
geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem
Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der
Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist Auch
10 dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den
Rahmen der Erfindung Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente
Formulierungen Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen
Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat,
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von
15 Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in
separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln,
Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung
20 gemäß Formel (I) enthalten, als Pulver oder Granulate, als Lösung oder
Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit, oder als eine Öl-in-
Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion Diese Zusammensetzungen können, wie
bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet
werden, die einen Schnitt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus
25 einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt
gebracht werden Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch
gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen
und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls
erforderlich, geformt wird So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt
30 werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt
wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen
Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender
Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt

mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycenn oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel (I), die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt

30

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole

und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%. Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoffkonzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in *Pharmaceutical Research*, 2(6) 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

- Die folgenden Zubereitungen dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne diese jedoch einzuschränken.

Beispiel A

Gelatineweichkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro Kapsel

		pro Kapsel
Wirkstoff		100 mg
aus Kokosfett fraktioniertes		
Triglycend-Gemisch		400 mg
Kapselinhalt		500 mg

Beispiel B

Emulsion, enthaltend 60 mg Wirkstoff pro 5 ml

		pro 100 ml Emulsion
Wirkstoff		1,2 g
Neutralöl		q s
Natriumcarboxymethylcellulose		0,6 g
Polyoxyethylen-stearat		q s
Glycenn rein		0,2 bis 2,0 g

Geschmacksstoff	q s
Wasser (entsalzt oder destilliert)	ad 100 ml

5 Beispiel C

Rektale Arzneiform, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Suppositorium

	pro Suppositorium
Wirkstoff	40 mg
Suppositoriengrundmasse	ad 2 g

10

Beispiel D

Tabletten, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Tablette

	pro Tablette
Lactose	600 mg
15 Maisstärke	300 mg
lösliche Stärke	20 mg
Magnesiumstearat	40 mg
	1000 mg

20 Beispiel E

Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro Dragees

	pro Dragee
Wirkstoff	50 mg
Maisstärke	100 mg
25 Lactose	60 mg
sec Calciumphosphat	30 mg
lösliche Stärke	5 mg
Magnesiumstearat	10 mg
kolloidale Kieselsäure	5 mg

30

 260 mg

Beispiel F

Für die Herstellung des Inhalts von Hartgelatinekapseln eignen sich die folgenden
Rezepturen

5	a)	Wirkstoff	100 mg
		Maisstärke	<u>300 mg</u>
			400 mg
	b)	Wirkstoff	140 mg
		Milchzucker	180 mg
10		Maisstärke	<u>180 mg</u>
			500 mg

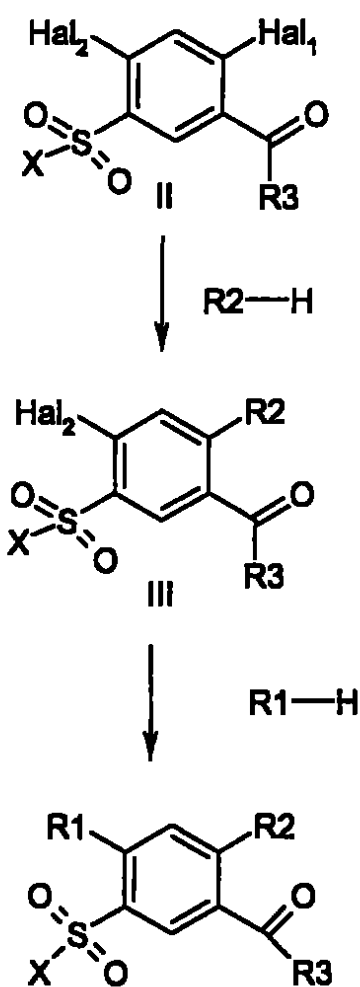
Beispiel G

Tropfen können nach folgender Rezeptur hergestellt werden (100 mg Wirkstoff in

15 1 ml = 20 Tropfen)

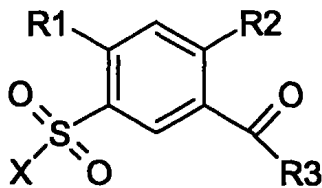
	Wirkstoff	10 g
	Benzoesäuremethylester	0,07 g
	Benzoesäureethylester	0,03 g
	Ethanol 96 %ig	5 ml
20	entmineralisiertes Wasser	ad 100 ml

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der
Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man
25 Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß folgendem Reaktionsschema
darstellt



Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken. Die angegebenen Zersetzungspunkte sind nicht korrigiert und generell von der Aufheizgeschwindigkeit abhängig.

Tab lle 1 Beispiele



Formel I

Bsp	R1	R2	R3	X	Summenformel	Mol- masse	MS (M+H ⁺)
1	NH-ethyl-pyrrolidinyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C32 H42 N6 O3 S	590,8	591,3
2	NH-propyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C35 H41 N5 O3 S	611,8	612,4
3	NH-ethyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C34 H39 N5 O3 S	597,8	598,4
4	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C38 H46 N6 O3 S	666,9	667,4
5	NH-CH ₂ -pyrid-2-yl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C32 H36 N6 O3 S	584,7	585,3
6	NH-ethyl-morpholin-4-yl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C32 H42 N6 O4 S	606,8	607,4
7	Piperazin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C36 H42 N6 O3 S	638,8	639,3
8	NH-4-t-butyl-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C37 H45 N5 O3 S	639,9	640,3
9	Piperidin-1-yl-4-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C38 H45 N5 O3 S	651,9	652,3
10	Piperidin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C37 H43 N5 O3 S	637,8	638,3
11	Piperazin-1-yl-4-acetyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C32 H40 N6 O4 S	604,8	605,4

98 4

12	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C32 H44 N6 O3 S	592,8	593 4
13	NH-ethyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	CH ₃	C28 H34 N4 O3 S	506,7	507,2
14	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	CH ₃	C32 H41 N5 O3 S	575,8	576 3
15	NH-ethyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(ethyl) ₂	CH ₂ -phenyl	C31 H40 N4 O3 S	548 7	549,3
16	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(ethyl) ₂	CH ₂ -phenyl	C35 H47 N5 O3 S	617,9	618,4
17	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C39 H47 N5 O3 S	665 9	666 3
18	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-CH ₂ -pyrid-2-yl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C33 H38 N6 O3 S	598,8	599,3
19	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-ethyl-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C35 H41 N5 O3 S	611 8	612,3
20	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C38 H45 N5 O3 S	651 9	652 3
21	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	Piperazin-1-yl-4-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C37 H44 N6 O3 S	652,9	653 3
22	Piperidin-1-yl-4-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C39 H47 N5 O3 S	665 9	666 3
23	NH-CH ₂ -pyrid-2-yl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C33 H38 N6 O3 S	598,8	599,3
24	NH-ethyl-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C35 H41 N5 O3 S	611,8	612 3
25	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C38 H45 N5 O3 S	651,9	652,3
26	Piperazin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C37 H44 N6 O3 S	652 9	653 4
27	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C30 H43 N5 O3 S	553 8	554 3
28	Piperazin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C28 H39 N5 O3 S	525,7	526 3
29	NH-butyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C28 H40 N4 O3 S	512,7	513 3
30	Piperidin-1-yl-4-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C30 H42 N4 O3 S	538 8	539,3

126

31	NH-CH ₂ -pyrid-2-yl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(ethyl) ₂	CH ₂ -phenyl	C29 H37 N5 O3 S	535,7	536 3
32	Piperazin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	CH ₂ -phenyl	C34 H47 N5 O3 S	605,8	606 3
33	Piperazin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C27 H39 N5 O4 S	529,7	530 3
34	Piperidin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C28 H40 N4 O4 S	528,7	529,3
35	Piperidin-1-yl-4-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C29 H42 N4 O4 S	542 7	543 3
36	NH-Piperidin-4-yl	Piperazin-4-yl-2-on	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C30 H36 N6 O4 S	576,7	577,4
37	Piperidin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	Piperidin-1-yl	C33 H47 N5 O3 S	593,8	594,3
38	NH-ethyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	Piperidin-1-yl	C30 H43 N5 O3 S	553,8	554 3
39	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	Piperidin-1-yl	C34 H49 N5 O3 S	607,9	608,4
40	Piperidin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-CH ₂ -thien-2-yl	NH-CH ₂ -thien-2-yl	C33 H39 N5 O3 S3	649,9	650 2
41	NH-butyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-CH ₂ -thien-2-yl	NH-CH ₂ -thien-2-yl	C32 H39 N5 O3 S3	637,9	638,2
42	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl	C35 H48 N4 O3 S	604,9	605 3
43	NH-propyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C35 H41 N5 O3 S	611,8	612 3
44	NH-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C33 H37 N5 O3 S	583,8	584,2
45	NH-(p-CF ₃ O-benzyl)	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C34 H36 F3 N5 O4 S	667,7	668 2
46	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C28 H38 N4 O4 S	526,7	527,3
47	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C29 H38 N4 O3 S	522,7	523,3
48	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-CH ₂ -thien-2-yl	NH-CH ₂ -thien-2-yl	C33 H37 N5 O3 S3	647,9	648 1
49	Piperidin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	C35 H43 N5 O3 S3	678,0	678,3

17

50	NH-phenethyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	C32 H39 N5 O3 S3	637,8	638,2
51	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	C36 H46 N6 O3 S3	707,0	707,2
52	Piperazin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	C34 H42 N6 O3 S3	678,9	679,2
53	Piperidin-1-yl-4-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	CH ₃	C31 H46 N4 O3 S	554,8	555,4
54	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	CH ₃	C30 H44 N4 O3 S	540,8	541,4
55	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	CH ₃	C30 H42 N4 O3 S	538,8	539,3
56	Piperidin-1-yl-4-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C30 H42 N4 O3 S	538,8	539,3
57	Piperidin-1-yl-4-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C30 H44 N4 O4 S	556,8	557,4
58	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C29 H42 N4 O4 S	542,7	543,4
59	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C28 H40 N4 O4 S	540,7	541,4
60	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C30 H45 N5 O4 S	571,8	572,4
61	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(acetyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C31 H44 N4 O5 S	584,8	585,3
62	Piperidin-1-yl-4-benzyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C29 H44 N4 O4 S	544,8	545,3
63	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C28 H42 N4 O4 S	530,7	531,4
64	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C28 H40 N4 O4 S	528,7	529,3
65	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C29 H45 N5 O4 S	559,8	560,4
66	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	Piperidin-1-yl	CH ₃	C29 H42 N4 O3 S	526,7	527,4
67	Piperidin-1-yl-4-benzyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	Piperidin-1-yl	CH ₃	C30 H44 N4 O3 S	540,8	541,4
68	Piperidin-1-yl-4-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	Piperidin-1-yl	CH ₃	C31 H44 N4 O3 S	552,8	553,4

69	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	Piperidin-1-yl	CH ₃	C31 H45 N5 O3 S	567 8	568 4
70	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	benzyl	C35 H48 N4 O3 S	602 8	603,4
71	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl-3-OCH ₃	C36 H50 N4 O4 S	634 9	635,4
72	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl	C36 H50 N4 O3 S	618 9	619,4
73	Piperidin-1-yl-4-(p-F-phenyl)	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	benzyl	C36 H47 F N4 O3 S	634 9	635,2
74	Piperidin-1-yl-4-(p-OCH ₃ -phenyl)	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	benzyl	C37 H50 N4 O4 S	646 9	647,2
75	Piperidin-1-yl-4-(p-CH ₃ -phenyl)	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	benzyl	C37 H50 N4 O3 S	630,9	631,2
76	Piperidin-1-yl-4-(p-F-phenyl)	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-pentyl	benzyl	C36 H49 F N4 O3 S	636 9	637 2
77	Piperidin-1-yl-4-(p-OCH ₃ -phenyl)	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-pentyl	benzyl	C37 H52 N4 O4 S	648 9	649 3
78	Piperidin-1-yl-4-(p-CH ₃ -phenyl)	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-pentyl	benzyl	C37 H52 N4 O3 S	632,9	633 3
79	Piperidin-1-yl-4-hydroxy	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	benzyl	C30 H44 N4 O4 S	558 8	557,4
80	Piperidin-1-yl-4-phenoxy	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-pentyl	benzyl	C35 H48 N4 O4 S	620 8	621 4
81	Piperidin-1-yl-4-phenoxy	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	benzyl	C36 H48 N4 O4 S	632 9	633 4
82	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	2,4-F ₂ -benzyl	C35 H46 F2 N4 O3 S	640 8	641,4
83	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	4-CH ₃ -benzyl	C36 H48 N4 O3 S	616 9	617,4
84	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	3-OCH ₃ -benzyl	C36 H48 N4 O4 S	632,9	633,4
85	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	3-OCH ₃ -benzyl	C38 H52 N4 O4 S	660,9	661,5
86	Piperidin-1-yl-4-benzyl	N(ethyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	3-OCH ₃ -benzyl	C39 H54 N4 O4 S	675,0	675,5
87	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-propyl-N-(2-oxo-pyrrolidinyl)	N(ethyl) ₂	benzyl	C36 H46 N4 O4 S	630 9	631 4

88	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-(1-methyl-butyl)-N(ethyl) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl	C38 H54 N4 O3 S	846,9	847,5
89	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-propyl-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	benzyl	C36 H48 N4 O3 S	816,8	817,4
90	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH(ethyl)	benzyl	C33 H42 N4 O3 S	574,8	575,3
91	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	3-(OCF ₃)-benzyl	C36 H45 F3 N4 O4 S	886,8	887,2
92	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	2,4-di-F-benzyl	C35 H44 F2 N4 O3 S	838,8	839,4
93	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH ₂	benzyl	C31 H38 N4 O3 S	546,7	547,3
94	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-butyl	benzyl	C35 H48 N4 O3 S	802,8	803,3
95	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-hexyl	benzyl	C37 H50 N4 O3 S	830,9	831,3
96	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	3 5-(OMe ₂)-benzyl	C37 H54 N4 O5 S	886,2	887
97	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	butyl	C32 H50 N4 O3 S	570,8	571,3
98	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-butyl	benzyl	C37 H50 N4 O3 S	830,9	831,3
99	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-hexyl	benzyl	C39 H54 N4 O3 S	858,9	859,4
100	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-ethyl	benzyl	C35 H48 N4 O3 S	802,8	803,2
101	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	Piperidin-1-yl-4-phenyl	benzyl	C44 H58 N4 O3 S	718	719,3
102	NH-propyl-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	methyl	C28 H42 N4 O3 S	514,7	515,3
103	NH-butyl-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	methyl	C28 H44 N4 O3 S	528,8	529,3
104	NH-1-ethyl-2,2(phenyl) ₂	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	methyl	C33 H44 N4 O3 S	576,8	577,3
105	NH-(p-t-butyl-benzyl)	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	methyl	C30 H46 N4 O3 S	542,8	543,4
106	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-ethyl	methyl	C27 H38 N4 O3 S	498,7	499,3

128

107	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-pentyl-5-hydroxy	benzyl	C36 H50 N4 O4 S	634,9	635,3
108	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(CH ₃)-ethyl-NHCH ₃	NH-pentyl	benzyl	C34 H48 N4 O3 S	590,8	591,3
109	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(CH ₃)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-pentyl	benzyl	C35 H48 N4 O3 S	604,9	605,3
110	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(CH ₃)-ethyl-NHCH ₃	NH-pentyl-5-OH	benzyl	C34 H48 N4 O4 S	606,8	607,3
111	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl-3-OCF ₃	C36 H47 F3 N4 O4 S	688,9	689,2
112	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	-CH ₂ -pyrid-3-yl	C34 H47 N5 O3 S	605,8	606,3
113	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl-4-CF ₃	C36 H47 F3 N4 O3 S	672,9	673,3
114	NH-butyl-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-ethyl	methyl	C26 H38 N4 O3 S	486,7	487,3
115	Piperidin-1-yl-4-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-ethyl	methyl	C28 H40 N4 O3 S	512,7	513,3
116	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl-4-cyano	C36 H47 N5 O3 S	626,9	630,3
117	NH-1-ethyl-2,2(phenyl) ₂	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl-4-CF ₃	C39 H47 F3 N4 O3 S	708,9	709,0
118	NH-butyl-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl-4-cyano	C35 H47 N5 O3 S	617,9	618,3
119	NH-butyl-phenyl	N(methyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	methyl	C30 H46 N4 O3 S	542,8	543,3
120	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(methyl)-ethyl-NH-ethyl	NH-pentyl	benzyl	C35 H48 N4 O3 S	604,9	605,3
121	1,2,3,4-tetrahydro-isochinoln-2-yl	N(methyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	methyl	C29 H42 N4 O3 S	526,7	527,3
122	1,2,3,4-tetrahydro-isochinoln-2-yl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	benzyl-3-OCH ₃	C34 H44 N4 O4 S	604,8	605,3
123	Piperidin-1-yl-4-benzyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl-4-CH ₃	C37 H52 N4 O3 S	632,9	633,4
124	1,2,3,4-tetrahydro-isochinoln-2-yl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl-4-CH ₃	C34 H46 N4 O3 S	590,8	591,5
125	1,2,3,4-tetrahydro-isochinoln-2-yl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	methyl	C27 H38 N4 O4 S	514,7	515,3

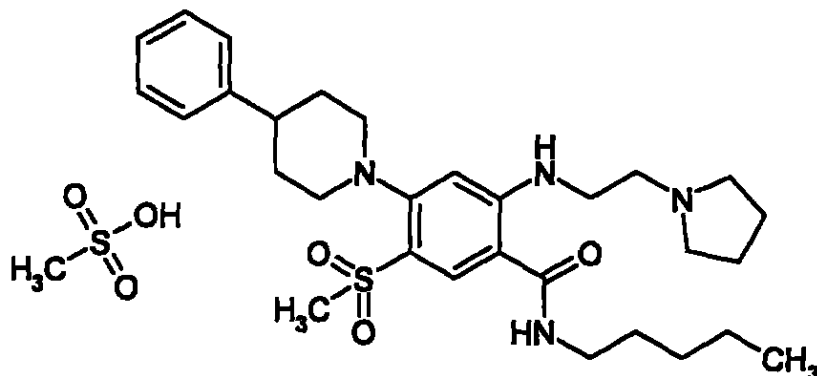
128

126	1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl	N(ethyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	benzyl-3-OCH ₃	C36 H48 N4 O4 S	632,8	633,8
127	NH-1-ethyl-2,2(phenyl) ₂	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	methyl	C32 H42 N4 O4 S	578,8	579,3
128	Piperidin-1-yl-4- phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-butyl	benzyl-4-CH ₃	C38 H48 N4 O3 S	616,9	617,8
129	Piperidin-1-yl-4- phenyl	N(butyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	methyl	C34 H52 N4 O3 S	596,9	597,3
130	Piperidin-1-yl-4- phenyl	N(butyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	methyl	C33 H50 N4 O3 S	582,9	583,2
131	Piperidin-1-yl-4- phenyl	NH-propyl-N-pyrrolidinyl	N(butyl) ₂	methyl	C34 H52 N4 O3 S	596,9	597,2
132	Piperidin-1-yl-4- phenyl	N(ethyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(butyl) ₂	methyl	C35 H54 N4 O3 S	610,9	611,2
133	Piperidin-1-yl-4- phenyl	NH-ethyl-N-piperidinyl	NH(pentyl)	methyl	C31 H46 N4 O3 S	554,8	555,3
134	Piperidin-1-yl-4- phenyl-4-NH ₂	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	methyl	C30 H45 N5 O3 S	555,8	556,3
135	Piperidin-1-yl-4- phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-butyl	benzyl-3,5(OCH ₃) ₂	C37 H50 N4 O5 S	662,9	663,8
136	Piperidin-1-yl-4-(4-NH ₂ -phenyl)	N(butyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	methyl	C33 H51 N5 O3 S	597,9	598,5
137	Piperidin-1-yl-4-(4-NH ₂ -phenyl)	N(ethyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-butyl	methyl	C31 H47 N5 O3 S	569,8	570,4
138	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-hexyl	methyl	C31 H46 N4 O3 S	554,8	555,4
139	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	benzyl-3-NH ₂	C38 H49 N5 O3 S	631,9	632,4
140	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-pentyl-NH ₂	benzyl	C38 H51 N5 O3 S	633,9	634,4

767
94

Beispiel 141 Methansulfonat von Beispiel 54

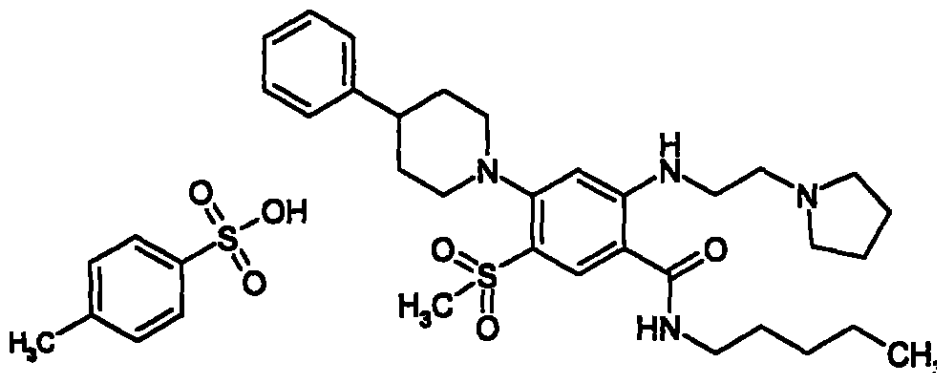
2-[NH-ethyl-N-pyrrolidiny]-NH-penthyl-5-methylsulfonyl-4-(4-phenyl-pipendin-1-yl)benzamid



- 5 20,0 g der freien Base aus Beispiel 54 werden in heißem Isopropanol gelöst und mit 5,1 ml Methansulfonsäure versetzt. Nach Abkühlung der Lösung auf Zimmertemperatur wird die entstandene Suspension eine weitere Stunde bei einer Temperatur zwischen 0°C und 5°C gerührt und dann das Produkt mittels Filtration gewonnen. Das Rohprodukt wird aus 200 ml Isopropanol umkristallisiert und im
- 10 Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 21,0 g des Salzes vom Schmelzpunkt 205°C bis 208°C.

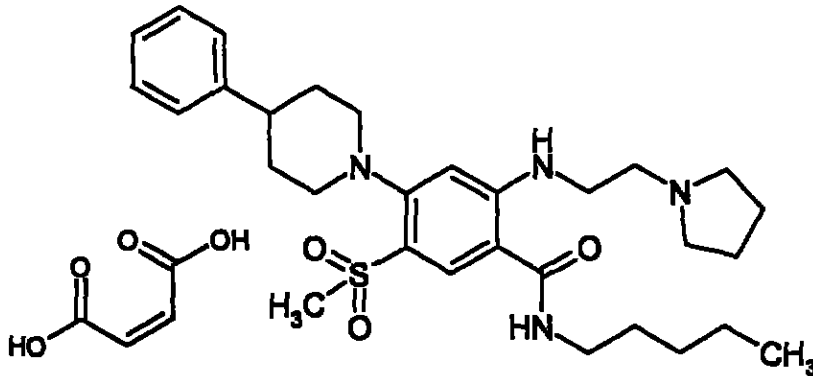
Beispiel 142 Toluolsulfonat von Beispiel 54

2-[NH-ethyl-N-pyrrolidiny]-NH-penthyl-5-methylsulfonyl-4-(4-phenyl-pipendin-1-yl)benzamid



Beispiel 143 Maleinat von Beispiel 54

2-[NH-ethyl-N-pyrrolidiny]-NH-pentyl-5-methylsulfonyl-4-(4-phenyl-piperidin-1-yl)benzamid



Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Fettstoffwechsel aus, insbesondere sind sie als Hypolipidämika geeignet. Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren Lipidsenkern eingesetzt werden. Solche weiteren Lipidsenker werden z.B. in der Roten Liste, Kapitel 58 genannt. Die Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Hyperlipidämie.

Arteriosklerose ist eine komplexe Erkrankung des Stoffwechsel- und Kreislaufsystems. Erhöhtes Plasma-LDL-Cholesterin ist einer der Hauptrisikoparameter dieser Erkrankung. Beim Menschen wird LDL-Cholesterin zum überwiegenden Teil über den LDL-Rezeptor in der Leber aus dem Blutkreislauf entfernt. Eine Senkung des LDL-Plasmacholesterins senkt das Arteriosklerosisrisiko und damit auch die Gesamtmortalität. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich somit auch zur Prophylaxe und zur Behandlung arteriosklerotischer Erkrankungen.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet

1) In-vitro-Bestimmung des LDL-Rezeptorinduktion mittels des Luziferase-Assays

Die LDL-Rezeptorinduktion wird mittels des Luziferase Tests folgendermaßen bestimmt. Dazu wird ein regulatorisches DNA Fragment (4kb) des humanen LDL-Rezeptors Gens, daß die komplette Promotorregion enthält, an das Luziferase-Reporter-Gen aus der Feuerfliege gekoppelt und stabil in eine Hep-G2 Zelllinie transfiziert. Zellen aus dieser Linie wurden auf Kollagen beschichteten 96 Well Platten in MEM (Minimum Essential Medium) ausgesäht. Nach 24 Stunden in Kultur wurden die Testsubstanzen, gelöst in DMSO, in Endkonzentrationen von 10 nM bis 10 µM zugegeben (DMSO Endkonzentration = 2%). Die Substanzen wurden über Nacht für 12-18 Stunden inkubiert (jeweils 4 Wells/Konz), danach wurde D-Luziferin als Substrat für die Luziferase zugegeben und die Lumineszenz gemessen. Die gemessene Lumineszenz in prozentualer Relation zu Kontrolle gesetzt (Kontrolle = 100%), die nur mit DMSO inkubiert wurde, ergibt das Maß für die relative LDL-Rezeptorinduktion (Tabelle 2).

Weitere Details der Methode sind beschrieben in: Current Protocols in Molecular Biology, F M Ausubel, R Brent, R E Kingston, D D Moore, J G Seidman, J A Smith and Kevin Struhl editors, J Wiley and Sons Inc, U S A

Tabelle 2 LDL-Rezeptor Induktion ausgewählter Beispiel in % gegenüber der Kontrolle

Beispiel	LDL-Rezeptor Induktion (% gegen Kontrolle), jeweilige Konzentration der Testverbindung in µM in ()
2	225 % (1,5 µM)
3	276 % (1,5 µM)
4	190 % (0,15 µM)
9	170 % (0,15 µM)

14	176 % (1,5 µM)
22	224 % (0,15 µM)
25	346 % (1,5 µM), 152 % (0,05 µM)
30	255 % (1,5 µM), 199 % (0,15 µM)
34	291 % (4 µM), 210 % (0,15 µM)
37	227 % (1,5 µM), 204 % (0,15 µM)
39	185 % (0,15 µM)
42	149 % (0,05 µM)
53	221 % (0,15 µM), 197 % (0,05 µM)
54	223 % (0,15 µM)
57	222 % (0,15 µM)
62	205 % (0,05 µM)
67	203 % (0,15 µM)
76	244 % (0,15 µM)
78	200 % (0,15 µM)
80	239 % (0,15 µM)
82	227 % (0,15 µM)
83	212 % (0,15 µM)
84	240 % (0,05 µM)
91	231 % (0,05 µM)

96	196 % (0,05 μ M)
105	236 % (0,05 μ M)
107	288 % (0,05 μ M)
113	217 % (0,05 μ M)
116	235 % (0,05 μ M)
141	280 % (0,15 μ M)
142	281 % (0,15 μ M)
143	308 % (0,15 μ M)

2) In vivo-Bestimmung der LDL-Cholesterinsenkung am Hamster

Cholesterinsenkenden Wirkung von LDL-Rezeptorinduktoren bei hyperlipämischen Hamstern

5

In diesem Tierversuch wurde die Wirkung der LDL-Rezeptorinduktoren nach Bolusapplikation am fettgefütterten Hamster untersucht

Als Versuchstiere wurden männliche syrische Hamster (Charles River) mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 100 - 120 g zu Adaptionsbeginn verwendet. Die Tiere wurden anhand des Körpergewichtes in Gruppen (n = 6) eingeteilt. Durch Fütterung einer mit 15 % Butter und 3 % Cholesterin angereicherten Diät wurde eine starke Hyperlipidämie induziert. Nach 2 wöchiger Vorfütterung begann die Behandlung. Die Testsubstanzen wurden oral mit einer Schlund-Magensonde über einen Zeitraum von 10 Tagen 1 mal täglich appliziert. Nach 10 Tagen wurde der Plasma Lipidspiegel analysiert.

15

Tabelle 3 zeigt die relativen Veränderungen des Lipidspiegels im Vergleich zu Placebo behandelten Kontrolltieren in %

Tabelle 3

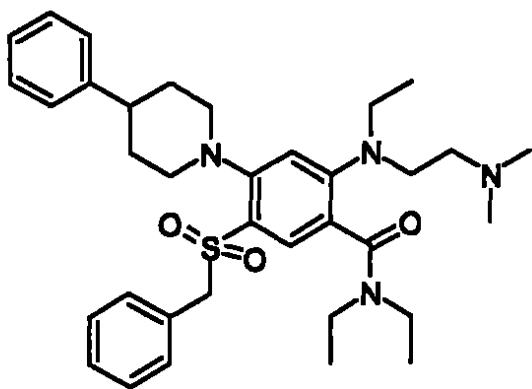
Relative prozentuale Veränderung des Plasma-Lipidspiegels bei hyperlipidämischen Hamstern nach zehntägiger oraler Behandlung [%]				
Gruppe	Behandlung (Bsp -Nr./Dosis)	Total-Cholestern	LDL-Cholestern	Tnglycende
1	Kontrolle I	-	-	-
2	37 20 mg/kg p o	- 21	- 31	- 46
3	53 10 mg/kg p o	- 7	- 52	+ 21
4	53 20 mg/kg p o	- 16	- 57	- 11
5	53 40 mg/kg p o	- 17	- 58	- 23

- 5 Aus der deutlichen Senkung von Total-Cholesterin, LDL-Cholestern und Tnglycenden ist die gute lipidsenkende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen abzulesen

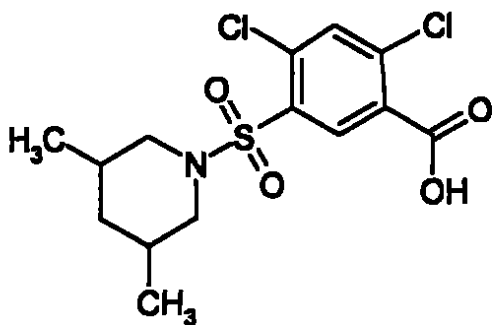
Es wurde ein Vergleichsversuch mittels des oben beschriebenen Luziferase-Assays mit 2,4-Dichlor-5-(3,5-dimethylpipendinosulfamoyl)-benzoesäure und der

- 10 Verbindung aus Beispiel 42 durchgeführt.

136 23
139



Beispiel 42



5 2,4-Dichlor-5-(3,5-dimethylpipendinosulfamoyl)-benzoesäure

Luziferase Assay
LDL-Rezeptor Induktion in % gegenüber der Kontrolle

10

Substanz	4µM	1 5 µM	0 15 µM	0 05 µM
Beispiel 42	278	250	219	204
2,4-Dichlor-5-(3,5-dimethyl-pipendinosulfamoyl)-benzoesäure	100	90	90	94

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zeigen damit eine deutlich verbesserte Wirkung gegenüber 2,4-Dichlor-5-(3,5-dimethyl-pipendino-sulfamoyl)-benzoesäure

15

Zur näheren Erläuterung der Herstellung ist nachfolgend ein Beispiel (Nr 42) genau beschrieben

Ausführungsbeispiel

- 5 2-[(2-Dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-N,N-diethyl-5-phenylmethansulfonyl-4-(4-phenyl-pipendin-1-yl)-benzamid (Tabelle 1, Beispiel 42)

1 Herstellung von 3-Chlorsulfonyl-4-chlor-6-fluor-benzoesäure

10 20 g (0,115 mol) 4-Chlor-2-fluorbenzoesäure werden bei 20°C unter Rühren portionsweise in 100 ml Chlorsulfonsäure eingetragen. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren 5 Stunden auf 120 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die erkaltete Reaktionsmischung tropfenweise unter kräftigem Rühren in 5 l Eis/Wasser-Gemisch eingetragen. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und anschließend im Vakuumtrockenschrank 1 Stunde bei 50 °C getrocknet.

- 15 Man erhält 61,5 g 3-Chlorsulfonyl-4-chlor-6-fluor-benzoesäure, farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 135 °C

2 Herstellung von 5-Carboxy-2-chlor-4-fluor-benzosulfinsäure-bis-Natriumsalz

20 71g (0,563 mol, 2,5 Äquivalente) Natriumsulfit werden in 200 ml Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit 61,5 g der Verbindung aus Vorschrift 1 (3-Chlorsulfonyl-4-chlor-6-fluor-benzoesäure) versetzt. Es wird mittels Zugabe von konz. wässriger Natronlauge der pH-Wert der Lösung auf pH 9 eingestellt und 6 Stunden bei 20 °C gerührt. Anschließend wird mittels konz. wässriger Salzsäure auf pH 1 angesäuert, wobei die anfallende Sulfinsäure ausfällt. Nach Abfiltration der Sulfinsäure wird das Reaktionsprodukt in 600 ml Wasser gelöst und der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von konz. wässriger NaOH auf pH 10 eingestellt. Nach Filtration über Aktivkohle und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der ölige Rückstand durch Zusatz von 100 ml Aceton zur Kristallisation gebracht.

25

135 14

Man erhält 59,2g farblose Kristalle (93 % d Th), welche direkt weiter umgesetzt werden

3 Herstellung von 4-Chlor-2-fluor-5-phenylmethansulfonyl-benzoesäurebenzylester

5 28,3 g (0,1 mol) der unter 2 hergestellten Verbindung werden in 250 ml N-Methyl-2-pyrrolidon suspendiert und nacheinander mit 41 g (0,24 mol Benzylbromid) und 4,6 g (0,3 mol) Kaliumcarbonat versetzt. Die Reaktionsmischung wird 8 Stunden bei 80 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch nach Abkühlung auf Zimmertemperatur auf 1,5 Liter Eiswasser gegeben, wobei das

10 Reaktionsprodukt nach 20 Minuten Zeit in Form eines farblosen Feststoffes ausfällt, welcher abfiltriert wird

Man erhält 38,9 g (93 % der Theorie) 4-Chlor-2-fluor-5-phenylmethansulfonyl-benzoesäurebenzylester, die Verbindung wird direkt, ohne weitere Reinigungsschritte nach 4 umgesetzt

15 4 Herstellung von 4-Chlor-2-fluor-5-phenylmethanesulfonyl-benzoesäure

1,26 g (1,2 Äquivalente) NaOH-Plättchen werden in 40 ml Wasser gelöst und mit 11 g (26,3 mmol) 4-Chlor-2-fluor-5-phenylmethansulfonyl-benzoesäurebenzylester, gelöst in 40 ml Tetrahydrofuran, versetzt. Die Reaktionslösung wird unter Rühren 3 Stunden bei 20 °C belassen

20 Anschließend wird zur Aufarbeitung auf 1 l Eis/Wasser-Mischung gegossen und mittels Zusatz von konz. wässriger Salzsäure auf pH 1,2 eingestellt. Das Reaktionsprodukt fällt nach einiger Zeit in Form farbloser Kristalle aus. Man erhält 8,4 g (97,7 % d Th) vom Schmelzpunkt 180 bis 184 °C

5 Herstellung von 4-Chlor-N,N-diethyl-2-fluor-5-phenylmethansulfonyl-benzamid

25 6,6 g (20 mmol) der Carbonsäure aus Beispiel 4 werden in 50 ml Thionylchlorid suspendiert und unter Rühren 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck eingedampft, der ölige Rückstand in 100 ml absolutem Dichlormethan gelöst und bei -10 °C tropfenweise mit 3,1 g (2,1 Äquivalente) Diethylamin versetzt. Nach beendeter Zugabe wird noch 1

Stunde bei 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mehrmals sukzessive mit gesättigter, wässriger Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen, mittels Natiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das auf diese Weise erhaltene Rohprodukt wird
 5 mittels Chromatographie an Kieselgel (40 -63µ Korngröße, Fa Merck Darmstadt) mit n-Heptan/Ethylacetat 1:1 als mobiler Phase gereinigt ($R_F = 0,52$)

Man erhält nach Entfernen der mobilen Phase am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck 7,7 g 4-Chlor-N,N-diethyl-2-fluor-5-phenylmethanesulfonyl-benzamid (Ausbeute quantitativ)

- 10 6 Herstellung von 4-Chloro-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-N,N-diethyl-5-phenylmethansulfonyl- benzamid

5,7 g (15 mmol) 4-Chlor-N,N-diethyl-2-fluor-5-phenylmethansulfonyl-benzamid werden in 50 ml Ethanol gelöst und nach Zusatz von 2,6 g (22,5 mmol, 1,5 Äquivalente) N,N-Dimethyl-ethylendiamin 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

- 15 Anschließend wird unter das Lösungsmittel reduziertem Druck entfernt, der Rückstand mit 100 ml Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter wässriger Bicarbonatlösung, gefolgt von mehrmaliger Extraktion mit jeweils 30 ml Wasser, gewaschen. Die organische Phase wird anschließend über Natiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum am Rotations-verdampfer entfernt.

- 20 Man erhält 7,3 g hellgelbes Öl, welches direkt zum Endprodukt der Reaktionsfolge umgesetzt wird (s. Vorschrift 7)

- 7 Herstellung von 2-[(2-Dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-N,N-diethyl-5-phenylmethansulfonyl-4-(4- phenyl-piperidin-1-yl)-benzamid - (Beisp 42)

- 25 3,5 g (7,3 mmol) 4-Chloro-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-N,N-diethyl-5-phenylmethansulfonyl- benzamid aus Versuchsbeschreibung 6 werden mit 5,9 g 4-Phenylpiperidin (5 Äquivalente), hergestellt mittels Hydrierung von käuflichem 4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin, vermischt und 5 Stunden bei 150 °C gerührt. Anschließend wird in 150 ml Dichlormethan gelöst und mit gesättigter wässriger Natumbicarbonat-Lösung sowie Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknung der
 30 organischen Phase über Natiumsulfat wird das Lösungsmittel unter reduziertem

Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung des Rohproduktes wird unter Verwendung von Ethylacetat/Methanol, Mischungsverhältnis 2:1, an Kieselgel (40-63 µm Korngröße, Fa. Merck Darmstadt) als stationärer Phase chromatographiert.

- s. Man erhält 4,5 g 2-[(2-Dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-N,N-diethyl-5-phenylmethansulfonyl-4-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-benzamid, hellgelbes Öl

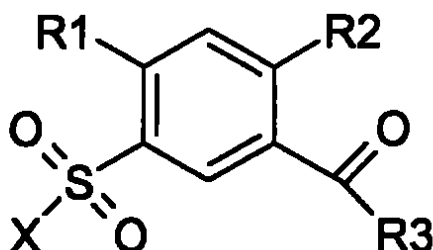
MS: C₃₅ H₄₈ N₄ O₃ S (604,9), Massenspektrum 605,3 (M + H⁺)

AVE D-2000/A027

Patentansprüche

1 Verbindungen der Formel I,

5



wonn bedeuten

- 10 X, R1, R2, R3 unabhängig voneinander NR6R7, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NH₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₃-C₈)Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)Alkyl, CON[(C₁-C₈)Alkyl]₂,

15

(C₁-C₈)-Alkyl, Pymolidin, Piperidin, Piperazin, Piperazin-2-on, Morpholin, Tetrahydropyridin, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₈)-Alkyl-Phenyl, -OH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-OH, O-Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₈)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der Phenyl-Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist mit F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, SO-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₈)Alkyl, COO(C₃-C₈)Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)Alkyl, CON[(C₁-C₈)Alkyl]₂, CONH(C₃-C₈)Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-CO-Phenyl,

20

25

142 45 32

R6 und R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl-O-Phenyl, CHO, CO-Phenyl,

5

(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 1- oder 2-Tetrahydrofuryl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 1-Pyrazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Pipendinyl, Pyrrolidinyl, Oxopyridinyl, 2- oder 3-Pyrrolyl, 2- oder 3-Pyridazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 2-(1,3,5-Triazinyl), 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl, 1,2,4-Triazol-3-yl, 1,2,4-Triazol-5-yl, Tetrazol-5-yl, Indol-3-yl, Indol-5-yl oder N-Methyl-imidazol-2-, 4- oder -5-yl sein kann und Ar bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-1-yl, Pipendin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann,

10

15

20

sowie deren physiologisch verträgliche Salze

25

2 Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß dann bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander NR6R7, Pyrrolidin, Pipendin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der Phenyl-Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist mit F, Cl,

30

Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl,

5

R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,

10

(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3- oder 5-Isoxazolyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Piperidiny, Pyrrolidiny, 2-, 4- oder 5-Pyrimidiny, 2-, 3- oder 4-Morpholiny, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl oder

15

Indol-3-yl, Indol-5-yl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-CO-Phenyl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann,

20

X, R3

unabhängig voneinander NR8R9, Pyrrolidin, PIPERIDIN, Morpholin (C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,

25

R8, R9

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann und Ar bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl,

30

144 9
147

$\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$, $\text{(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$, $\text{(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}$, NH-CO-Phenyl ,
 $\text{(CH}_2\text{)}_n\text{-Phenyl}$, $\text{O-(CH}_2\text{)}_n\text{-Phenyl}$, $\text{S-(CH}_2\text{)}_n\text{-Phenyl}$, $\text{SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-Phenyl}$,
 wobei $n = 0-2$, substituiert sein kann,

5 sowie deren physiologisch verträgliche Salze

3 Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß dann bedeuten

10 R1, R2 unabhängig voneinander NR6R7, PIPENDIN, PIPERAZIN,
 Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit
 Phenyl, $\text{(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl-Phenyl}$, $\text{(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$, $\text{(CO)-(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$,

15 R6, R7 unabhängig voneinander H, $\text{(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$, $\text{(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl-NH-(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$,
 $\text{(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl-N-[(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl]}_2$,
 $\text{(CH}_2\text{)}_n\text{-Ar}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann und Ar gleich Phenyl, 2-, 3- oder
 4-Pyridyl, Piperidiny, Pyrrolidiny, 2-, 4- oder 5-Pyrimidiny, 2-, 3- oder
 4-Morpholiny sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann
 mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O-(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$, $\text{(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$,
 20 COOH , NH_2 , $\text{(CH}_2\text{)}_n\text{-Phenyl}$, wobei $n = 0-3$ sein kann,

X NR8R9, PIPERAZIN, $\text{(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$, $\text{(CH}_2\text{)}_n\text{-Phenyl}$, wobei $n = 0 - 6$ sein
 kann,

25 R3 NR10R11, PIPERAZIN,

R8, R9 unabhängig voneinander H, $\text{(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$, $\text{(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}$, $\text{CO-(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$,
 $\text{(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl-CO-(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-Benzyl}$, $\text{SO}_2\text{-Benzyl-OCH}_3$, $\text{(CH}_2\text{)}_n\text{-Ar}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann und Ar gleich Phenyl oder
 30 Thienyl sein kann,

R10, R11 unabhängig voneinander H, $\text{(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$, $\text{(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}$, $\text{CO-(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$,
 $\text{(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl-CO-(C}_1\text{-C}_8\text{)-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-Benzyl}$, $\text{SO}_2\text{-Benzyl-}$

OCH_3 , $(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze

5

4 Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß dann bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander NR6R7, Pipendin, Piperazin,
10 Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-Phenyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{CO})\text{-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$,

R6, R7 unabhängig voneinander H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-NH-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$,
15 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-N-}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann und Ar gleich Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Pipendinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, COOH , NH_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{-Phenyl}$, wobei $n = 0-3$ sein kann,

20

X $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-Phenyl}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann,

R3 NR10R11, Piperazin,

25 R10, R11 unabhängig voneinander H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-Cycloalkyl}$, $\text{CO-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-CO-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-Benzyl}$, $\text{SO}_2\text{-Benzyl-OCH}_3$, $(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann,

30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze

5 Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4

6 Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und einen oder mehrere Lipidsenker

5 7 Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung der Hyperlipidämie

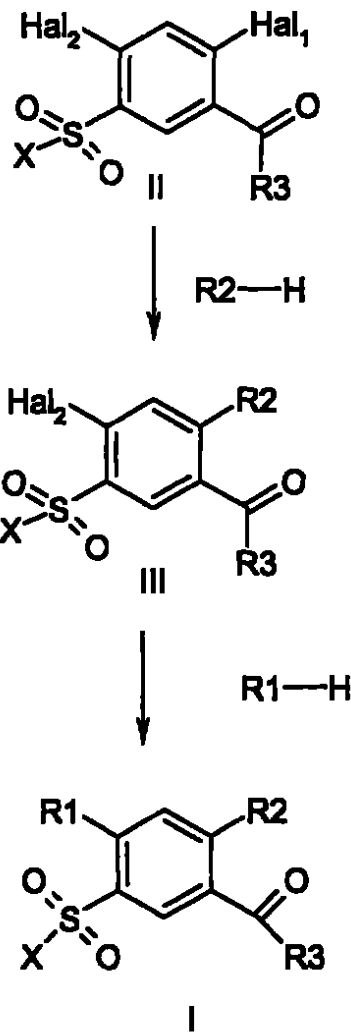
8 Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung der Arteriosklerose

9 Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird

10 10 Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der Hyperlipidämie

11 11 Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der Arteriosklerose

12 Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man nach folgendem Formelschema



eine Verbindung der Formel II, wonn X und R3 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Hal1 und Hal2 jeweils ein Halogenatom bedeuten, mit einer Verbindung R2-H, wonn R2 die zu Formel I angegebene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel III umsetzt und diese mit einer Verbindung R1-H, wonn R1 die zu Formel I angegebene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel I umsetzt und diese gegebenenfalls mit einer Säure zu einen pharmakologisch verträglichen Salz umsetzt

AVE D-2000/A027

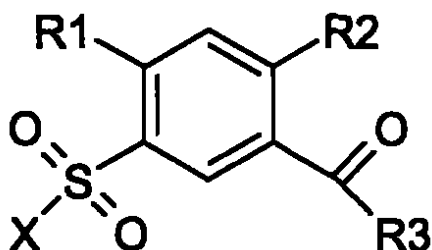
Zusammenfassung

**Sulfonylcarboxamiddervate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung
5 als Arzneimittel**

Die Erfindung betrifft Sulfonylcarboxamiddervate sowie deren physiologisch
verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Dervate und deren Verwendung
10 zur Herstellung von Medikamenten zur Prävention und Behandlung von
Hyperlipidämie sowie arteriosklerotischer Erkrankungen

Es werden Verbindungen der Formel I,

15



I

wonn die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch
verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Dervate beschrieben Die
Verbindungen eignen sich z B als Lipidsenker

20

149 26
(52)

REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

**Certificación de Prioridad
sobre la entrega de una solicitud de patente**

Número de referencia: 100 27 611.3

Fecha de la solicitud: 06 de Junio del 2000

Solicitante/propietario: Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main, Alemania

Título. Derivados de sulfonilcarboxamidas,
procedimiento para su elaboración
y uso de ellos como medicamento

IPC: C 07, A 61 K

Los documentos adjuntos son una copia fiel y exacta de los
documentos originales de esta solicitud de patente.

Munich, 31 de Agosto del 2000

El Presidente de la Oficina Alemana de Patentes

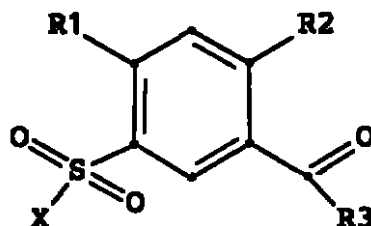
Por encargo: Agurka

(Firma y Sello Oficial)

150 22
153

Reivindicaciones de patente:

1. Compuestos de la fórmula I



en donde

X, R1, R2, R3 independientemente entre sí significan NR6R7, (CH₂)-piridilo, (CH₂)_n-fenilo, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y el radical fenilo puede estar hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, CF₃, NH₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquilo, S-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, COO(C₁-C₆)-alquilo, COO(C₃-C₆)cicloalquil, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alquilo, CON[(C₁-C₆)alquilo]₂; (C₁-C₆)-alquilo, pirrolidina, piperidina, piperazina, pirazin-2-ona, morfolino, tetrahidropiridina, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, para lo cual cada uno de los anillos puede estar substituido por fenilo, (C₁-C₆)-alquil-fenilo, -OH, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-OH, O-fenilo, S-fenilo, (CO)-(C₁-C₆)-alquilo, (CO)-fenilo, para lo cual el substituyente fenilo está no-substituido o hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquilo, S-(C₁-C₆)-alquilo, SO-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, COOH, COO(C₁-C₆)alquilo, COO(C₃-C₆)cicloalquilo, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alquilo, CON[(C₁-C₆)alquilo]₂, CONH(C₃-C₆)cicloalquilo, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-alquilo, NH-CO-fenilo;

R6 y R7 independientemente entre sí significan H, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquil-O-(C₁-C₆)-alquilo, O-(C₁-C₆)-al-

quilo, (C_3-C_6) -cicloalquilo, $CO-(C_1-C_6)$ -alquilo, (C_1-C_6) -alquil-NH-C(O)- (C_1-C_6) -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo-NH- (C_1-C_6) -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo-N- $[(C_1-C_6)$ -alquilo] $_2$, (C_1-C_6) -alquil-O-fenilo, CHO, CO-fenilo, $(CH_2)_n$ -Ar, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y Ar puede ser fenilo, bifenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, 1-tetrahidrofuranilo o 2-tetrahidrofuranilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, 2-tienilo o 3-tienilo, 2-furilo o 3-furilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo, 2-oxazolilo, 4-xazolilo o 5-oxazolilo, 1-pirazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isxazolilo o 5-isoxazolilo, (C_3-C_6) -cicloalquilo, piperidinilo, pirrolidinilo, oxopiridinilo, 2-pirrolilo o 3-pirrolilo, 2-piridazinilo o 3-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo o 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 2-(1,2,3-triazinilo), 2-morfolinilo, 3-morfolinilo o 4-morfolinilo, 2-benzimidazolilo o 5-benzimidazolilo, 2-benzotiazolil, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo o N-metil-imidazol-2-, 4- o 5-ilo y Ar puede estar hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-CH_2-O$, $O-(C_1-C_6)$ -alquilo, $S-(C_1-C_6)$ -alquilo, $SO-(C_1-C_6)$ -alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$ -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo, (C_3-C_6) -cicloalquilo, COOH, $COO(C_1-C_6)$ -alquilo, $COO(C_3-C_6)$ cicloalquilo, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$ alquilo, $CON[(C_1-C_6)$ alquilo] $_2$, $CONH(C_3-C_6)$ cicloalquilo, NH_2 , $NH-CO-(C_1-C_6)$ -alquilo, $NH-CO$ -fenilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, $(CH_2)_n$ -fenilo, $O-(CH_2)_n$ -fenilo, $S-(CH_2)_n$ -fenilo o por $SO_2-(CH_2)_n$ -fenilo, para lo cual n = 0 - 3;

así como también sus sales fisiológicamente compatibles.

2. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados por el hecho de que

152 ⁷⁷
155

R1, R2 independientemente entre sí significan NR6R7, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, para lo cual cada uno de los anillos puede estar substituido por fenilo, (C₁-C₆)-alquil-fenilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquil-OH, O-fenilo, S-fenilo, (CO)-(C₁-C₆)-alquilo, (CO)-fenilo, para lo cual el substituyente fenilo está no-substituido o hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquilo, S-(C₁-C₆)-alquil, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, COOH, COO(C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alquil, CON[(C₁-C₆)-alquilo]₂, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-alquilo, NH-CO-fenilo;

R6, R7 independientemente entre sí significan H, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-O-(C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, CO-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-NH-C(O)-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-NH-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-N-[(C₁-C₆)-alquilo]₂, (CH₂)_n-Ar, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y Ar es fenilo, bifenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, 2-tienilo o 4-tienilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo o 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo o 5-isoxazolilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo o 5-pirimidinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-benzimidazolilo o 5-benzimidazolilo, 2-benzotiazolilo, indol-3-ilo o indol-5-ilo y Ar puede estar hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquilo, S-(C₁-C₆)-alquilo, SO-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, COOH, COO(C₁-C₆)-alquilo, COO(C₃-C₆)-cicloalquilo, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alquilo, NH₂, NH-CO-fenilo,

153 100
155

$(CH_2)_n$ -fenilo, $O-(CH_2)_n$ -fenilo, $S-(CH_2)_n$ -fenilo, para lo cual $n = 0 - 3$;

X, R3 independientemente entre sí significan NR8R9, pirrolodina, piperidina, morfolino, (C_1-C_6) -alquilo, $(CH_2)_n$ -fenil, para lo cual n puede ser $= 0 - 6$ y el radical fenilo puede estar hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, CF_3 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -alquilo, $S-(C_1-C_6)$ -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo, (C_3-C_6) -cicloalquilo, $COO(C_1-C_6)$ -alquilo, $COO(C_3-C_6)$ -cicloalquilo, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$ -alquilo, $CON[(C_1-C_6)$ -alquilo] $_2$;

R8, R9 independientemente entre sí significan H, (C_1-C_6) -alquilo, (C_3-C_6) -cicloalquilo, $CO-(C_1-C_6)$ -alquilo, (C_1-C_6) -alquil- $CO-(C_1-C_6)$ -alquilo, SO_2 -benzilo, SO_2 -benzil- OCH_3 , $(CH_2)_n$ -Ar, para lo cual n puede ser $= 0 - 6$ y Ar puede ser fenilo o tienilo y Ar puede estar hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-CH_2-O$, $O-(C_1-C_6)$ -alquilo, $S-(C_1-C_6)$ -alquilo, $SO-(C_1-C_6)$ -alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$ -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo, (C_3-C_6) -cicloalquilo, $NH-CO$ -fenilo, $(CH_2)_n$ -fenilo, $O-(CH_2)_n$ -fenilo, $SO_2-(CH_2)_n$ -fenilo, $S-(CH_2)_n$ -fenilo, para lo cual $n = 0 - 2$,

así como también sus sales fisiológicamente compatibles.

3. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizados por el hecho de que

R1, R2 independientemente entre sí significan NR6R7, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, para lo cual cada uno de los anillos puede estar substituido por fenilo, (C_1-C_6) -alquil-fenilo, (C_1-C_6) -alquilo, $(CO)-(C_1-C_6)$ -alquilo;

R6, R7 independientemente entre sí significan H, (C_1-C_6) -alquilo, (C_1-C_6) -alquilo- $N-[(C_1-C_6)$ -alquilo] $_2$, $(CH_2)_n$ -Ar, para lo cual n puede ser $= 0 - 6$ y Ar puede ser

154 107
157

fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo o 5-pirimidinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo o 4-morfolinilo y Ar puede estar hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo, COOH, NH₂, (CH₂)_n-fenilo, para lo cual n = 0 - 3;

X significa NR8R9, piperazina, (C₁-C₆)-alquilo, (CH₂)_n-fenilo, para lo cual n puede ser = 0 - 6;

R3 significa NR10R11, piperazina;

R8, R9 independientemente entre sí significan H, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, CO-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquil-CO-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-benzilo, SO₂-benzil-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y Ar puede ser fenilo o tienilo;

R10, R11 independientemente entre sí significan H, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, CO-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquil-CO-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-benzilo, SO₂-benzil-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y Ar puede ser fenilo o tienilo;

así como también sus sales fisiológicamente compatibles.

4. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizados por el hecho de que

R1, R2 independientemente entre sí significan NR6R7, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, para lo cual cada uno de los anillos puede estar substituido por fenil, (C₁-C₆)-alquil-fenilo, (C₁-C₆)-alquilo, (CO)-(C₁-C₆)-alquilo;

R6, R7 independientemente entre sí significan H, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquil-NH-(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)-alquilo-

$N-[(C_1-C_6)\text{-alquilo}]_2$,

$(CH_2)_n\text{-Ar}$, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y Ar puede ser fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo o 5-pirimidinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo o 4-morfolinilo y Ar puede estar hasta dos veces substituido por F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)\text{-alquilo}$, $(C_1-C_6)\text{-alquilo}$, COOH, NH_2 , $(CH_2)_n\text{-fenilo}$, para lo cual n puede ser = 0 - 3;

X significa $(C_1-C_6)\text{-alquilo}$, $(CH_2)_n\text{-fenilo}$, para lo cual n puede ser = 0 - 6;

R3 significa NR10R11, piperazina;

R10, R11 independientemente entre sí significan H, $(C_1-C_6)\text{-alquilo}$, $(C_3-C_6)\text{-cicloalquilo}$, $CO-(C_1-C_6)\text{-alquilo}$, $(C_1-C_6)\text{-alquil-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquilo}$, $SO_2\text{-benzilo}$, $SO_2\text{-benzil-OCH}_3$, $(CH_2)_n\text{-Ar}$, para lo cual n puede ser = 0 - 6 y Ar puede ser fenilo o tienilo;

así como también sus sales fisiológicamente compatibles.

5. Medicamento que contiene uno o varios compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 4.

6. Medicamento que contiene uno o varios compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 4 y uno o varios reductores de lípidos.

7. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 4 para uso como medicamento para el tratamiento de hiperlipidemia.

8. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 4 para uso como medicamento para el tratamiento de arteri esclerosis.

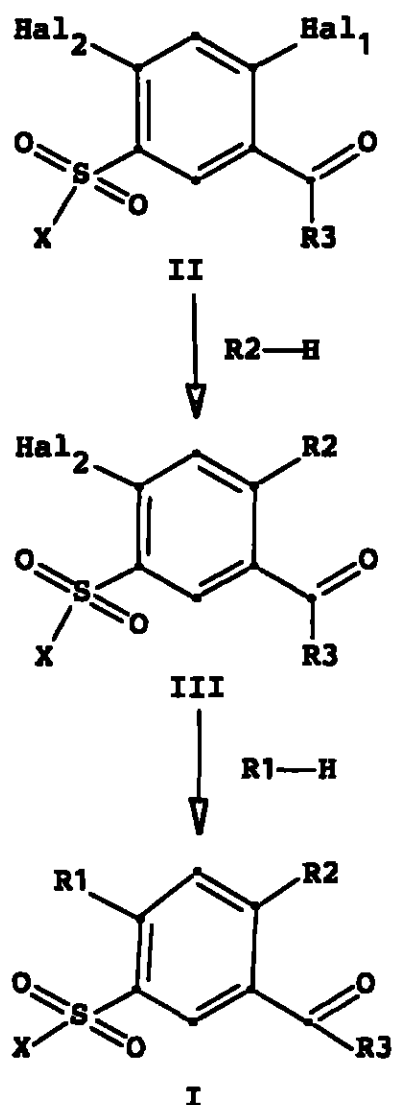
9. Procedimiento para la elaboración de un medicamento que

contiene uno o varios compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizado por el hecho de que la substancia activa se mezcla con un vehículo farmacéuticamente apropiado y esta mezcla se convierte en una forma apropiada para la administración.

10. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 4 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de hiperlipidemia.

11. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 4 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de arterioesclerosis.

12. Procedimiento para elaborar los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizado por el hecho de que siguiendo el siguiente esquema de fórmulas



157 160 104

un compuesto de la fórmula II, en la cual X y R3 tienen los significados señalados para la fórmula I y Hal1 y Hal2 significan cada uno halógeno, se hace reaccionar con un compuesto R2-H, en el cual R2 tiene el significado señalado para la fórmula I, para así obtener un compuesto de la fórmula III y éste se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula R1-H, en la cual R1 tiene el significado indicado para la fórmula I, para así obtener un compuesto de la fórmula I y eventualmente éste se hace reaccionar con un ácido para obtener una sal farmacológicamente compatible.