



JD
E L
IO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 00861-53 00600000 Folios: 3.
Fecha (HID) 2002-06-25 17:00:11
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ALEMANIA

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

FRANKFURT AM MAIN

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

Dirección y Domicilio

Carrera 11A No. 94-76 - Of. 308

Ciudad

Santafé de Bogotá, D.C.

Teléfono 6161948

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1. Dr. Reinhard Kirsch, 2 Dr. Hans-Ludwig Schäfer, 3.
Dr. Eugen Falk y 4 Dr. Horst Hammerle.

Identificación

Dirección

1. Braunschweig, Alemania, 2. Hochheim, Alemania, 3. Frank-
furt, Alemania y 4. Bad Soden, Alemania.

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "DERIVADOS DE SULFONIL-CARBOXAMIDA, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION Y SU UTILIZACION COMO MEDICAMENTOS".

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País Alemania

(32) Fecha September 1, 1999
Julio 6, 2000

(31) No. Solicitud

19941540.4.44
10027611.3

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

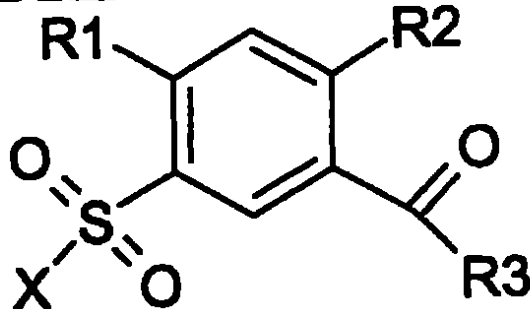
(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

C 07

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

El invento se refiere a derivados de sulfonil-carboxamida así como a sus sales fisiológicamente compatibles y derivados fisiológicamente funcionales y a su utilización para la preparación de medicamentos destinados a la prevención y al tratamiento de la hiperlipidemia así como de enfermedades arterioescleróticas.

Se describen compuestos de la fórmula I



en la que los radicales tienen los significados indicados así como sus sales fisiológicamente compatibles y derivados fisiológicamente funcionales. Los compuestos son adecuados p.ej. como agentes hipolipidémicos.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina	☐
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista Convenio de París	☐
Copia certificada de la primera solicitud	☐
Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	☐
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☐
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☒
Otros Documentos	☐

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

FIRMA

NOMBRE GUSTAVO HOLLMANN RIVERA

CC. 2.878.023 de Bogotá

T.P. No. 5903



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 53,030
FECHA AGOSTO 24 DE 2000

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 03663853 03600063 Folios: 51
Fecha (REC) 2000-08-25 17:00 11
Tramite 602 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 8020 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2042034	2,105,000 00

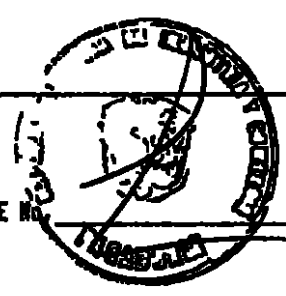
***** C O N C E P T O *****

CANT	CONTENIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608,000 00
		TOTAL	\$ 608,000 00

SON SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



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



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str 223 60323 Frankfurt am Main R.F.A.
Teléfono: 49-69-5883050 * Fax: 49-69-5882080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la Republica Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas

Que los señores Dr Markus Jacobi y Dr Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país

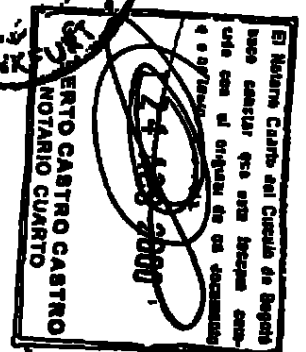
Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados.
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7 00
US\$ 100.00



**MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES**

13735

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

**MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES**

13735

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 AM 20

OFFICE OF LEGAL COUNSEL

~~CONFIDENTIAL~~

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies that the preceding signature(s) reading

Dr Markus Jacobi
Dr Hans-Jurgen Fischer

is (are) authentic that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power and that said company exists and is organized in
D-65926 Frankfurt am Main
Fed Rep of Germany
in accordance with the laws of

Fed Rep of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul attests.

Signed in
Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Consul certifica que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s) que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está organizada en

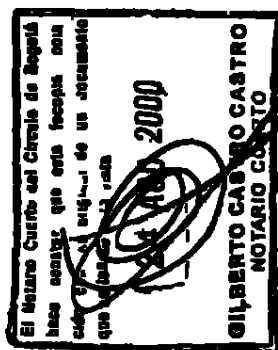
conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de

de 19



CONSULAR

No 10 of the Urkundenrolle 2000

It is officially certified
hereby that

Die umstehenden heute vor
mir anerkannten Unterschrif-
ten der

- 1 Dr Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
- 2 Dr Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me -
have signed this document

- persönlich bekannt -
werden hiermit beglaubigt

At the same time it is
confirmed, that the person
mentioned sub 1 according
to the Commercial Register
which has been inspected
by the Notary Public today
as Prokurist is entitled
to jointly with an other
authorized person sign for
and represent in legally
binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt,
daß die zu 1 genannte
Person laut Eintragung im
Handelsregister, das vom
Notar heute eingesehen
wurde, als Prokurist mit
einem anderen Zeichnungsbe-
rechtigten zeichnungs- und
vertretungsberechtigt ist
für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned
sub 2. is authorized accor-
ding to the Authorization
of June 2, 1997 to act as
proxy and to represent
said company in legally
binding manner together
with an other authorized
person of this company

und der zu 2 Genannte
aufgrund der vorliegenden
Handlungsvollmacht vom
Juni 1997 handlungsbevollmäch-
tigt und zugleich mit einem
anderen Zeichnungsberechtig-
ten der Firma zur Vertretung
dieser Firma berech-
tigt ist

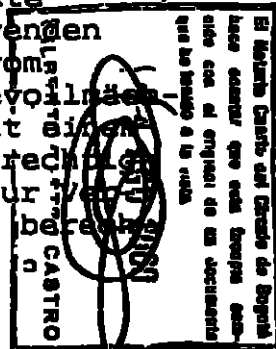
Frankfurt am Main, den 11 Februar 2000

Notary Public
Notar

Kostenberechnung
Geschäftswert DM 10 000,--
Gebühr §§ 141,32, 45 KostO
Gebühr § 150 I KostO
16% Mehrwertsteuer

DM 20,--
DM 20,--
DM 6,40
DM 46,40

Notar



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars *Dr. Hans Christoph Breit*
und die Echtheit des beigefügten Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

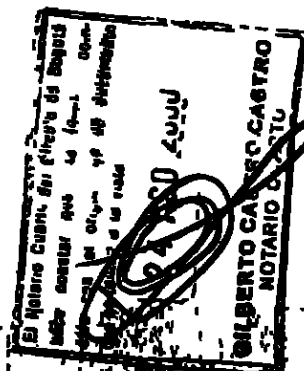
Frankfurt am Main den 17. 2. 00

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



[Signature]
Schlitz



Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo

Registro Notarial No 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por

1 Dr Markus Jakob, D-60385 Frankfurt am Main,

2 Dr Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente

Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1 está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2 Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía



Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

----- (continúa en la 2ª página) -----

Nota de gastos

Valor del negocio = DM 10 000,--

Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp Impuestos	DM 20,--
Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos	DM 20,--
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	DM 6,40
Total	DM 46,40

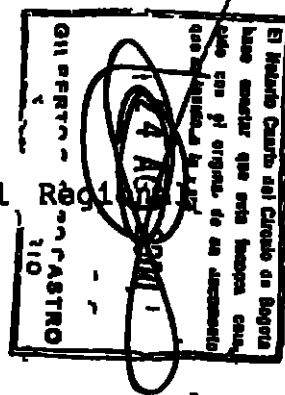
DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial

Frankfurt am Main, 17 2 2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No 137357 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores

Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 8498 Minjusticia

2005 MAR 23 AM 10:46

2009 MAR 23 AM 10:04

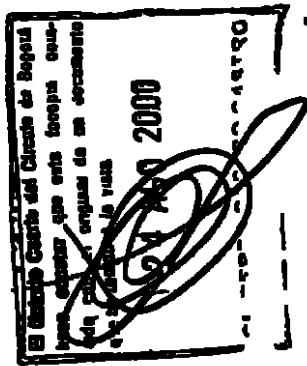
~~JEFE DE LEGALIZACIONES~~
~~SANTIAFE DE BORDABUENA~~

**MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES**

120028
71007
53601304

ॐ नमो भगवते वासुदेवाय

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



**Derivados de sulfonil-carboxamida, procedimientos para su preparación
y su utilización como medicamentos**

El invento se refiere a derivados de sulfonil-carboxamida así como a sus sales
5 fisiológicamente compatibles y derivados fisiológicamente funcionales, y a su
utilización para la preparación de medicamentos destinados a la prevención y el
tratamiento de las hiperlipidemias así como de enfermedades arterioescleróticas

En Chemical Abstracts 96, 142393m (1982) ya se describieron sulfonil-
carboxamidas

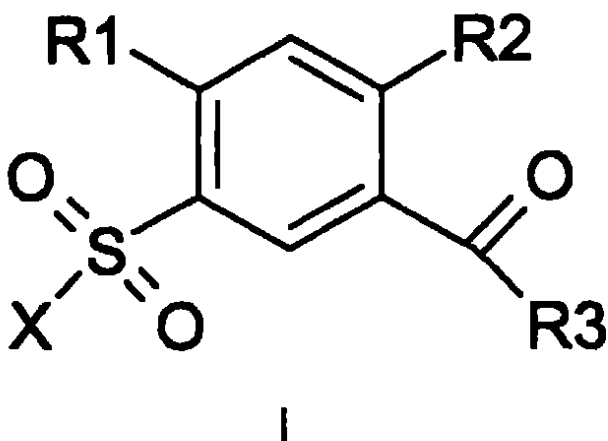
10 En el documento de patente alemana DE 2145686 ya se describieron
derivados de ácido 2-cloro-5-sulfamil-benzoico como agentes hipolipídemicos

El invento se basó en la misión de poner a disposición adicionalmente
compuestos que desarrollen un efecto hipolipídémico terapéuticamente aprovechable
En este contexto, la misión consistió especialmente también en encontrar compues-
15 tos, en los cuales se haya aumentado el efecto hipolipídémico en comparación con
los derivados de ácido 2-cloro-5-sulfamil-benzoico del mencionado documento DE
2145686

El invento concierne por lo tanto a compuestos de la fórmula I

20

25



en la que significan

30 X, R1 R2, R3 independientemente unos de otros, NR6R7, (CH₂)_n-piridilo,
(CH₂)_n-fenilo, pudiendo ser n = 0 - 6 y pudiendo el radical fenilo estar
sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, CF₃, NH₂, CN, OCF₃,
O-alquilo (C₁-C₆), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆),
COO-alquilo (C₁-C₆), COO-cicloalquilo (C₃-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆)

- CON-[alquilo (C₁-C₈)]₂,
 alquilo (C₁-C₈), pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piperazin-2-onilo,
 morfolinilo, tetrahidropindinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo,
 pudiendo los anillos estar sustituidos en cada caso con fenilo,
 5 alquil (C₁-C₈)-fenilo, -OH, alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-OH, O-fenilo, S-fenilo,
 (CO)-alquilo (C₁-C₈), (CO)-fenilo, estando el sustituyente fenilo sin sustituir o
 sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₈),
 S-alquilo (C₁-C₈), SO-alquilo (C₁-C₈), SO₂-alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈),
 cicloalquilo (C₃-C₈), COOH, COO-alquilo (C₁-C₈), COO-cicloalquilo (C₃-C₈),
 10 CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₈), CON-[alquilo (C₁-C₈)]₂,
 CONH-cicloalquilo (C₃-C₈), NH₂, NH-CO-alquilo (C₁-C₈), NH-CO-fenilo,
 R₆ y R₇ independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-OH,
 alquil (C₁-C₈)-NH₂, alquil (C₁-C₈)-O-alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈),
 cicloalquilo (C₃-C₈), CO-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-NH-C(O)-alquilo (C₁-C₈),
 15 alquil (C₁-C₈)-NH-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-N-[alquilo (C₁-C₈)]₂,
 alquil (C₁-C₈)-di-fenilo, alquil (C₁-C₈)-O-fenilo, CHO, CO-fenilo,
 (CH₂)_n-Ar, pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo Ar ser igual a fenilo, bifenilo,
 1- ó 2-naftilo, 1- ó 2-tetrahydrofuranilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2- ó 3-tienilo,
 2- ó 3-funilo, 2-, 4- ó 5-triazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 1-pirazolilo,
 20 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, cicloalquilo (C₃-C₈), piperidinilo, pirrolidinilo, oxopiridinilo,
 2- ó 3-pirrolilo, 2- ó 3-piridazinilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo,
 2-(1,3,5-triazinilo), 2-, 3- ó 4-morfolinilo, 2- ó 5-bencimidazolilo,
 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- ó -5-ilo, y pudiendo Ar estar sustituido
 25 hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O
 O-alquilo (C₁-C₈), S-alquilo (C₁-C₈), SO-alquilo (C₁-C₈), SO₂-alquilo (C₁-C₈)
 alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), COOH, COO-alquilo (C₁-C₈),
 COO-cicloalquilo (C₃-C₈), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₈), CON-[alquilo (C₁-C₈)]₂,
 CONH-cicloalquilo (C₃-C₈), NH₂, NH-CO-alquilo (C₁-C₈), NH-CO-fenilo
 30 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 siendo n = 0 - 3

así como sus sales fisiológicamente compatibles

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los cuales uno o varios de los radicales tiene o tienen los siguientes significados

- R1, R2** independientemente uno de otro, NR6R7, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, pudiendo los anillos estar sustituidos en cada caso con fenilo alquilo (C₁-C₆)-fenilo, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-OH, O-fenilo, S-fenilo, (CO)-alquilo (C₁-C₆), (CO)-fenilo, estando el sustituyente fenilo sin sustituir o sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), COO-cicloalquilo (C₃-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON-[alquilo (C₁-C₆)]₂, NH₂, NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-fenilo,
- R6, R7** independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-NH-C(O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-NH-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-N-[alquilo (C₁-C₆)]₂,
- (CH₂)_n-Ar, pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo Ar ser igual a fenilo, bifenilo, 1- ó 2-naftilo, 2, 3- ó 4-piridilo, 2- ó 3-tienilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3- ó 5-isoxazolilo, cicloalquilo (C₃-C₆), piperidinilo, pirrolidinilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 2-, 3- ó 4-morfolinilo, 2- ó 5-bencimidazolilo, 2-benzotiazolilo o indol-3-ilo, indol-5-ilo, y pudiendo Ar estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), S-alquilo (C₁-C₆), SO-alquilo (C₁-C₆), SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), COO-cicloalquilo (C₃-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-CO-fenilo, (CH₂)_n-fenilo, O-(CH₂)_n-fenilo, S-(CH₂)_n-fenilo, siendo n = 0 - 3,
- X, R3** independientemente uno de otro, NR8R9, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolin-alquilo (C₁-C₆), (CH₂)_n-fenilo, pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo el radical fenilo estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), COO-alquilo (C₁-C₆), COO-cicloalquilo (C₃-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON-[alquilo (C₁-C₆)]₂,
- R8, R9** independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-CO-alquilo (C₁-C₆), SO₂-bencilo, SO₂-bencil-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo Ar ser igual

- a fenilo o tienilo y pudiendo Ar estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O- CH_2 -O, O-alquilo (C_1 - C_6), S-alquilo (C_1 - C_6), SO-alquilo (C_1 - C_6), SO_2 -alquilo (C_1 - C_6), alquilo (C_1 - C_6), cicloalquilo (C_3 - C_6) NH-CO-fenilo, $(\text{CH}_2)_n$ -fenilo, O- $(\text{CH}_2)_n$ -fenilo, S- $(\text{CH}_2)_n$ -fenilo, SO_2 - $(\text{CH}_2)_n$ -fenilo, siendo $n = 0-2$,

así como sus sales fisiológicamente compatibles

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que uno o varios radicales tiene o tienen los siguientes significados

- 10 **R1, R2** independientemente uno de otro, NR6R7 piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, pudiendo los anillos estar sustituidos en cada caso con fenilo, alquil (C_1 - C_6)-fenilo, alquilo (C_1 - C_6), (CO)-alquilo (C_1 - C_6),
- R6, R7** independientemente uno de otro, H, alquilo (C_1 - C_6), alquil (C_1 - C_6)-NH-alquilo (C_1 - C_6), alquil (C_1 - C_6)-N-[alquilo (C_1 - C_6)]₂,
- 15 $(\text{CH}_2)_n$ -Ar, pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo Ar ser igual a fenilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo 2-, 3- ó 4-morfolinilo, y pudiendo Ar estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo (C_1 - C_6), alquilo (C_1 - C_6), COOH , NH_2 , $(\text{CH}_2)_n$ -fenilo, pudiendo n ser = 0 - 3,
- 20 **X** NR8R9, piperazinilo, alquilo (C_1 - C_6), $(\text{CH}_2)_n$ -fenilo, pudiendo n ser = 0 - 6,
- R3** NR10R11, piperazinilo,
- R8, R9** independientemente uno de otro, H, alquilo (C_1 - C_6), cicloalquilo (C_3 - C_6), CO-alquilo (C_1 - C_6), alquil (C_1 - C_6)-CO-alquilo (C_1 - C_6), SO_2 -bencilo, SO_2 -bencil-OCH₃, $(\text{CH}_2)_n$ -Ar, pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo Ar ser igual
- 25 a fenilo o tienilo,
- R10, R11** independientemente uno de otro, H, alquilo (C_1 - C_6), cicloalquilo (C_3 - C_6), CO-alquilo (C_1 - C_6), alquil (C_1 - C_6)-CO-alquilo (C_1 - C_6), SO_2 -bencilo, SO_2 -bencil-OCH₃, $(\text{CH}_2)_n$ -Ar pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo Ar ser igual a fenilo o tienilo,
- 30 así como sus sales fisiológicamente compatibles

Son muy especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I en los cuales uno o varios radicales tiene o tienen los siguientes significados,

- R1, R2** independientemente uno de otro, NR6R7 piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, pudiendo los anillos estar sustituidos en cada caso con fenilo, alquil (C₁-C₆)-fenilo, alquilo (C₁-C₆), (CO)-alquilo (C₁-C₆)
- R6, R7** independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₆),
- 5 alquil (C₁-C₆)-NH-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-N-[alquilo (C₁-C₆)]₂, (CH₂)_n-Ar, pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo Ar ser igual a fenilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 2-, 3- ó 4-morfolinilo y pudiendo Ar estar sustituido hasta 2 veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), COOH,
- 10 NH₂, (CH₂)_n-fenilo, pudiendo n ser = 0 - 3
- X** alquilo (C₁-C₆), (CH₂)_n-fenilo, pudiendo n ser = 0 - 6,
- R3** NR10R11, piperazinilo,
- R10, R11** independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-CO-alquilo (C₁-C₆), SO₂-bencilo,
- 15 SO₂-bencil-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo Ar ser igual a fenilo o tienilo,

así como a sus sales fisiológicamente compatibles

- El invento se refiere a compuestos de la fórmula I, en forma de sus racematos, mezclas racémicas y enantiómeros puros, así como a sus diastereoisómeros y
- 20 mezclas de éstos

Los radicales alquilo, alquenilo y alquinilo en los sustituyentes X, R1, R2, R3, R6, R7, R8, R10 y R11 pueden ser tanto lineales como ramificados

- Las sales farmacéuticamente compatibles, en virtud de su más elevada solubilidad en agua con respecto a los compuestos de partida o de base, son
- 25 especialmente apropiados para aplicaciones medicinales Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente compatible. Apropriadas sales por adición de ácidos farmacéuticamente compatibles de los compuestos de la fórmula I son sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, los ácidos bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, sulfónico y sulfúrico, así como ácidos orgánicos, tales como
- 30 p ej ácido acético, los ácidos bencenosulfónico benzoico, cítrico, etanosulfónico fumárico, glucónico, glicólico, isetónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Apropriadas sales básicas farmacéuticamente compatibles son sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalino-

tóreos (tales como sales de magnesio y calcio)

Las sales con un anión no farmacéuticamente compatible pertenecen asimismo al marco del invento como productos intermedios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente compatibles y/o para la utilización en
5 aplicaciones no terapéuticas por ejemplo aplicaciones *in vitro*

Son preferidas las sales de ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido maleico y ácido fosfórico

Son especialmente preferidos los metanosulfonatos de los compuestos de la fórmula I

10 El invento se refiere además a derivados fisiológicamente funcionales de los compuestos de la fórmula I. El concepto aquí utilizado de "derivado fisiológicamente funcional" designa a cada derivado fisiológicamente compatible de un compuesto conforme al invento, p ej un éster, que en el caso de su administración a un mamífero, tal como p ej un ser humano, está en situación de formar (directa o
15 indirectamente) uno de tales compuestos o un metabolito activo de éste

Otro aspecto de este invento es la utilización de profármacos de los compuestos de la fórmula I. Tales profármacos pueden ser metabolizados *in vivo* para formar un compuesto de la fórmula I. Estos profármacos pueden ser por sí mismos activos o no activos

20 Los compuestos de la fórmula I pueden presentarse también en diferentes formas polimorfas, p ej como formas amorfas y polimorfas cristalinas. Todas las formas polimorfas de los compuestos de la fórmula I pertenecen al marco del invento y constituyen un aspecto adicional del invento.

En lo sucesivo, todas las menciones a "compuesto(s) según la fórmula (I)" se
25 refieren a compuesto(s) de la fórmula (I) tal como precedentemente se describen, así como a sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales tal como se describen en el presente texto

La cantidad de un compuesto según la fórmula (I), que es necesaria, a fin de conseguir el deseado efecto biológico, es dependiente de una serie de factores, p ej
30 del compuesto específico seleccionado, de la utilización pretendida, del modo de la administración y del estado clínico del paciente. En general, la dosis diana está situada en el margen de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg y 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, p ej 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar situada p ej en el margen de 0,3 mg a 10 mg/kg, que apropiadamente se

puede administrar como infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Apropriadas soluciones para infusión para estas finalidades pueden contener p ej de 0,1 mg a 100 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg por mililitro. Las dosis individuales pueden contener p ej de 1 mg a 10 g de la sustancia activa. Por consiguiente, las
5 ampollas para inyecciones pueden contener por ejemplo de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de dosis individuales administrables por vía oral, tales como por ejemplo tabletas o cápsulas, pueden contener por ejemplo de 1,0 a 1 000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. En el caso de sales farmacéuticamente compatibles, los datos de peso antes mencionados se refieren al peso de la sal del compuesto de la fórmula (I). Para la profilaxis o terapia de los estados antes mencionados, los
10 compuestos según la fórmula (I) se pueden utilizar por sí mismos como tal compuesto, pero preferiblemente se presentan con un vehículo compatible en forma de una composición farmacéutica. El vehículo debe ser naturalmente compatible en el sentido de que ha de ser compatible con los otros constituyentes de la composición y no ha de ser perjudicial para la salud de los pacientes. El vehículo puede ser
15 un material sólido o líquido o ambos y preferiblemente se formula con el compuesto como dosis individual, por ejemplo en forma de una tableta, que puede contener de 0,05 a 95 % en peso de la sustancia activa. Otras sustancias farmacéuticamente activas pueden estar presentes asimismo, inclusive otros compuestos según la fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas conformes al invento se pueden
20 preparar de acuerdo con uno de los conocidos métodos farmacéuticos, que en lo esencial consiste que los constituyentes se mezclan con sustancias de vehículo y/o auxiliares farmacológicamente compatibles.

Las composiciones farmacéuticas conformes al invento son aquellas que son
25 apropiadas para su administración por las vías oral, rectal, tópica, peroral (p ej sublingual) y parenteral (p ej subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa) aun cuando el modo de administración más apropiado es dependiente en cada caso individual del tipo y de la gravedad del estado que se ha de tratar y del tipo del compuesto en cada caso utilizado según la fórmula (I). También las formulaciones
30 grageadas y las formulaciones retardadas grageadas pertenecen al marco del invento. Son preferidas las formulaciones resistentes a los ácidos y a los jugos gástricos. Los apropiados revestimientos resistentes a los jugos gástricos abarcan acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), hidroxipropil-metil-ftalato de celulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y del éster metílico de ácido metacrílico.

Apropiados compuestos farmacéuticos para la administración por vía oral pueden presentarse en unidades dispuestas por separado, tales como por ejemplo cápsulas, cápsulas en obleas, tabletas para chupar o tabletas, que en cada caso contengan una determinada cantidad de compuestos según la fórmula (I), como

5 polvos o granulados, como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión del tipo de aceite en agua o del tipo de agua en aceite. Estas composiciones, tal como ya se ha mencionado, se pueden preparar según cualquier método farmacéutico apropiado, que abarque una etapa en la que se pongan en

10 contacto la sustancia activa y el vehículo (que puede consistir en uno o varios constituyentes adicionales). En general, las composiciones se preparan por mezclamiento uniforme y homogéneo de la sustancia activa con un vehículo líquido y/o sólido finamente distribuido, después de lo cual el producto, caso de que sea necesario, es conformado. Así, por ejemplo se puede preparar una tableta comprimiendo o conformando un polvo o granulado del compuesto, eventualmente

15 junto con uno o varios constituyentes adicionales. Las tabletas comprimidas se pueden producir por compresión a tabletas del compuesto en forma libremente fluente, tal como por ejemplo de un polvo o granulado, eventualmente mezclado con un agente aglutinante, un agente de deslizamiento, un diluyente inerte y/o uno (o varios) agentes tensioactivos/dispersantes en una máquina apropiada. Las tabletas

20 conformadas se pueden producir por conformación del compuesto en forma de polvo humedecido con un agente diluyente líquido inerte en una máquina apropiada.

Las composiciones farmacéuticas, que son apropiadas para una administración por vía peroral (sublingual), abarcan tabletas para chupar, que contienen un compuesto según la fórmula (I) junto con un material saboreante, usualmente

25 sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas, que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración por vía parenteral abarcan preferiblemente preparados acuosos estériles de un compuesto según la fórmula (I), que preferiblemente son isotónicos con la sangre del organismo

30 receptor previsto. Estos preparados se administran preferiblemente por vía intravenosa, aun cuando la administración puede efectuarse también por vía subcutánea, intramuscular o intradérmica como una inyección. Estos preparados se pueden producir preferiblemente mezclando el compuesto con agua y haciendo a la solución obtenida estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables

conformes al invento contienen por lo general de 0,1 a 5 % en peso del compuesto activo

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración por vía rectal se presentan preferiblemente como supositorios con dosis individuales. Éstos se pueden producir mezclando un compuesto según la fórmula (I) con uno o varios vehículos sólidos habituales por ejemplo manteca de cacao, y llevando la mezcla resultante a su forma definitiva

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para su administración por vía tópica sobre la piel se presentan preferiblemente como pomada, crema, loción, pasta, proyección, aerosol o aceite. Como vehículos se pueden utilizar vaselinas, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. La sustancia activa está presente por lo general en una concentración de 0,1 a 15 % en peso de la composición, por ejemplo de 0,5 a 2 %. También es posible una administración por vía transdérmica. Las composiciones farmacéuticas apropiadas para aplicaciones transdérmicas pueden presentarse como emplastos individuales, que son apropiados para un contacto estrecho durante largo tiempo con la epidermis del paciente. Tales emplastos contienen de manera apropiada la sustancia activa en una solución acuosa eventualmente tamponada, disuelta y/o dispersada en un agente adhesivo o dispersada en un polímero. Una concentración apropiada de la sustancia activa asciende aproximadamente a 1 % hasta 35 %, preferiblemente a 3 % hasta 15 %. Como una posibilidad especial, la sustancia activa, tal como se describe por ejemplo en Pharmaceutical Research, 2(6) 318 (1986), se puede poner en libertad por transporte eléctrico o iontoforesis

Los siguientes preparados sirven para la explicación del invento pero sin limitar a éste

Ejemplo A

Cápsulas blandas de gelatina que contienen 100 mg de sustancia activa por cápsula

30		por cápsula
	Sustancia activa	100 mg
	Mezcla de triglicéridos fraccionada a partir de grasa de coco	400 mg
	Contenido de las cápsulas	500 mg

Ejemplo B

Emulsión que contiene 60 mg de sustancia por 5 ml

		por 100 ml de emulsión
5	Sustancia activa	1,2 g
	Aceite neutro	c s
	Sodio-carboximetil-celulosa	0,6 g
	Estearato de poli(oxietileno)	c s
	Glicerol puro	0,2 a 2,0 mg
10	Sustancia saboreante	c s
	Agua (desalinizada o destilada)	hasta 100 ml

Ejemplo C

Forma medicamentosa rectal, que contiene 40 mg de sustancia activa por
15 supositorio

		por supositorio
	Sustancia activa	40 mg
20	Masa de base para supositorios	hasta 2 g

Ejemplo D

Tabletas que contienen 40 mg de sustancia activa por tableta

		por tableta
25	Lactosa	600 mg
	Almidón de maíz	300 mg
	Almidón soluble	20 mg
	Estearato de magnesio	40 mg
30		1 000 mg

Ejemplo E

Grageas que contienen 50 mg de sustancia activa por gragea

	por gragea
5 Sustancia activa	50 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	60 mg
Fosfato de calcio secundario	30 mg
Almidón soluble	5 mg
10 Estearato de magnesio	10 mg
Acido silícico coloidal	5 mg
	260 mg

15 Ejemplo F

Para la preparación del contenido de cápsulas de gelatina duras se adecuan las siguientes recetas

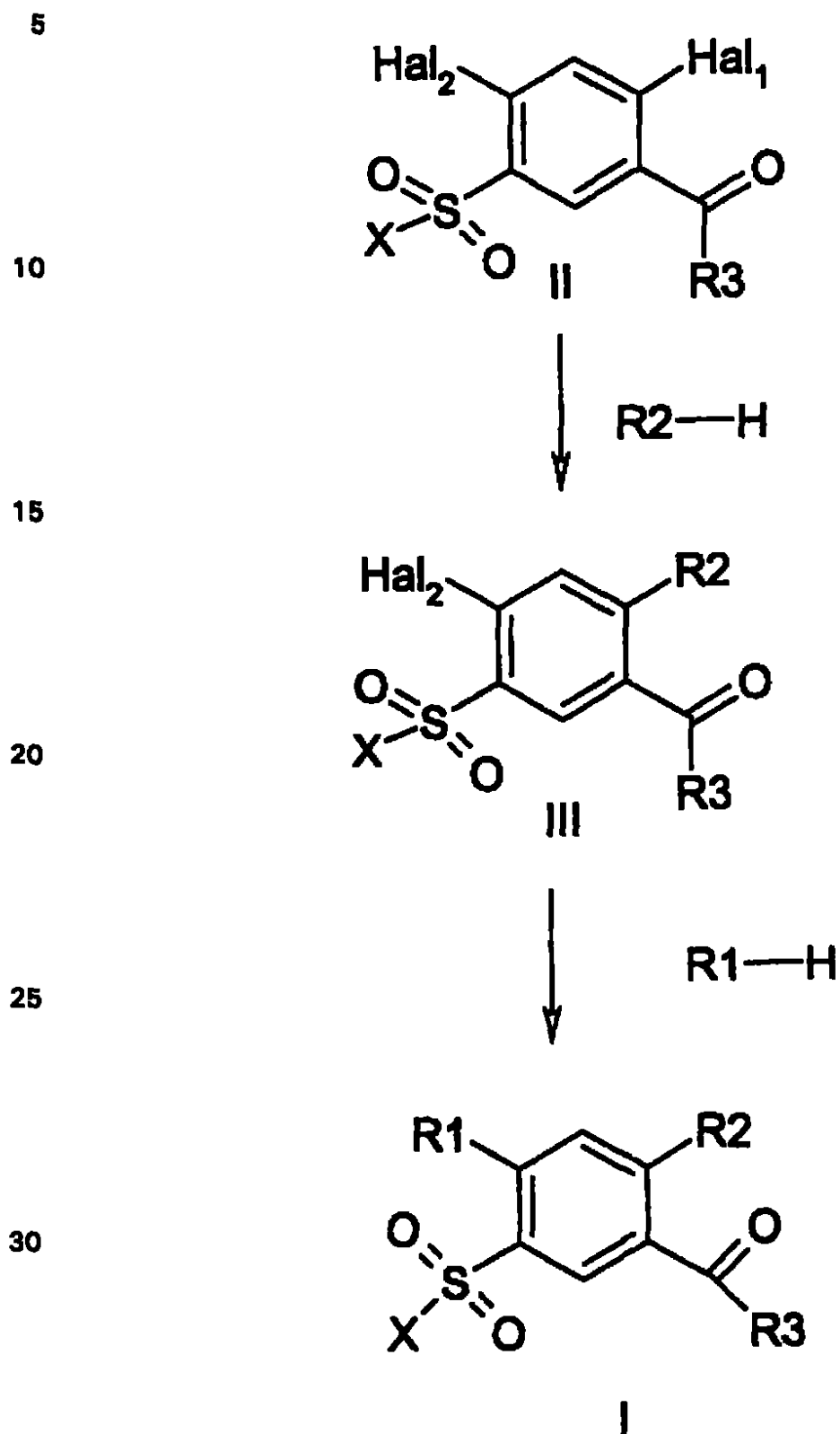
a)	Sustancia activa	100 mg
20	Almidón de maíz	<u>300 mg</u>
		400 mg
b)	Sustancia activa	140 mg
	Lactosa	180 mg
25	Almidón de maíz	<u>180 mg</u>
		500 mg

Ejemplo G

Se pueden preparar gotas de acuerdo con la siguiente receta (100 mg de sustancia activa en 1 ml = 20 gotas)

30	Sustancia activa	10 g
	Ester metílico de ácido benzoico	0,07 g
	Ester etílico de ácido benzoico	0,03 g
	Etanol al 96 %	5 ml
	Agua desmineralizada	hasta 100 ml

Es objeto del invento además un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el siguiente esquema de reacciones



- 13 -

Los Ejemplos seguidamente expuestos sirven para explicar el invento, pero sin limitar sin embargo a éste Los puntos de descomposición indicados no están corregidos y dependen en general de la velocidad de calentamiento

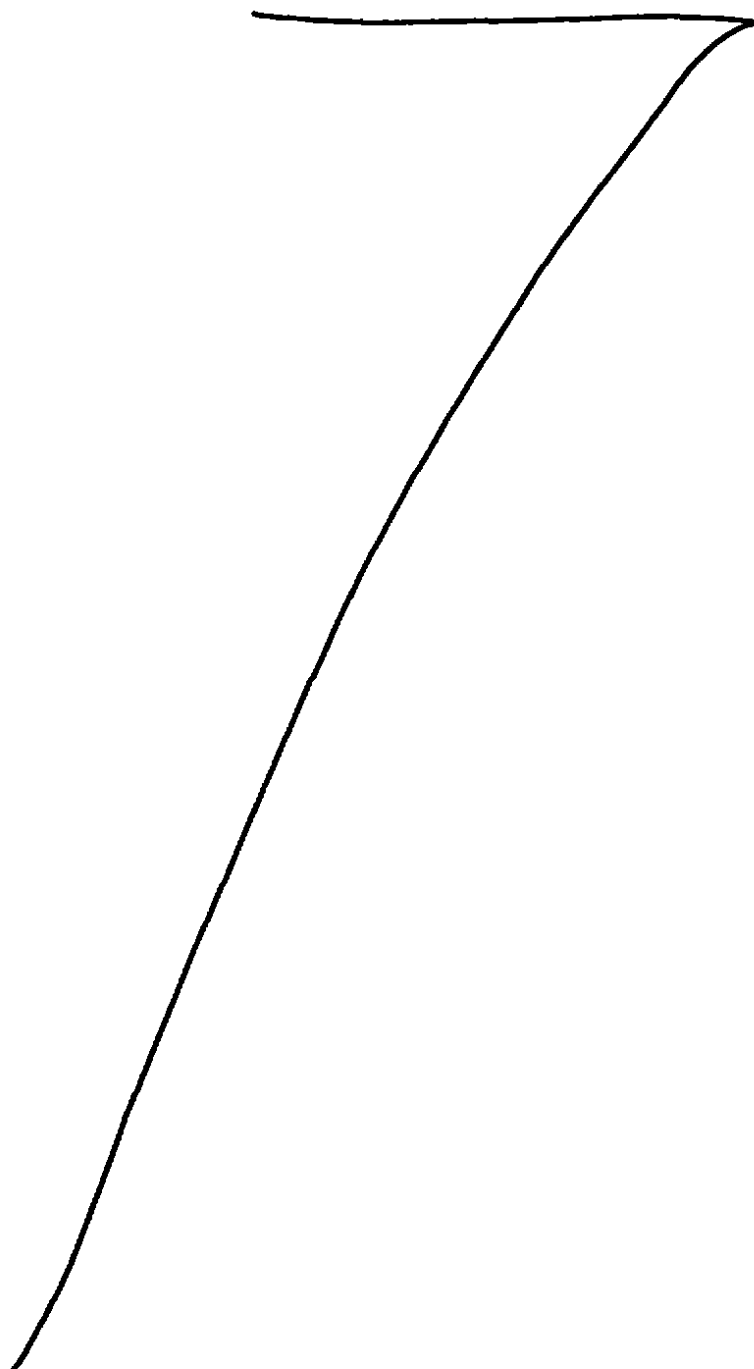
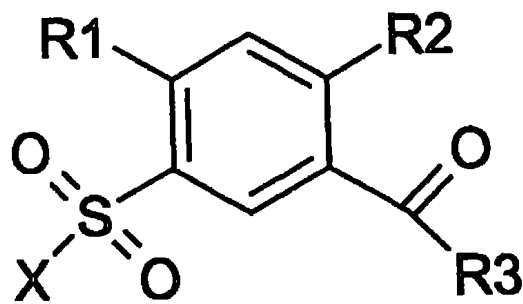


Tabla 1 Ejemplos



Fórmula I

Ej	R1	R2	R3	X	Fórmula empírica	Masa molar	MS (MH +)
1	NH-etil-pirrolidinilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	N(CH ₃)-fenilo	N(CH ₃)-fenilo	C32 H42 N6 O3 S	590,8	591,3
2	NH-propil-fenilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	N(CH ₃)-fenilo	N(CH ₃)-fenilo	C35 H41 N5 O3 S	611,8	612,4
3	NH-etil-fenilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	N(CH ₃)-fenilo	N(CH ₃)-fenilo	C34 H39 N6 O3 S	597,8	598,4
4	NH-pipendin-4-il-1-bencilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	N(CH ₃)-fenilo	N(CH ₃)-fenilo	C38 H46 N6 O3 S	666,9	667,4
5	NH-CH ₂ -pirid-2-ilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	N(CH ₃)-fenilo	N(CH ₃)-fenilo	C32 H36 N6 O3 S	584,7	585,3
6	NH-etil-morfolin-4-ilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	N(CH ₃)-fenilo	N(CH ₃)-fenilo	C32 H42 N6 O4 S	606,8	607,4

21

Ej	R1	R2	R3	X	Fórmula empírica	Masa molar	MS (MH+)
7	piperazin-1-il-4-fenilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	N(CH ₃) ₂ -fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	C36 H42 N6 O3 S	638,8	639,3
8	NH-4-t-butil-bencilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	N(CH ₃) ₂ -fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	C37 H46 N5 O3 S	639,9	640,3
9	piperidin-1-il-4-bencilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	N(CH ₃) ₂ -fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	C38 H46 N5 O3 S	651,9	652,3
10	piperidin-1-il-4-fenilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	N(CH ₃) ₂ -fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	C37 H43 N5 O3 S	637,8	638,3
11	piperazin-1-il-4-acetilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	N(CH ₃) ₂ -fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	C32 H40 N6 O4 S	604,8	605,4
12	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	piperazin-1-il-4-CH ₃	N(CH ₃) ₂ -fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	C32 H44 N6 O3 S	592,8	593,4
13	NH etil-fenilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	N(CH ₃) ₂ -fenilo	CH ₃	C28 H34 N4 O3 S	506,7	507,2
14	NH-piperidin-4-il-1-bencilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	N(CH ₃) ₂ -fenilo	CH ₃	C32 H41 N5 O3 S	575,8	576,3
15	NH etil fenilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	N(etilo) ₂	CH ₃ -fenilo	C31 H40 N4 O3 S	548,7	549,3
16	NH-piperidin-4-il-1 bencilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	N(etilo) ₂	CH ₃ -fenilo	C35 H47 N5 O3 S	617,9	618,4
17	NH etil N-pirrolidinilo	NH piperidin-4-il-1 bencilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	C39 H47 N5 O3 S	665,9	666,3
18	NH-etil-N pirrolidinilo	NH CH ₃ -pirid-2 ilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	C33 H38 N6 O3 S	598,8	599,3
19	NH etil N-pirrolidinilo	NH etil-fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	C35 H41 N5 O3 S	611,8	612,3
20	NH-etil-N pirrolidinilo	piperidin-1-il-4-fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	C38 H45 N5 O3 S	651,9	652,3
21	NH-etil N-pirrolidinilo	piperazin-1-il-4 fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	C37 H44 N6 O3 S	652,9	653,3
22	piperidin-1-il-4-bencilo	NH-etil-N pirrolidinilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	C39 H47 N5 O3 S	665,9	666,3
23	NH CH ₃ -pirid 2 ilo	NH etil-N-pirrolidinilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	C33 H38 N6 O3 S	598,8	599,3
24	NH-etil fenilo	NH-etil-N pirrolidinilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	C35 H41 N5 O3 S	611,8	612,3
25	piperidin-1-il-4-fenilo	NH etil-N pirrolidinilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	C38 H45 N5 O3 S	651,9	652,3
26	piperazin-1-il-4-fenilo	NH-etil-N pirrolidinilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	N(CH ₃) ₂ -fenilo	C37 H44 N6 O3 S	652,9	653,4

26

Ej	R1	R2	R3	X	Fórmula empírica	Masa molar	MS (MH +)
27	NH-pipendin-4-il 1-bencilo	piperazin-1 il-4-CH ₃	piperidin-1-ilo	CH ₃	C30 H43 N5 O3 S	553,8	554,3
28	piperazin-1 il 4 fenilo	piperazin-1 il-4-CH ₃	piperidin-1-ilo	CH ₃	C28 H39 N5 O3 S	525,7	526,3
29	NH-butil-fenilo	piperazin-1 il-4-CH ₃	piperidin-1-ilo	CH ₃	C28 H40 N4 O3 S	512,7	513,3
30	pipendin-1 il-4-bencilo	piperazin-1 il-4-CH ₃	pipendin-1 ilo	CH ₃	C30 H42 N4 O3 S	538,8	539,3
31	NH CH ₂ -pirid-2 ilo	piperazin-1 il-4-CH ₃	N(etilo) ₂	CH ₂ -fenilo	C29 H37 N5 O3 S	535,7	536,3
32	piperazin-1 il-4-fenilo	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	N(etilo) ₂	CH ₂ -fenilo	C34 H47 N5 O3 S	606,8	606,3
33	piperazin-1 il-4-fenilo	piperazin-1 il-4-CH ₃	NH-propil-OCH ₃	CH ₃	C27 H39 N5 O4 S	529,7	530,3
34	piperidin-1-il-4-fenilo	piperazin-1 il-4-CH ₃	NH-propil-OCH ₃	CH ₃	C28 H40 N4 O4 S	528,7	529,3
35	piperidin-1-il-4-bencilo	piperazin-1 il-4-CH ₃	NH propil-OCH ₃	CH ₃	C29 H42 N4 O4 S	542,7	543,3
36	NH pipendin-4-ilo	piperazin-4-il-2-ona	N(CH ₃)-fenilo	N(CH ₃)-fenilo	C30 H36 N6 O4 S	578,7	577,4
37	pipendin-1-il-4-fenilo	piperazin-1 il-4-CH ₃	pipendin-1 ilo	pipendin-1 ilo	C33 H47 N5 O3 S	593,8	594,3
38	NH-etil fenilo	piperazin-1 il-4 CH ₃	pipendin-1-ilo	piperidin-1 ilo	C30 H43 N5 O3 S	553,8	554,3
39	NH-piperidin-4-il 1-bencilo	piperazin-1 il-4-CH ₃	piperidin-1 ilo	piperidin-1 ilo	C34 H49 N5 O3 S	607,9	608,4
40	piperidin-1-il 4-fenilo	piperazin-1 il-4 CH ₃	NH-CH ₂ -tien-2 ilo	NH-CH ₂ -tien-2 ilo	C33 H39 N5 O3 S3	649,9	650,2
41	NH-butil-fenilo	piperazin-1 il-4-CH ₃	NH CH ₂ -tien-2 ilo	NH CH ₂ -tien-2 ilo	C32 H39 N5 O3 S3	637,9	638,2
42	piperidin-1 il-4-fenilo	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	N(etilo) ₂	bencilo	C35 H48 N4 O3 S	604,9	605,3
43	NH propil fenilo	piperazin-1 il-4-CH ₃	N(CH ₃)-fenilo	N(CH ₃)-fenilo	C35 H41 N5 O3 S	611,8	612,3
44	NH bencilo	piperazin-1 il-4-CH ₃	N(CH ₃)-fenilo	N(CH ₃)-fenilo	C33 H37 N5 O3 S	583,8	584,2
45	NH (p-CF ₃ O-bencilo)	piperazin-1 il-4-CH ₃	N(CH ₃)-fenilo	N(CH ₃)-fenilo	C34 H36 F3 N5 O4 S	667,7	668,2
46	1,2,5,6-tetrahidropiridin-1 il-4-fenilo	piperazin-1 il-4-CH ₃	NH propil-OCH ₃	CH ₃	C28 H38 N4 O4 S	526,7	527,3

23

Ej	R1	R2	R3	X	Fórmula empírica	Masa molar	MS (MH+)
47	1,2,5,8-tetrahidropiridin-1-il-4-fenilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	piperidin-1 ilo	CH ₃	C29 H38 N4 O3 S	522,7	523,3
48	1,2,5,8-tetrahidropiridin-1-il-4-fenilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	NH-CH ₃ -tien-2-ilo	NH-CH ₃ -tien-2-ilo	C33 H37 N5 O3 S3	647,9	648,1
49	pipendin-1 il-4-fenilo	piperazin-1 il-4-CH ₃	NH-C ₂ H ₅ -tien-2-ilo	NH C ₂ H ₅ -tien-2-ilo	C35 H43 N5 O3 S3	678,0	678,3
50	NH-fenétilo	piperazin-1 il-4-CH ₃	NH-C ₂ H ₅ -tien-2-ilo	NH-C ₂ H ₅ -tien-2 ilo	C32 H39 N5 O3 S3	637,9	638,2
51	NH-pipendin-4-il-1 bencilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	NH-C ₂ H ₅ -tien-2 ilo	NH C ₂ H ₅ -tien-2 ilo	C36 H46 N6 O3 S3	707,0	707,2
52	piperazin-1 il-4-fenilo	piperazin-1-il-4-CH ₃	NH-C ₂ H ₅ -tien-2 ilo	NH C ₂ H ₅ -tien-2-ilo	C34 H42 N6 O3 S3	678,9	679,2
53	pipendin-1-il-4-bencilo	NH etil-N pirrolidinilo	NH-pentilo	CH ₃	C31 H46 N4 O3 S	554,8	555,4
54	pipendin-1 il-4-fenilo	NH etil-N pirrolidinilo	NH pentilo	CH ₃	C30 H44 N4 O3 S	540,8	541,4
55	1,2,5,8 tetrahidropiridin-1 il-4 fenilo	NH etil-N pirrolidinilo	NH pentilo	CH ₃	C30 H42 N4 O3 S	538,8	539,3
56	pipendin-1 il-4-bencilo	piperazin-1 il-4-CH ₃	piperidin-1 ilo	CH ₃	C30 H42 N4 O3 S	538,8	539,3
57	pipendin-1 il-4-bencilo	NH-etil-N-pirrolidinilo	NH-propil-OCH ₃	CH ₃	C30 H44 N4 O4 S	558,8	557,4
58	pipendin-1 il-4-fenilo	NH-etil-N-pirrolidinilo	NH propil-OCH ₃	CH ₃	C29 H42 N4 O4 S	542,7	543,4
59	1,2,5,8-tetrahidropiridin-1 il-4-fenilo	NH-etil N pirrolidinilo	NH propil-OCH ₃	CH ₃	C29 H40 N4 O4 S	540,7	541,4
60	NH-pipendin-4 il-1 bencilo	NH etil-N-pirrolidinilo	NH-propil-OCH ₃	CH ₃	C30 H45 N5 O4 S	571,8	572,4
61	pipendin-1 il-4-fenilo	N(acetil)-etil-N-pirrolidinilo	NH propil-OCH ₃	CH ₃	C31 H44 N4 O5 S	584,8	585,3
62	pipendin-1 il-4-bencilo	N(metil)-etil N(CH ₃) ₂	NH propil-OCH ₃	CH ₃	C29 H44 N4 O4 S	544,8	545,3
63	pipendin-1 il-4-fenilo	N(metil)-etil-N(CH ₃) ₂	NH-propil-OCH ₃	CH ₃	C28 H42 N4 O4 S	530,7	531,4
64	1,2,5,8 tetrahidropiridin-1 il-4-fenilo	N(metil)-etil-N(CH ₃) ₂	NH propil-OCH ₃	CH ₃	C28 H40 N4 O4 S	528,7	529,3
65	NH pipendin-4-il 1 bencilo	N(metil)-etil N(CH ₃) ₂	NH propil-OCH ₃	CH ₃	C29 H45 N5 4 S	559,8	560,4
66	piperidin-1 il-4 fenilo	N(metil)-etil-N(CH ₃) ₂	pipendin-1 ilo	CH ₃	C29 H42 N4 O3 S	528,7	527,4

48

E _i	R1	R2	R3	X	Fórmula empírica	Masa molar	MS (MH ⁺)
67	pipendin-1 il-4-bencilo	N(metil)-etil-N(CH ₃) ₂	pipendin-1-ilo	CH ₂	C30 H44 N4 O3 S	540,8	541,4
68	pipendin-1 il-4 bencilo	NH etil-N pirrolidinilo	pipendin-1 ilo	CH ₂	C31 H44 N4 O3 S	552,8	553,4
69	NH pipendin-4-il-1 bencilo	NH-etil N pirrolidinilo	piperidin-1 ilo	CH ₂	C31 H45 N5 O3 S	567,8	568,4
70	pipendin-1-il-4-fenilo	NH etil-N-pirrolidinilo	N(etilo) ₂	bencilo	C35 H48 N4 O3 S	602,8	603,4
71	pipendin-1 il-4-fenilo	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	N(etilo) ₂	bencil 3-OCH ₃	C36 H50 N4 O4 S	634,9	635,4
72	pipendin-1-il-4-fenilo	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	N(etilo) ₂	bencilo	C36 H50 N4 O3 S	618,9	619,4
73	pipendin-1-il-4-(p-F fenilo)	NH-etil-N-pirrolidinilo	NH pentilo	bencilo	C36 H 47 F N4 O3 S	634,9	635,2
74	pipendin-1 il-4-(p-OCH ₃ -fenilo)	NH-etil-N-pirrolidinilo	NH pentilo	bencilo	C37 H50 N4 O4 S	646,9	647,2
75	pipendin-1-il-4-(p-CH ₃ -fenilo)	NH etil-N pirrolidinilo	NH pentilo	bencilo	C37 H50 N4 O3 S	630,9	631,2
76	pipendin-1 il-4-(p-F-fenilo)	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	NH pentilo	bencilo	C36 H48 F N4 O3 S	636,9	637,2
77	pipendin-1 il-4-(p-OCH ₃ -fenilo)	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	NH pentilo	bencilo	C37 H52 N4 O4 S	648,9	649,3
78	pipendin-1 il-4-(p-CH ₃ -fenilo)	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	NH pentilo	bencilo	C37 H52 N4 O3 S	632,9	633,3
79	pipendin-1-il-4-hidroxi	NH etil-pirrolidinilo	NH pentilo	bencilo	C30 H44 N4 O4 S	556,8	557,4
80	pipendin-1-il-4-fenoxi	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	NH pentilo	bencilo	C35 H48 N4 O4 S	620,8	621,4
81	pipendin-1 il-4-fenoxi	NH etil-N-pirrolidinilo	NH pentilo	bencilo	C36 H48 N4 O4 S	632,9	633,4
82	pipendin-1 il-4-fenilo	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	N(etilo) ₂	2,4-F ₂ -bencilo	C35 H46 F2 N4 O3 S	640,8	641,4
83	pipendin-1 il-4-fenilo	NH etil-N pirrolidinilo	N(etilo) ₂	4-CH ₃ -bencilo	C36 H48 N4 O3 S	618,9	617,4
84	pipendin-1 il-4-fenilo	NH etil-N pirrolidinilo	N(etilo) ₂	3-OCH ₃ -bencilo	C36 H48 N4 O4 S	632,9	633,4
85	pipendin-1 il-4-fenilo	N(etil)-etil-N pirrolidinilo	N(etilo) ₂	3-OCH ₃ -bencilo	C38 H52 N4 O4 S	660,9	661,5
86	pipendin-1 il-4-bencilo	N(etil)-etil-N pirrolidinilo	N(etilo) ₂	3-OCH ₃ -bencilo	C39 H54 N4 O4 S	675,0	675,5

86

Ej	R1	R2	R3	X	Fórmula empírica	Masa molar	MS (MH+)
87	pipendin-1 il-4-fenilo	NH-propil-N (2-oxo-pirrolidinilo)	N(etilo) ₂	bencilo	C36 H46 N4 O4 S	630,9	631,4
88	pipendin-1-il-4-fenilo	NH-(1-metil-butil)-N(etilo) ₂	N(etilo) ₂	bencilo	C38 H54 N4 O3 S	646,9	647,6
89	pipendin-1 il-4-fenilo	NH-propil-pirrolidinilo	N(etilo) ₂	bencilo	C36 H48 N4 O3 S	616,8	617,4
90	pipendin-1-il-4-fenilo	NH-etil-N-pirrolidinilo	NH(etilo)	bencilo	C33 H42 N4 O3 S	574,8	576,3
91	piperidin-1 il-4-fenilo	NH-etil-N-pirrolidinilo	N(etilo) ₂	3-(OCF ₃)-bencilo	C36 H45 F3 N4 O4 S	686,8	687,2
92	pipendin-1-il-4-fenilo	NH-etil-N-pirrolidinilo	N(etilo) ₂	2,4-di-F bencilo	C35 H44 F2 N4 O3 S	638,8	639,4
93	pipendin-1 il-4-fenilo	NH-etil-N-pirrolidinilo	NH ₂	bencilo	C31 H38 N4 O3 S	546,7	547,3
94	piperidin-1 il-4-fenilo	NH-etil-N-pirrolidinilo	NH-butilo	bencilo	C35 H46 N4 O3 S	602,8	603,3
95	piperidin-1-il-4-fenilo	NH-etil-N-pirrolidinilo	NH-hexilo	bencilo	C37 H50 N4 O3 S	630,9	631,3
96	pipendin-1-il-4-fenilo	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	N(etilo) ₂	3,5 (OMe) ₂ bencilo	C37 H54 N4 O5 S	666,2	667,
97	pipendin-1-il-4-fenilo	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	N(etilo) ₂	butilo	C32 H50 N4 O3 S	570,8	571,3
98	pipendin-1-il-4-fenilo	N(etil)-etil-N-pirrolidinilo	NH-butilo	bencilo	C37 H50 N4 O3 S	630,9	631,3
99	pipendin-1 il-4-fenilo	N(etil)-etil-N-pirrolidinilo	NH-hexilo	bencilo	C39 H54 N4 O3 S	658,9	659,4
100	pipendin-1 il-4-fenilo	N(etil)-etil-N-pirrolidinilo	NH-etilo	bencilo	C35 H46 N4 O3 S	602,8	603,2
101	pipendin-1 il-4-fenilo	N(etil)-etil-N-pirrolidinilo	piperidin-1 il-4-fenilo	bencilo	C44 H56 N4 O3 S	718	719,3
102	NH-propil-fenilo	NH-etil-N-pirrolidinilo	NH-pentilo	metilo	C28 H42 N4 O3 S	514,7	515,3
103	NH-butil-fenilo	NH-etil-N-pirrolidinilo	NH-pentilo	metilo	C29 H44 N4 O3 S	528,8	529,3
104	NH-1-etil-2,2 (fenilo) ₂	NH-etil-N-pirrolidinilo	NH-pentilo	metilo	C33 H44 N4 O3 S	576,8	577,3
105	NH-(p-t-butil-bencilo)	NH-etil-N-pirrolidinilo	NH-pentilo	metilo	C30 H46 N4 O3 S	542,8	543,4
106	piperidin-1 il-4-fenilo	NH-etil-N-pirrolidinilo	NH-etilo	metilo	C27 H38 N4 O3 S	498,7	499,3

1/5

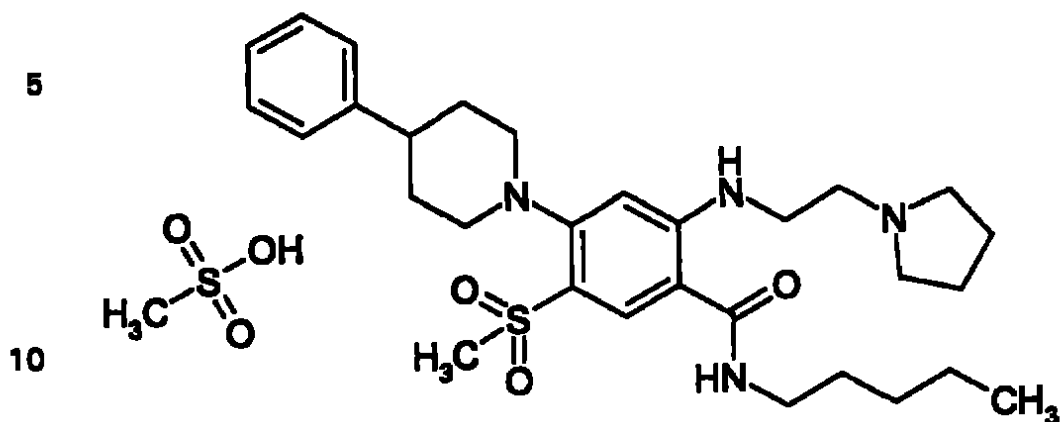
Ej	R1	R2	R3	X	Fórmula empírica	Masa molar	MS (MH +)
107	pipendin-1 il-4-fenilo	N(etil)-etil N(CH ₃) ₂	NH pentil-5-hidroxi	bencilo	C36 H50 N4 O4 S	634,9	635,3
108	piperidin-1-il-4-fenilo	N(CH ₃)-etil-NHCH ₃	NH pentilo	bencilo	C34 H46 N4 O3 S	590,8	591,3
109	pipendin-1 il-4-fenilo	N(CH ₃)-etil-N(CH ₃) ₂	NH-pentilo	bencilo	C35 H48 N4 O3 S	604,9	605,3
110	pipendin-1-il-4-fenilo	N(CH ₃)-etil NHCH ₃	NH pentil-5-OH	bencilo	C34 H46 N4 O4 S	606,8	607,3
111	pipendin-1-il-4-fenilo	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	N(etilo) ₂	bencil-3-OCF ₃	C36 H47 F3 N4 O4 S	688,9	689,2
112	pipendin-1 il-4-fenilo	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	N(etilo) ₂	-CH ₂ -pind-3 ilo	C34 H47 N5 O3 S	605,8	606,3
113	piperidin-1 il-4 fenilo	N(etil)-etil N(CH ₃) ₂	N(etilo) ₂	bencil-4-CF ₃	C36 H47 F3 N4 O3 S	672,9	673,3
114	NH-butil-fenilo	NH-etil-N-pirrolidinilo	NH etilo	metilo	C28 H38 N4 O3 S	486,7	487,3
115	pipendin-1 il-4-bencilo	NH-etil-N-pirrolidinilo	NH etilo	metilo	C28 H40 N4 O3 S	512,7	513,3
116	piperidin-1 il-4-fenilo	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	N(etilo) ₂	bencil-4-ciano	C36 H47 N5 O3 S	629,9	630,3
117	NH 1 etil-2,2-(fenilo) ₂	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	N(etilo) ₂	bencil-4-CF ₃	C39 H47 F3 N4 O3 S	708,9	709,0
118	NH butil-fenilo	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	N(etilo) ₂	bencil-4-ciano	C35 H47 N5 O3 S	617,9	618,3
119	NH-butil-fenilo	N(metil)-etil-N-pirrolidinilo	NH pentilo	metilo	C30 H48 N4 O3 S	542,8	543,3
120	pipendin-1 il-4-fenilo	N(metil)-etil-NH etilo	NH pentilo	bencilo	C35 H48 N4 O3 S	604,9	605,3
121	1,2,3,4 tetrahidro-isoquinolin-2 ilo	N(metil)-etil-N pirrolidinilo	NH pentilo	metilo	C29 H42 N4 O3 S	526,7	527,3
122	1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2 ilo	NH-etil-N pirrolidinilo	N(etilo) ₂	bencil-3-OCH ₃	C34 H44 N4 O4 S	604,8	605,3
123	piperidin-1 il-4-bencilo	N(etil) etil N(CH ₃) ₂	N(etilo) ₂	bencil-4-CH ₃	C37 H52 N4 O3 S	632,9	633,4
124	1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2 ilo	N(etil)-etil N(CH ₃) ₂	N(etilo) ₂	bencil-4-CH ₃	C34 H48 N4 O3 S	590,8	591,5
125	1,2,3,4 tetrahidro-isoquinolin-2 ilo	NH etil-N pirrolidinilo	NH propil OCH ₃	metilo	C27 H38 N4 O4 S	514,7	515,3
126	1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-ilo	N(etil)-etil N pirrolidinilo	N(etilo) ₂	bencil 3-OCH ₃	C36 H48 N4 O4 S	632,9	633,6

46

20

Ej	R1	R2	R3	X	Fórmula empírica	Masa molar	MS (MH+)
127	NH 1 etil-2,2 (fenilo) ₂	NH-etil-N pirrolidinilo	NH-propil-OCH ₃	metilo	C32 H48 N4 O4 S	578,8	579,3
128	piperidin-1 il-4-fenilo	NH etil-N pirrolidinilo	NH butilo	bencil-4-CH ₃	C36 H48 N4 O3 S	616,9	617,6
129	piperidin-1 il-4-fenilo	N(butil)-etil-N pirrolidinilo	NH-pentilo	metilo	C34 H52 N4 O3 S	596,9	597,3
130	piperidin-1-il-4-fenilo	N(butil)-etil-N-pirrolidinilo	N(etilo) ₂	metilo	C33 H50 N4 O3 S	582,9	583,2
131	piperidin-1 il-4-fenilo	NH propil-N-pirrolidinilo	N(butilo) ₂	metilo	C34 H52 N4 O3 S	596,9	597,2
132	piperidin-1-il-4-fenilo	N(etil)-etil-N pirrolidinilo	N(butilo) ₂	metilo	C35 H54 N4 O3 S	610,9	611,2
133	piperidin-1 il-4-fenilo	NH-etil-N piperidinilo	NH pentilo	metilo	C31 H46 N4 O3 S	554,8	555,3
134	piperidin-1 il-4-fenil-4-NH ₂	NH-etil-N pirrolidinilo	NH pentilo	metilo	C30 H45 N5 O3 S	555,8	556,3
135	piperidin-1 il-4-fenilo	NH-etil-N-pirrolidinilo	NH butilo	bencil 3,5-(OCH ₃) ₂	C37 H50 N4 O5 S	662,9	663,6
136	piperidin-1-il-4-(4-NH ₂ -fenilo)	N(butil)-etil-N-pirrolidinilo	N(etilo) ₂	metilo	C33 H51 N5 O3 S	597,9	598,5
137	piperidin-1-il-4-(4-NH ₂ -fenilo)	N(etil)-etil-N pirrolidinilo	NH-butilo	metilo	C31 H47 N5 O3 S	569,8	570,4
138	piperidin-1 il-4-fenilo	NH etil-N pirrolidinilo	NH-hexilo	metilo	C31 H46 N4 O3 S	554,8	555,4
139	piperidin-1 il-4-fenilo	NH etil N pirrolidinilo	NH-pentilo	bencil-3 NH ₂	C36 H49 N5 O3 S	631,9	632,4
140	piperidin-1 il-4-fenilo	N(etil)-etil-N(CH ₃) ₂	NH-pentil NH ₂	bencilo	C36 H51 N5 O3 S	633,9	634,4

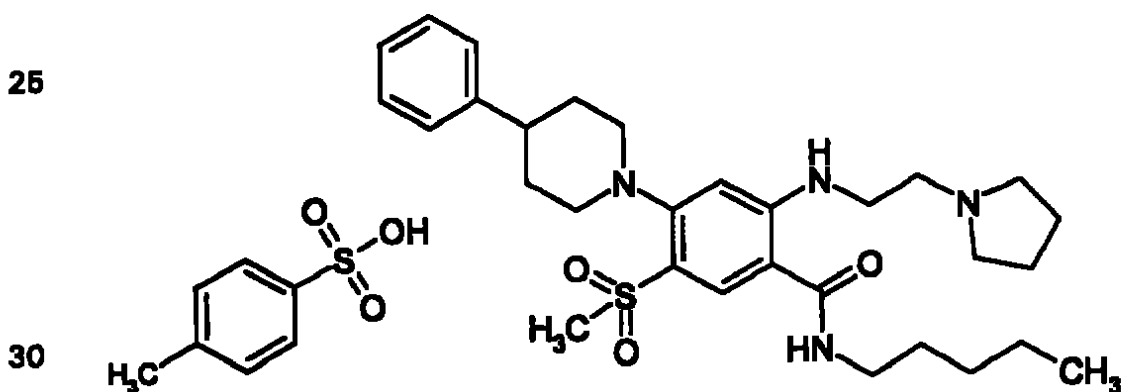
21

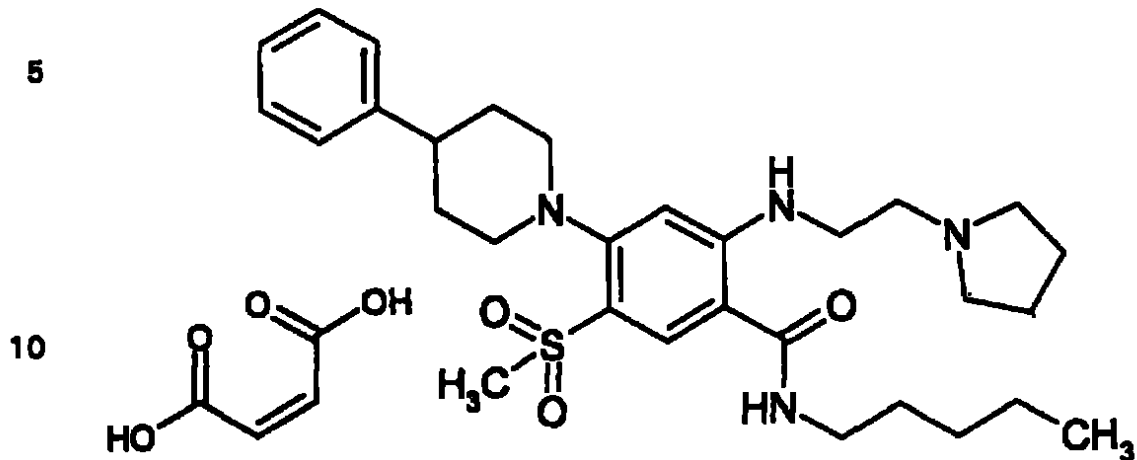
Ejemplo 141 Metanosulfonato del Ejemplo 54**2-[NH-etil-N-pirrolidinil]-NH-pentil-5-metilsulfonil-4-(4-fenil-piperidin-1-il)benzamida**

20,0 g de la base libre procedente del Ejemplo 54 se disuelven en isopropanol caliente y se mezclan con 5,1 ml de ácido metanosulfónico. Después de haber

15 enfriado la solución hasta la temperatura ambiente, la suspensión resultante se agita durante una hora más a una temperatura comprendida entre 0°C y 5°C y luego se obtiene el producto mediante filtración. El producto bruto se recristaliza en 200 ml de isopropanol y se seca en vacío a 50°C. Se obtienen 21,0 g de la sal con un punto de fusión de 205°C a 208°C.

20

Ejemplo 142 Toluenosulfonato del Ejemplo 54**2-[NH-etil-N-pirrolidinil]-NH-pentil-5-metilsulfonil-4-(4-fenil-piperidin-1-il)benzamida**

Ejemplo 143 Maleato del Ejemplo 54**2-(NH-etil-N-pirrolidinil)-NH-pentil-5-metilsulfonil-4-(4-fenil-piperidin-1-il)benzamida**

15 Los compuestos de la fórmula I se distinguen por favorables efectos sobre el metabolismo de las grasas, especialmente son apropiados como agentes hipolipidémicos. Los compuestos se pueden emplear a solas o en combinación con otros agentes hipolipidémicos. Tales otros agentes hipolipidémicos (reductores del nivel de lípidos) se mencionan p.ej. en la obra Rote Liste (Lista Roja) capítulo 58. Los compuestos se

20 adecuan para la profilaxis así como especialmente para el tratamiento de la hiperlipidemia.

La arterioesclerosis es una enfermedad compleja del sistema del metabolismo y de la circulación. Un nivel acrecentado de colesterol-LDL en plasma es uno de los parámetros principales de riesgo de esta enfermedad. En los seres humanos, el

25 colesterol-LDL es eliminado desde la circulación sanguínea en su parte predominante a través del receptor de LDL en el hígado. Una disminución del colesterol-LDL en plasma disminuye el riesgo de la arterioesclerosis y por consiguiente también la mortalidad global. Los compuestos conformes al invento se adecuan por consiguiente también para la profilaxis y para el tratamiento de enfermedades arterioescleróticas.

30 La actividad de los compuestos se ensayó de la siguiente manera:

1) Determinación *in vitro* de la inducción del receptor de LDL mediante el análisis de la luciferasa

La inducción del receptor de LDL se determina mediante el ensayo de la luciferasa de la siguiente manera. Para ello, un fragmento de ADN regulador (de 4kb) del gen del receptor de LDL humano, que contiene la región completa de promotor, se acopla al gen reportero de la luciferasa procedente de una luciérnaga y se transfecta establemente en una línea celular Hep-G2. Células de esta línea en MEM (medio esencial mínimo) se sembraron sobre placas de 96 pocillos revestidas con colágeno. Después de 24 horas en cultivo, se añadieron las sustancias en ensayo, disueltas en DMSO, en concentraciones finales de 10 nM a 10 μ M (concentración final de DMSO = 2 %). Las sustancias se incubaron durante 12-18 horas por la noche (en cada caso 4 pocillos/concentración), después de ello se añadió D-luciferina como sustrato para la luciferasa y se midió la luminiscencia. La luminiscencia medida, puesta en relación porcentual con el testigo (testigo = 100 %) que solamente había sido incubado con DMSO, proporciona la medida para la inducción relativa del receptor de LDL (Tabla 2).

Otros detalles adicionales del método se describen en Current Protocols in Molecular Biology, F M Ausubel, R Brent, R E Kingston, D D Moore, J G Seidman, J A Smith y Kevin Struhl coordinadores de edición, J Wiley and Sons Inc, EE UU

Tabla 2 Ejemplo seleccionado de la inducción del receptor de LDL en % con respecto al testigo

Ejemplo	Inducción del receptor de LDL (en % con respecto al testigo), la respectiva concentración del compuesto de ensayo se da en μ M entre paréntesis ()
2	225 % (1,5 μ M)
3	276 % (1,5 μ M)
4	190 % (0,15 μ M)
9	170 % (0,15 μ M)
14	176 % (1,5 μ M)
22	224 % (0,15 μ M)
25	346 % (1,5 μ M), 152 % (0,05 μ M)

- 25 -

Ejemplo	Inducción del receptor de LDL (en % con respecto al testigo), la respectiva concentración del compuesto de ensayo se da en μM entre paréntesis ()
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 μM)
105	236 % (0,05 μM)
107	288 % (0,05 μM)
113	217 % (0,05 μM)
116	235 % (0,05 μM)
141	280 % (0,15 μM)
142	281 % (0,15 μM)
143	308 % (0,15 μM)

2) Determinación in vivo de la disminución de colesterol-LDL en hámsteres
Efecto hipocolesterolémico de los inductores de receptores en hámsteres
hiperlipémicos

En este experimento con animales se investigó el efecto de los inductores del receptor de LDL después de la aplicación de un bolo a hámsteres alimentados con grasas

Como animales experimentales se utilizaron hámsteres sirios machos (de Charles River) con un peso corporal promedio de 100 - 120 g al comienzo de la adaptación. Los animales se clasificaron con ayuda del peso corporal en grupos (n=6). Por alimentación con una dieta enriquecida con 15 % de mantequilla y 3 % de colesterol se indujo una fuerte hiperlipidemia. Después de alimentación previa durante 2 semanas comenzó el tratamiento. Las sustancias de ensayo se aplicaron 1 vez por día a lo largo de un período de tiempo de 10 días con una sonda gastroesofágica. Después de 10 días se analizó el nivel de lípidos en plasma.

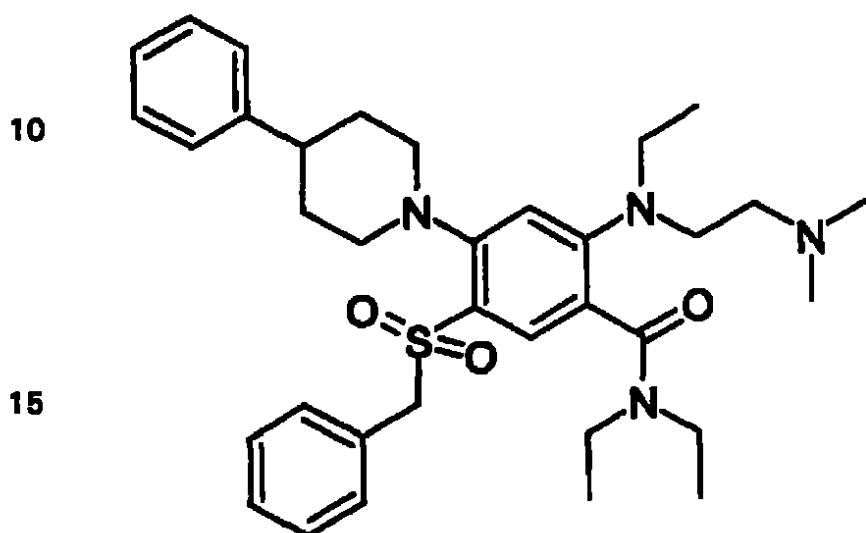
La Tabla 3 muestra las modificaciones relativas del nivel de lípidos en comparación con el de animales testigos tratados con placebo, en %

Tabla 3

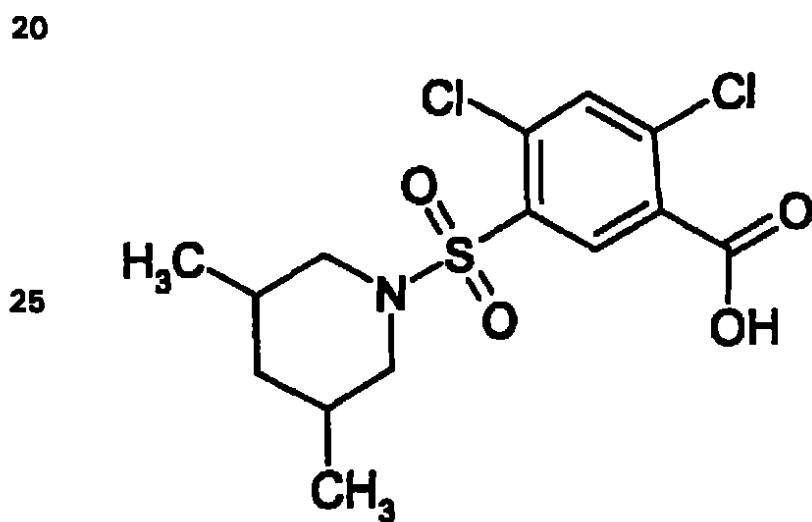
Modificación porcentual relativa del nivel de lípidos en plasma en hámsteres hiperlipémicos después de un tratamiento por vía oral durante diez días [%]				
Grupo	Tratamiento (Ej. n°/dosis)	Colesterol total	Colesterol-LDL	Triglicéridos
1	Testigo I	-	-	-
2	37 20 mg/kg p.o.	-21	-31	-46
3	53 10 mg/kg p.o.	-7	-52	+21
4	53 20 mg/kg p.o.	-16	-57	-11
5	53 40 mg/kg p.o.	-17	-58	-23

A partir de la manifiesta disminución del colesterol total, del colesterol-LDL y de los triglicéridos puede comprobarse el buen efecto hipolipidémico que presentan los compuestos conformes al invento

Se llevó a cabo un experimento comparativo mediante el análisis de la luciferasa que antes se ha descrito con el ácido 2,4-dicloro-5-(3,5-dimetil-pipendino-sulfamoil)-benzoico y el compuesto del Ejemplo 42



Ejemplo 42



Ácido 2,4-dicloro-5-(3,5-dimetil-pipendino-sulfamoil)-benzoico

Análisis de la luciferasa
Inducción del receptor de LDL en % con respecto al testigo

Sustancia	4 μ M	1,5 μ M	0,15 μ M	0,05 μ M
Ejemplo 42	278	250	219	204
Ácido 2,4-dicloro-5-(3,5-dimetil-piperidino-sulfamoyl)-benzoico	100	90	90	94

Los compuestos de la fórmula I conformes al invento muestran por consiguiente un efecto claramente mejorado con respecto al del ácido 2,4-dicloro-5-(3,5-dimetil-piperidino-sulfamoyl)-benzoico

Para ofrecer una explicación más detallada de la preparación se describe a
5 continuación con precisión un Ejemplo (n° 42)

Ejemplo de realización
2-[(2-Dimetilamino-etil)-etil-amina]-N,N-di-*et*il-5-fenilmetanosulfonil-4-(4-fenil-piperidin-1-il)-benzamida (Tabla 1, Ejemplo 42)

10

1 Preparación del ácido 3-clorosulfonil-4-cloro-6-fluoro-benzoico

20 g (0,115 mol) de ácido 4-cloro-2-fluoro-benzoico se incorporan a 20°C en porciones con agitación en 100 ml de ácido clorosulfónico. La mezcla de reacción se calienta a 120°C durante 5 horas con agitación. Para el tratamiento, la mezcla de
15 reacción enfriada se incorpora gota a gota mediando enérgica agitación en 5 l de una mezcla de hielo y agua. El precipitado formado se filtra con succión, se lava con agua y a continuación se seca durante 1 hora a 50°C en una estufa de desecación en vacío.

Se obtienen 61,5 g de ácido 3-clorosulfonil-4-cloro-6-fluoro-benzoico, en
20 forma de cristales incoloros con el punto de fusión de 135°C

2 Preparación de la bis-sal de sodio de ácido 5-carboxi-2-cloro-4-fluoro-benzosulfínico

71 g (0,563 mol, 2,5 equivalentes) de sulfito de sodio se disuelven en 200 ml de agua y mediando enfriamiento por hielo se mezclan con 61,5 g del compuesto de la prescripción 1 (= ácido 3-clorosulfonil-4-cloro-6-fluoro-benzoico) Mediante adición de una solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio, el valor del pH de la solución se ajusta a pH 9 y se agita durante 6 horas a 20°C A continuación, se acidifica a pH 1 mediante ácido clorhídrico acuoso concentrado, precipitando el ácido sulfínico resultante Después de haber separado por filtración el ácido sulfínico, el producto de reacción se disuelve en 600 ml de agua y el valor del pH de la solución se ajusta a pH 10 por adición de NaOH acuoso concentrado Después de filtración a través de carbón activo y de eliminación del disolvente en vacío, el residuo oleoso se lleva a cristalización por adición de 100 ml de acetona Se obtienen 59,2 g de cristales incoloros (93 % del rendimiento teórico), que se hacen reaccionar ulteriormente de modo directo

3 Preparación del éster bencílico de ácido 4-cloro-2-fluoro-5-fenilmetanosulfonil-benzoico

28,3 g (0,1 mol) del compuesto preparado en la prescripción 2 se suspenden en 250 ml de N-metil-2-pirrolidona y se mezclan consecutivamente con 41 g (0,24 mol) de bromuro de bencilo y 4,6 g (0,3 mol) de carbonato de potasio La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 8 horas Para el tratamiento, la mezcla de reacción, después de haberla enfriado a la temperatura ambiente, se vierte sobre 1,5 litros de una mezcla de hielo y agua, precipitando el producto de reacción, después de un período de tiempo de 20 minutos, en forma de un material sólido incoloro, que es separado por filtración

Se obtienen 38,9 g (93 % del rendimiento teórico) del éster bencílico de ácido 4-cloro-2-fluoro-5-fenilmetanosulfonil-benzoico, el compuesto se hace reaccionar directamente, sin etapas de purificación adicionales según la prescripción 4

4 Preparación del ácido 4-cloro-2-fluoro-5-fenilmetanosulfonil-benzoico

1,26 g (1,2 equivalentes) de escamas de NaOH se disuelven en 40 ml de agua y se mezclan con 11 g (28,3 mmol) del éster bencílico de ácido 4-cloro-2-fluoro-5-fenilmetanosulfonil-benzoico, disueltos en 40 ml de tetrahidrofurano La solución de

reacción se mantiene a 20°C durante 3 horas con agitación

A continuación, para realizar el tratamiento, se vierte sobre 1 l de una mezcla de hielo y agua y se ajusta a pH 1,2 mediante adición de ácido clorhídrico acuoso concentrado. El producto de reacción precipita después de algún tiempo en forma de
5 cristales incoloros. Se obtienen 8,4 g (97,7 % del rendimiento teórico) con un punto de fusión de 180 a 184°C

5 Preparación de la 4-cloro-N,N-diethyl-2-fluoro-fenilmetanosulfonil-benzamida

6,6 g (20 mmol) del ácido carboxílico procedente del Ejemplo 4, se suspenden
10 en 50 ml de cloruro de tionilo y se calientan a reflujo durante 1 hora con agitación. A continuación, se concentra bajo presión reducida en un evaporador rotatorio, el residuo oleoso se disuelve en 100 ml de diclorometano absoluto y se mezcla a -10°C gota a gota con 3,1 g (2,1 equivalentes) de dietilamina. Después de haberse
15 terminado la adición, se sigue agitando todavía durante 1 hora a 20°C. La mezcla de reacción se lava a continuación múltiples veces de manera consecutiva con una solución acuosa saturada de un hidrógeno-carbonato y con agua, se seca mediante sulfato de sodio y el disolvente se elimina en vacío en un evaporador rotatorio. El
20 producto bruto obtenido de esta manera se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (tamaño de granos 40-63 µm, entidad Merck Darmstadt) con una mezcla de n-heptano y acetato de etilo 1:1 como fase móvil ($R_F = 0,52$)

Después de haber eliminado la fase móvil en un evaporador rotatorio bajo presión reducida, se obtienen 7,7 g de la 4-cloro-N,N-diethyl-2-fluoro-5-fenilmetanosulfonil-benzamida (rendimiento cuantitativo)

25 6 Preparación de la 4-cloro-2-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-N,N-diethyl-5-fenilmetanosulfonil-benzamida

5,7 g (15 mmol) de la 4-cloro-N,N-diethyl-2-fluoro-5-fenilmetanosulfonil-benzamida se disuelven en 50 ml de etanol y, después de haber añadido 2,6 g (22,5 mmol, 1,5 equivalentes) de N,N-dimetil-etilendiamina, se calientan a reflujo durante
30 18 horas. A continuación se elimina el disolvente bajo presión reducida, el residuo se recoge con 100 ml de diclorometano y se lava con una solución acuosa saturada de un hidrógeno-carbonato, seguido por extracción múltiples veces, cada vez con 30 ml de agua. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina en vacío en un evaporador rotatorio

Se obtienen 7,3 g de un aceite de color amarillo claro, que se hace reaccionar directamente para formar el producto final de la sucesión de reacciones (véase la prescripción 7)

**5 7 Preparación de la 2-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-N,N-di-
5-fenilmetanosulfonil-4-(4-fenil-piperidín-1-il)-benzamida (Ejemplo 42)**

3,5 g (7,3 mmol) de la 4-cloro-2-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-N N-di-
5-fenilmetanosulfonil-benzamida procedente de la descripción 6 del experimento, se
mezclan con 5,9 g de 4-fenil-piperidina (5 equivalentes), preparada mediante
10 hidrogenación de 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina comercial, y se agitan a 150°C
durante 5 horas. A continuación, se disuelve en 150 ml de diclorometano y se extrae
por agitación con una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio así
como con agua. Después de haber secado la fase orgánica sobre sulfato de sodio,
el disolvente se elimina bajo presión reducida en un evaporador rotatorio. Para la
15 purificación del producto bruto, se cromatografía mediante utilización de una mezcla
de acetato de etilo y metanol, relación de mezcla 2/1, en gel de sílice (tamaño de
granos 40-63 µm, entidad Merck Darmstadt) como fase estacionaria.

Se obtienen 4,5 g de la 2-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-N,N-di-
5-fenilmetanosulfonil-4-(4-fenil-piperidín-1-il)-benzamida aceite de color amarillo claro

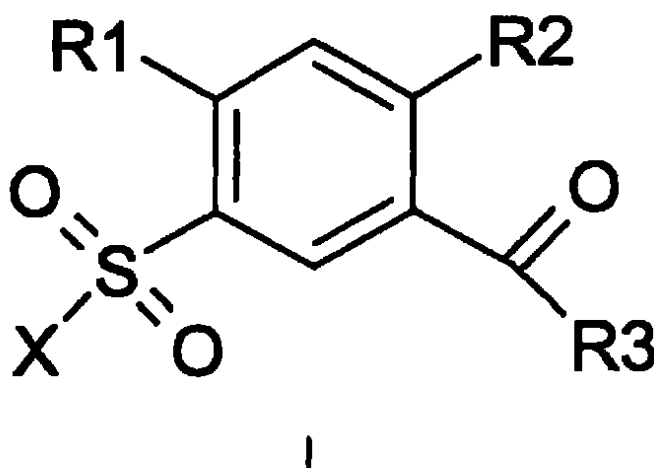
20 MS C₃₅ H₄₈ N₄ O₃ S (604,9), espectro de masas 605,3 (M + H⁺)

REIVINDICACIONES

1 - Compuestos de la fórmula I

5

10



15 en la que significan

X, R1, R2, R3 independientemente unos de otros, NR6R7, (CH₂)_n-piridilo (CH₂)_n-fenilo, pudiendo ser n = 0 - 6 y pudiendo el radical fenilo estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, CF₃, NH₂, CN, OCF₃,

O-alquilo (C₁-C₆), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) COO-alquilo (C₁-C₆), COO-cicloalquilo (C₃-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON-[alquilo (C₁-C₆)]₂,

alquilo (C₁-C₆), pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piperazin-2-onilo, morfolinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, pudiendo los anillos estar sustituidos en cada caso con fenilo,

25 alquil (C₁-C₆)-fenilo, -OH, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-OH, O-fenilo, S-fenilo, (CO)-alquilo (C₁-C₆), (CO)-fenilo, estando el sustituyente fenilo sin sustituir o sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), S-alquilo (C₁-C₆), SO-alquilo (C₁-C₆), SO₂-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), COO-cicloalquilo (C₃-C₆)

30 CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON-[alquilo (C₁-C₆)]₂,

CONH-cicloalquilo (C₃-C₆), NH₂, NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-fenilo,

R6 y R7 independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₆),

alquil (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆),

CO-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-NH-C(O)-alquilo (C₁-C₆),

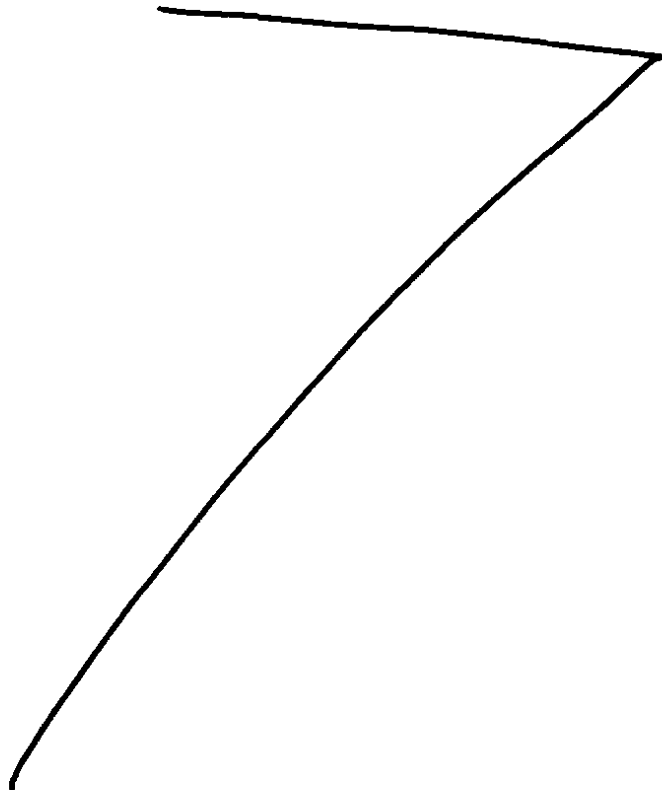
- alquil (C₁-C₆)-NH-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-N-[alquilo (C₁-C₆)]₂ -
 alquil (C₁-C₆)-O-fenilo, CHO, CO-fenilo,
 (CH₂)_n-Ar, pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo Ar ser igual a fenilo, bifenilo,
 1- ó 2-naftilo, 1- ó 2-tetrahidrofuranilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2- ó 3-tienilo
 5 2- ó 3-furilo, 2-, 4- ó 5-triazolilo 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 1-pirazolilo,
 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, cicloalquilo (C₃-C₆), piperidinilo, pirrolidinilo, oxopiridinilo,
 2- ó 3-pirrolilo, 2- ó 3-piridazinilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo,
 2-(1,3,5-triazinilo), 2-, 3- ó 4-morfolinilo, 2- ó 5-bencimidazolilo,
 2-benzotiazolilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2 4-triazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, indol-3-ilo
 10 indol-5-ilo o N-metil-imidazol-2-, -4- ó -5-ilo, y pudiendo Ar estar sustituido
 hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O,
 O-alquilo (C₁-C₆), S-alquilo (C₁-C₆), SO-alquilo (C₁-C₆), SO₂-alquilo (C₁-C₆),
 alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆),
 COO-cicloalquilo (C₃-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON-[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 15 CONH-cicloalquilo (C₃-C₆), NH₂, NH-CO-alquilo (C₁-C₆), 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, siendo n = 0 - 3
 así como sus sales fisiológicamente compatibles
- 20 2 - Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, caracterizados
 porque en ésta significan
- R1, R2 independientemente uno de otro, NR6R7, pirrolidinilo, piperidinilo,
 piperazinilo, tetrahidropindinilo, pudiendo los anillos estar sustituidos en cada
 caso con fenilo, alquil (C₁-C₆)-fenilo, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-OH O-fenilo,
 25 S-fenilo, (CO)-alquilo (C₁-C₆), (CO)-fenilo, estando el sustituyente fenilo sin
 sustituir o sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃,
 O-alquilo (C₁-C₆), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), COOH,
 COO-alquilo (C₁-C₆), COO-cicloalquilo (C₃-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆),
 CON-[alquilo (C₁-C₆)]₂, NH₂, NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-fenilo,
- 30 R6, R7 independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₆),
 alquil (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆)
 alquil (C₁-C₆)-NH-C(O)-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-NH-alquilo (C₁-C₆),
 alquil (C₁-C₆)-N-[alquilo (C₁-C₆)]₂,
 (CH₂)_n-Ar, pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo Ar ser igual a fenilo, bifenilo

- 1- ó 2-naftilo 2, 3- ó 4-piridilo, 2- ó 3-tienilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3- ó 5-isoxazolilo, cicloalquilo (C_3-C_6), piperidinilo, pirrolidinilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 2-, 3- ó 4-morfolinilo, 2- ó 5-bencimidazolilo, 2-benzotiazolilo o indol-3-ilo, indol-5-ilo, y
- 5 pudiendo Ar estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo (C_1-C_6), S-alquilo (C_1-C_6), SO-alquilo (C_1-C_6), SO_2 -alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), COOH COO-alquilo (C_1-C_6), COO-cicloalquilo (C_3-C_6), $CONH_2$, CONH-alquilo (C_1-C_6) NH_2 , NH-CO-fenilo, $(CH_2)_n$ -fenilo, O- $(CH_2)_n$ -fenilo, S- $(CH_2)_n$ -fenilo, siendo $n = 0 - 3$,
- 10 X, R3 independientemente uno de otro, NR8R9, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolin-alquilo (C_1-C_6), $(CH_2)_n$ -fenilo, pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo el radical fenilo estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, CF_3 , CN, OCF_3 O-alquilo (C_1-C_6), S-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6),
- 15 COO-alquilo (C_1-C_6), COO-cicloalquilo (C_3-C_6), $CONH_2$, CONH-alquilo (C_1-C_6), CON-[alquilo (C_1-C_6)]₂,
- R8, R9 independientemente uno de otro, H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-CO-alquilo (C_1-C_6), SO_2 -bencilo, SO_2 -bencil-OCH₃, $(CH_2)_n$ -Ar, pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo Ar ser igual
- 20 a fenilo o tienilo y pudiendo Ar estar sustituido hasta dos veces con F Cl, Br, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 O-CH₂-O, O-alquilo (C_1-C_6), S-alquilo (C_1-C_6), SO-alquilo (C_1-C_6), SO_2 -alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), NH-CO-fenilo, $(CH_2)_n$ -fenilo, O- $(CH_2)_n$ -fenilo, S- $(CH_2)_n$ -fenilo, SO_2 - $(CH_2)_n$ -fenilo, siendo $n = 0-2$,
- 25 así como sus sales fisiológicamente compatibles
- 3 - Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizados porque en ésta significan
- R1, R2 independientemente uno de otro, NR6R7, pipendinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, pudiendo los anillos estar sustituidos en cada caso con
- 30 fenilo, alquil (C_1-C_6)-fenilo, alquilo (C_1-C_6), (CO)-alquilo (C_1-C_6),
- R6, R7 independientemente uno de otro, H, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-NH-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-N-[alquilo (C_1-C_6)]₂, $(CH_2)_n$ -Ar pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo Ar ser igual a fenilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo,

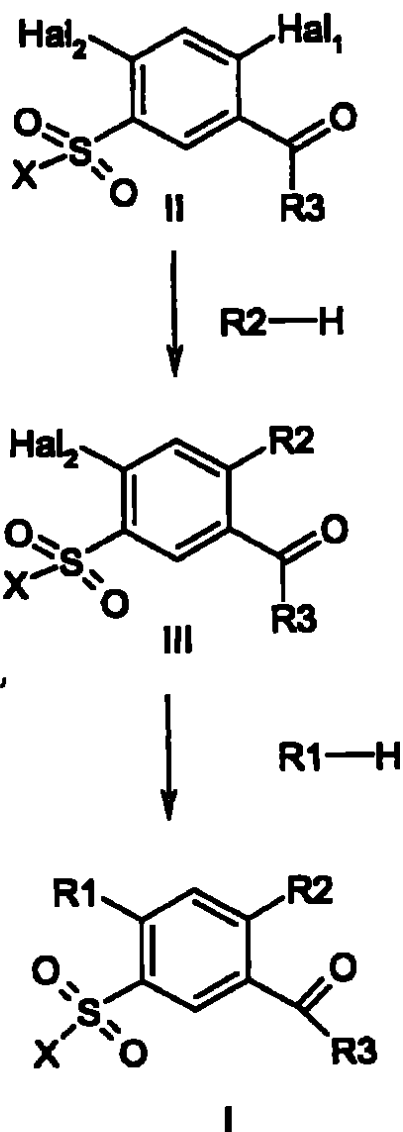
- 2-, 3- ó 4-morfolinilo y pudiendo Ar estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), COOH NH₂, (CH₂)_n-fenilo, pudiendo n ser = 0 - 3,
- X NR8R9, piperazinilo, alquilo (C₁-C₆), (CH₂)_n-fenilo, pudiendo n ser = 0 - 6,
- 5 R3 NR10R11, piperazinilo,
- R8, R9 independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) CO-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-CO-alquilo (C₁-C₆), SO₂-bencilo, SO₂-bencil-OCH₃, (CH₂)_n-Ar pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo Ar ser igual a fenilo o tenilo,
- 10 R10, R11 independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-CO-alquilo (C₁-C₆), SO₂-bencilo, SO₂-bencil-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo Ar ser igual a fenilo o tenilo,
- así como sus sales fisiológicamente compatibles
- 15 4 - Compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque en ésta significan
- R1, R2 independientemente uno de otro, NR6R7, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, pudiendo los anillos estar sustituidos en cada caso con fenilo, alquil (C₁-C₆)-fenilo, alquilo (C₁-C₆), (CO)-alquilo (C₁-C₆),
- 20 R6, R7 independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-NH-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-N-[alquilo (C₁-C₆)]₂, (CH₂)_n-Ar, pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo Ar ser igual a fenilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 2- 3- ó 4-morfolinilo y pudiendo Ar estar sustituido hasta 2 veces con
- 25 F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), COOH, NH₂ (CH₂)_n-fenilo, pudiendo n ser = 0 - 3, -
- X alquilo (C₁-C₆), (CH₂)_n-fenilo, pudiendo n ser = 0 - 6,
- R3 NR10R11, piperazinilo,
- R10, R11 independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆),
- 30 CO-alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-CO-alquilo (C₁-C₆), SO₂-bencilo, SO₂-bencil-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, pudiendo n ser = 0 - 6 y pudiendo Ar ser igual a fenilo o tenilo,
- así como sus sales fisiológicamente compatibles

- 36 -

- 5 - Medicamentos que contienen uno o varios de los compuestos segun una o varias de las reivindicaciones 1 a 4
- 6 - Medicamentos que contienen uno o varios de los compuestos segun una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, y uno o varios agentes hipolipidémicos
- 5 7 - Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para su aplicación como medicamento destinado al tratamiento de la hiperlipidemia
- 8 - Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, para su aplicación como medicamento destinado al tratamiento de la arterioesclerosis
- 9 - Procedimiento para la preparación de un medicamento que contiene
- 10 uno o varios de los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la sustancia activa se mezcla con un vehículo farmacéuticamente apropiado y esta mezcla se lleva a una forma apropiada para la administración
- X 10 - Utilización de los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la
- 15 hiperlipidemia
- f 11 - Utilización de los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la arterioesclerosis



12 - Procedimiento para la preparación de los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque de acuerdo con el siguiente esquema de fórmulas



se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II en la que X y R3 tienen los significados indicados para la fórmula I así como Hal₁ y Hal₂ significan en cada caso un átomo de halógeno, con un compuesto R₂-H, en el que R₂ tiene el significado indicado para la fórmula I, para formar un compuesto de la fórmula III y éste se hace reaccionar con un compuesto R₁-H, en el que R₁ tiene el significado indicado para la fórmula I, para formar un compuesto de la fórmula I y éste se hace reaccionar eventualmente con un ácido para formar una sal farmacológicamente compatible

No está la explicación en el documento

RESUMEN

**Derivados de sulfonil-carboxamida, procedimientos para su preparación
y su utilización como medicamentos**

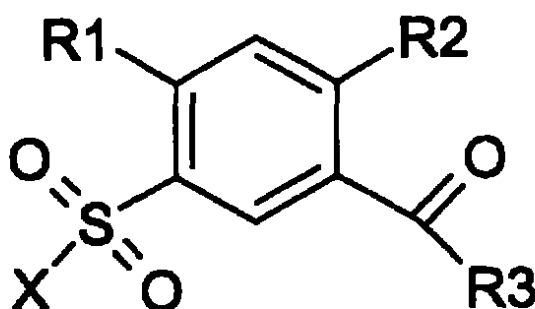
5

El invento se refiere a derivados de sulfonil-carboxamida así como a sus sales fisiológicamente compatibles y derivados fisiológicamente funcionales y a su utilización para la preparación de medicamentos destinados a la prevención y al tratamiento de la hiperlipidemia así como de enfermedades arterioescleróticas

10

Se describen compuestos de la fórmula I

15



I

20

en la que los radicales tienen los significados indicados así como sus sales fisiológicamente compatibles y derivados fisiológicamente funcionales. Los compuestos son adecuados p ej. como agentes hipolipidémicos

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

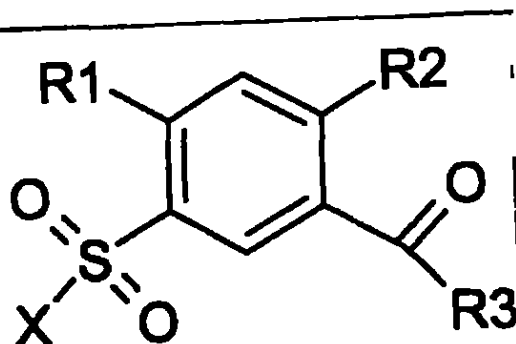
(21) No. SOLICITUD	00-63853	(51) INT. CL.	A61K 31/18
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN	00-08-25	(71) SOLICITANTE	AGENTIS PHARMA DEUSCHLAND GmbH, domiciliada en Frankfurt am Main, Alemania.
(30) PRIORIDAD	SI		
(31) No. DE SOLICITUD	19941540.4-44 10027611.3	(72) INVENTOR(ES)	Dr. Reinhard Kirsch (Brunswick, Alemania), Dr. Hans-Ludwig Schäfer (Hochheim, Alemania), Dr. Eugen Falk (Frankfurt, Alemania) y Dr. Horst Hemmerle (Bad Soden, Alemania).
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN	Septiembre 1, 1999 Junio 6, 2000.		
(33) PAÍS	Alemania.	(74) APODERADO	GUSTAVO HOLLMANN RESERPE

(54) TÍTULO "DERIVADOS DE SULFONIL-CARBOXAMIDA, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION Y SU UTILIZACION COMO MEDICAMENTOS".

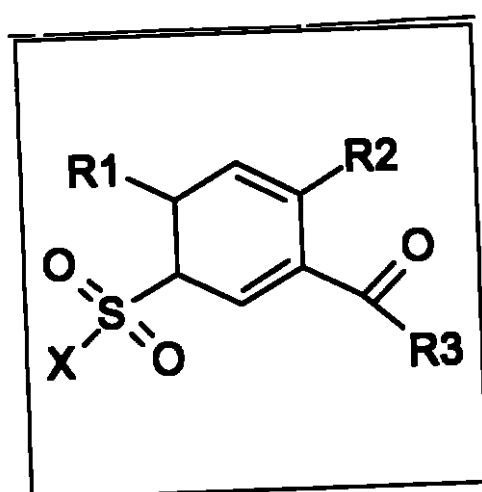
(57) RESUMEN

El invento se refiere a derivados de sulfonil-carboxamida así como a sus sales fisiológicamente compatibles y derivados fisiológicamente funcionales y a su utilización para la preparación de medicamentos destinados a la prevención y al tratamiento de la hiperlipidemia así como de enfermedades arterioescleróticas.

Se describen compuestos de la fórmula I

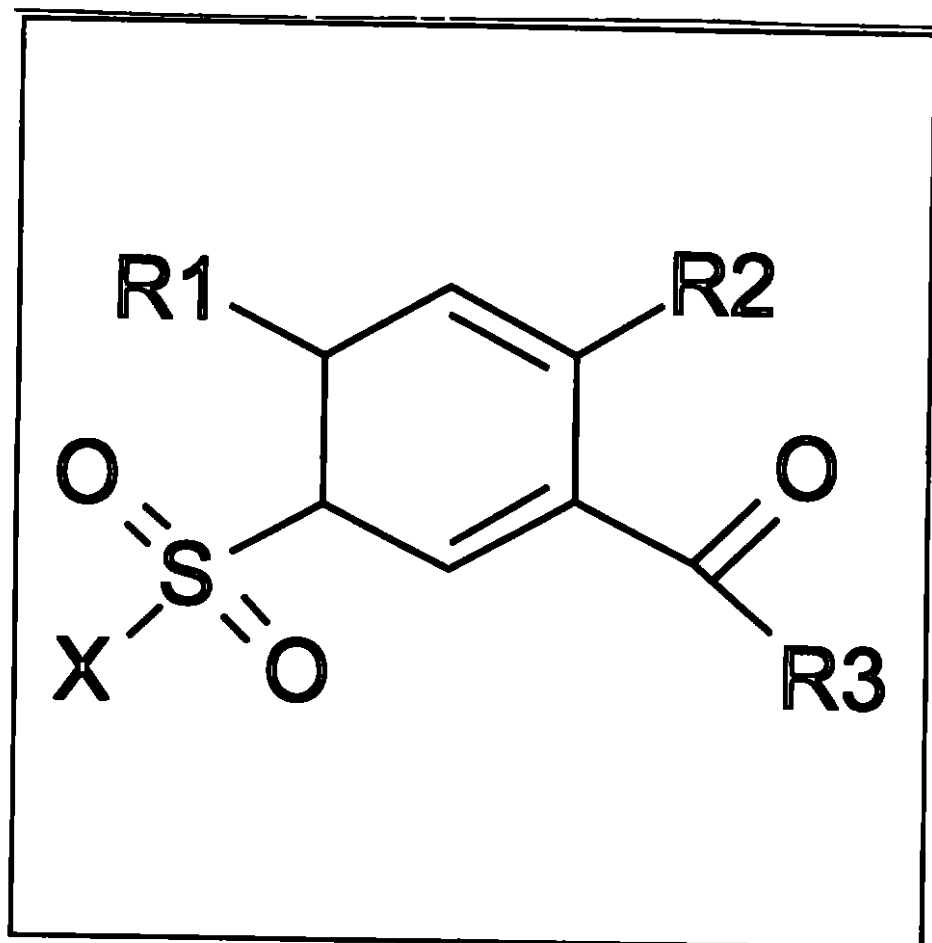


en la que los radicales tienen los significados indicados así como sus sales fisiológicamente compatibles y derivados fisiológicamente funcionales. Los compuestos son adecuados p.ej. como agentes hipolipidémicos.



Nota: El Arte 12x12cm, fue retirada
Abril 16/02

4A
4B



Se retiraron los folios 50 y
51 correspondientes a la
fajeta para el archivo temático
y a la fajeta para el archivo de
propietario
cod 202010
oct 26/00

58
49

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA AD

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00063853 60000000 Folios 51
Fecha (RCB) 2005-08-25 17:00:11
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAR/ 411 PRESENTAC
Especificia. 26-3 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ☒ Nombre e identificación del Solicitante []
- ☒ Nombre e identificación del inventor []
- ☒ Título o nombre de la invención []
- ☒ Descripción []
- ☒ Reivindicaciones []
- ☒ Resumen []
- ☒ Comprobante de Pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []



Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2 3-4
Fax 281 31 25 e-mail info@sc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-63853

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

- | | | |
|--|--|---|
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a) |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344, literal g) del art. 4 del Decreto 117/94) |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000) |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Relvindió prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual relvindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se relvindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París, Concepto 5 de enero de 1999 SIC) |
| SI ☐ | NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

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

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente

Bogotá, D C , 28 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D C. Colombia

SV
SI

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-63853

Concepto Técnico no 1705 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/18

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

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art 13-a)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art 13-e)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c)
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art 14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto 117 del 94)
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art 14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980)
- SI ☐ NO ☒ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d)
- SI ☐ NO ☒ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

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

Bogotá, D C , Oct 26 /00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1ª EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TÉCNICO N° 1705

EXPEDIENTE N° 0-63853

IPC A61K 31/18

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, las reivindicaciones 10 y 11 deben modificarse de forma tal que no se reivindique la utilización de los compuestos de la invención, sino el compuesto como tal.

Debe tenerse en cuenta que las reivindicaciones deben estar fundamentadas completamente en el capítulo descriptivo. Por este motivo, la reivindicación 12 debe revisarse, ya que en ella se desea proteger un procedimiento, especificando el esquema especificándolo claramente, pero en el capítulo descriptivo no aparece dicha explicación, solo se establece el esquema del procedimiento.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse un nuevo capítulo reivindicativo.

En el resumen que aparece en la tarjeta para el archivo temático y en el extracto para publicación, debe establecerse claramente los sustituyentes correspondientes a cada radical que aparece en la estructura de los compuestos de la invención. Por este motivo, debe anexarse nueva tarjeta para el archivo temático y nuevo extracto para publicación.

Bogotá D.C., 26 de octubre de 2000

**Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010**

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-63863

AUTO 3038

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Reconocer personería al doctor GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

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

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D C , a los 07 NOV 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D C, 07 NOV 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI NO

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA