

ABOGADOS

LINIFICIO SENA
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

EXPERIMENTAL

Indicaciones : 00007023 CUBA Fecha: 122
Fecha: 05-07-2024-03-21 17:27:12
*Tramite : 022 PAGOSSES 2 1 SERVICIOS DE CUBA
Referencias: 2000 FIVESEN LE KARAS CUBA
TELEFAX: (57) (1) 417-4411 (57) (1) 110-0005

WEB SITE: www.cavell.com
E-MAIL: cavell@colson.net

**Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

· TRAMITE: 03 · EVENTO: 01 · ACTUACION: 829

Referencia	:	Expediente No. 00.097.658
Solicitante	:	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG.
Asunto	:	Solicitud de patente para: DERIVADOS DE PIPERAZINA SUSTITUIDOS, SU PREPARACIÓN Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS.
Fecha de solicitud	:	26 de diciembre de 2000.

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante, en el asunto en referencia, atontamente, presento con este escrito copia certificada de la solicitud de patente Alemana número 199 63 234.0 del 27 de Diciembre de 1999, junto con la respectiva traducción de su carátula, descripción, reivindicaciones y certificaciones, de la cual se reivindica prioridad en esta solicitud de patente.

2. Ruego a la Señora Jefe se sirva aceptar este escrito con sus anexos, y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 13 MAR. 2001
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 81929

COLO: 10903-801-088-7
ECB/mrm-ld-857

NI 800.041.367-3



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 63 234.0

Anmeldetag: 27. Dezember 1999

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim/DE

Bezeichnung: Substituierte Piperazinderivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 D, A 61 K

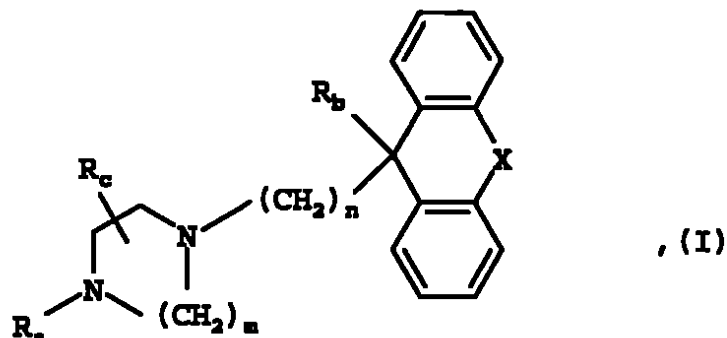
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 14. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

Substituierte Piperazinderivate, ihre Herstellung und ihre
Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



deren Isomere, deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I stellen wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Ethylen-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino-gruppe,

R₂ eine 2- oder ein 3-kerniger aromatischer Kohlenwasserstoff, in dem eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

ein über ein Kohlenstoffatom mit der Piperazinogruppe verknüpfter 2- oder 3-kerniger heteroaromatischer Kohlenwasserstoff bestehend aus

einem ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylring und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Cylopentadienylring, in dem zusätzlich eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und/oder eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können, oder einem über eine der zwei vorhandenen Vinylengruppen ankondensierten Naphthylring, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält, und einem über die vorhandene Vinylengruppe ankondensierten Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazinring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

123

einem Naphthyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem Phenylring und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Pyridin-, Pyrazin- oder Pyridazinring und über die zwei vorhandenen Vinylengruppen jeweils einen ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

wobei die vorstehend erwähnten bi- und tricyclischen Reste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und zusätzlich die Wasserstoffatome in vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R₂ eine Carboxy-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkoxycarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonylgruppe oder eine R₁NR₂-CO-Gruppe, in der

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C_{1-6} -Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können und der C_{1-3} -Alkylteil einer C_{1-3} -Alkylaminogruppe durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Pyridyl-, Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

R_1 und R_2 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellen,

und R_2 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden können.

Unter einem bei der Definition des Restes R_1 vorstehend erwähnten Ringe sind die literaturbekannten aromatischen und heteroaromatischen Bi- und Tricyclen zu verstehen, wie sie beispielsweise in "The Ring Index, Second Edition, A.M.Patterson, L.T.Capell, D.F.Walker, American Chemical Society 1960" be-

schrieben werden, unter einem 2-kernigen Ring ist beispielsweise insbesondere der Naphthyl-, Pyrrolo-pyrrol-, Benzofuran-, Pyrido-furan-, Pyridazino-furan-, Pyrimido-furan-, Pyrazino-furan-, Benzothiophen-, Pyrido-thiophen-, Pyridazino-thiophen-, Pyrimido-thiophen-, Pyrazino-thiophen-, Indol-, Pyrido-pyrrol-, Pyridazino-pyrrol-, Pyrimido-pyrrol-, Pyrazino-pyrrol-, Benzo-pyrazol-, Pyrido-pyrazol-, Pyridazino-pyrazol-, Pyrimido-pyrazol-, Pyrazino-pyrazol-, Benzotriazol-, Pyridino-triazol-, Pyridazino-triazol-, Pyrimido-triazol-, Pyrazino-triazol-, Chinolin-, Isochinolin-, Cinnolin-, Benzo-pyridazin-, Chinazolin-, Benzo-pyrimidin-, Chinoxalin-, Benzo-pyrazin-, Phthalazin-, Pyrido-pyridin-, Pyridazino-pyridin-, Pyrimido-pyridin-, Pyrazino-pyridin-, Benzoxazol-, Pyrido-oxazol-, Pyridazino-oxazol-, Pyrimidino-oxazol-, Pyrazino-oxazol-, Benzthiazol-, Pyrido-thiazol-, Pyridazino-thiazol-, Pyrimidino-thiazol-, Pyrazino-thiazol-, Benzimidazol-, Pyrido-imidazol-, Pyridazino-imidazol-, Pyrimidino-imidazol-, Pyrazino-imidazol-, Pteridin-, Triazolo-pyridin-, Triazolo-pyridazin-, Triazolo-pyrimidin-, Triazolo-pyrazin-, Pyridazino-pyrimidin-, Pyrimido-pyrimidin- oder Pteridinring und

unter einem 3-kernigen Ring der Phenanthren-, Anthracen-, Dibenzofuran-, Dibenzothiophen-, Acridin-, Phenanthridin-, Phenanthrolin-, Phenanzin-, Naphtho-pyrrol-, Naphtho-pyrazol-, Naphtho-imidazol-, Naphtho-pyridin-, Naphtho-pyridazin-, Naphtho-pyrimidin- oder Naphtho-pyrazin-Ring zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Ethylen-, Imino- oder N-(C_{1,3}-Alkyl)-imino-gruppe,

R₁ eine 2- oder ein 3-kerniger aromatischer Kohlenwasserstoff, in dem eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

ein über ein Kohlenstoffatom mit der Piperazinogruppe verknüpfter 2- oder 3-kerniger heteroaromatischer Kohlenwasserstoff bestehend aus

einem ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylring und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Cylopentadienylring, in dem zusätzlich eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und/oder eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C_{1,3}-Alkyl-, Phenyl-C_{1,3}-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können, oder einem über eine der zwei vorhandenen Vinylengruppen ankondensierten Naphthylring, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C_{1,3}-Alkyl-, Phenyl-C_{1,3}-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe sub-

stituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält, und einem über die vorhandene Vinylengruppe ankondensierten Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazinring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Naphthyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem Phenylring und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Pyridin-, Pyrazin- oder Pyridazinring und über die zwei vorhandenen Vinylengruppen jeweils einen ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

wobei die vorstehend erwähnten bi- und tricyclischen Reste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und zusätzlich die Wasserstoffatome in

128

vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R_2 eine C_{1-6} -Alkokycarbonyl-, C_{3-7} -Cycloalkokycarbonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkokycarbonylgruppe oder eine R_1NR_2 -CO-Gruppe, in der

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C_{1-6} -Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können und der C_{1-3} -Alkylteil einer C_{1-3} -Alkylaminogruppe durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkokycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Pyridyl-, Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkokycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

R_1 und R_2 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellen,

und R_2 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden können,

129
236

deren Isomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 3 oder 4,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R_a eine 2- oder ein 3-kerniger aromatischer Kohlenwasserstoff, in dem eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

ein über ein Kohlenstoffatom mit der Piperazinogruppe verknüpfter 2- oder 3-kerniger heteroaromatischer Kohlenwasserstoff bestehend aus

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können, oder einem über eine der zwei vorhandenen Vinylengruppen ankondensierten Naphthylring, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe sub-

137
130

stituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält, und einem über die vorhandene Vinylengruppe ankondensierten Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazinring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Naphthyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem Phenylring und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Pyridin-, Pyrazin- oder Pyridazinring und über die zwei vorhandenen Vinylengruppen jeweils einen ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

wobei die vorstehend erwähnten bi- und tricyclischen Reste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich, verschieden und zusätzlich die Wasserstoffatome in

vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R_2 eine R_1NR_2 -CO-Gruppe, in der

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C_{1-3} -Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können und der C_{1-3} -Alkylteil einer C_{1-3} -Alkylaminogruppe durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Pyridyl-, Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

R_1 und R_2 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellen,

und R_2 ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden können,

insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R₂ eine Naphthyl-, Chinoliny-, Chinazoliny-, Chinoxaliny-, Benzoxazolyl-, Benzthiazolyl-, Benzimidazolyl-, Pyrido-imidazolyl-, Pyrimido-imidazolyl-, Pyrido-pyridiny- oder Pyrimid-pyrimidinygruppe, die jeweils über ein im Bicyclus enthaltenes Kohlenstoffatom mit dem Stickstoffatom der benachbarten Piperazinogruppe verknüpft sind, wobei der Phenylteil der vorstehend erwähnten Bicyclen jeweils durch eine Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und eine vorhandene Iminogruppe in den vorstehend erwähnten Bicyclen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

R₃ eine R₁NR₂-CO-Gruppe, in der

R₁ eine Ethyl- oder Propylgruppe, in der jeweils das Wasserstoffatom in der endständigen Methylgruppe durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Ethyl- oder Propylgruppe, die jeweils endständig durch eine C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, eine C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethyl-, Cyclopentyl-, Benzyl-, Phenylethyl- oder Phenylgruppe und

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellen,

und R_6 ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

m die Zahl 2,

n die Zahl 4,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R_4 eine Naphthyl-, Chinolinyl-, Chinazolinyl-, Benzoxazolyl-, Benzthiazolyl-, Benzimidazolyl-, Pyrido-imidazolyl- oder Pyrimido-imidazolylgruppe, die jeweils über ein im Bicyclus enthaltenes Kohlenstoffatom mit dem Stickstoffatom der benachbarten Piperazinogruppe verknüpft sind, wobei eine vorhandene Iminogruppe in den vorstehend erwähnten Bicyclen zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

R_5 eine R_1NR_2 -CO-Gruppe, in der

R_1 eine Ethyl- oder Propylgruppe, in der jeweils die Wasserstoffatom in der endständigen Methylgruppe durch Fluor- atome ersetzt sein können, eine Cyclopentyl-, Methoxycarbonylmethyl-, 2-(Methoxycarbonyl)-ethyl-, Benzyl-, Phenylethyl- oder Phenylgruppe und

R_2 ein Wasserstoffatom darstellen,

und R_6 ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

134

Beispielsweise seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen erwähnt:

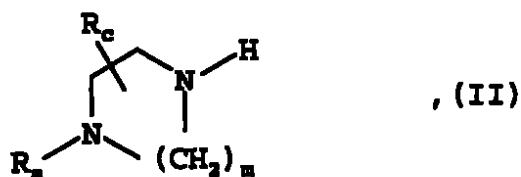
(a) 9-[4-(4-Benzothiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

(b) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

sowie deren Salze.

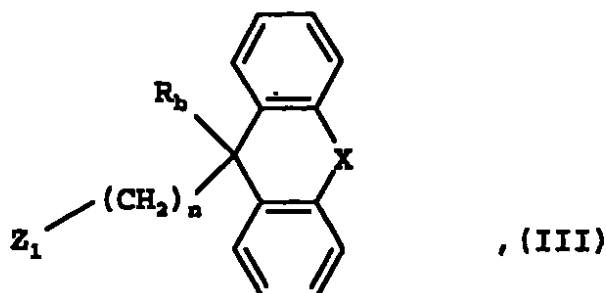
Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

m, R_a und R_c wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



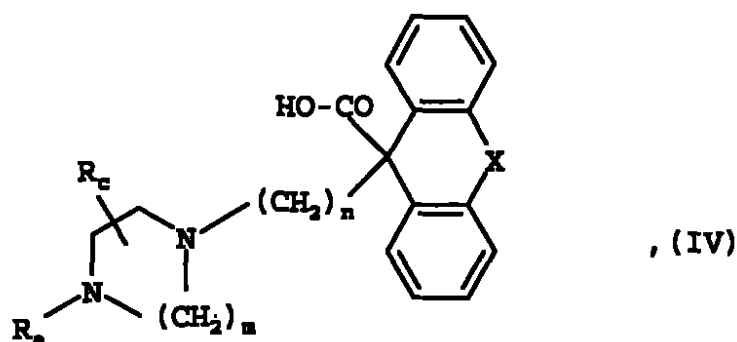
in der

n, R_b, X und der tricyclische Ring wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z₁ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Aceton/-Wasser, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 60°C, durchgeführt.

b. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

m, n, X, R_a, R_c und der tricyclische Ring wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_b wie eingangs erwähnt definiert ist, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid der allgemeinen Formel IV in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorga-

#3
136

nischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung in eine entsprechende Verbindung übergeführt werden.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe wird zweckmäßigerweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 1 bis 5 bar, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure oder Salzsäure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfit oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Tempera-

turen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, tert.-Butyl-dimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

- als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C. - Die Abspaltung einer Silylgruppe kann jedoch auch mittels Tetraäthylammoniumfluorid wie vorstehend beschrieben erfolgen.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen der

Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis VI sind literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren bzw. werden in den Beispielen beschrieben.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel $R_1'-Cl$ mit einem entsprechenden Piperazin oder Homopiperazin, in dem eine Iminogruppe durch den Rest Z, substituiert ist, wobei Z, ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für

eine Aminogruppe, beispielsweise die tert.-Butoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe, darstellt, in der Schmelze oder in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Dioxan oder Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und bei Temperaturen zwischen 0 und 130°C. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt nach literaturbekannten Verfahren und führt zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel III erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden disubstituierten Carbonsäure mit einem α,ω -Dihalogenalkan in Gegenwart einer starken Base wie Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Natriumhydrid und anschließende Umsetzung der Carbonsäure mit einem entsprechenden Amin.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel IV erhält man zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines entsprechend geschützten Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Piperazin oder Homopiperazin.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Diese stellen insbesondere wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

Beispielsweise wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

Inhibitoren von MTP wurden durch einen zellfreien MTP-Aktivitätstest identifiziert. Solubilisierete Lebermikrosomen aus verschiedenen Spezies (z.B. Ratte, Schwein) können als MTP-Quelle benutzt werden. Zur Herstellung von Donor- und Akzeptorvesikeln wurden in organischen Lösungsmitteln gelöste Lipide in einem geeigneten Verhältnis gemischt und durch Verblasen des Lösungsmittels im Stickstoffstrom als dünne Schicht

142

auf eine Glasgefäßwand aufgebracht. Die zur Herstellung von Donorvesikeln verwendete Lösung enthielt 400 μM Phosphatidylcholin, 75 μM Cardiolipin und 10 μM [^{14}C]-Triolein (68,8 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$). Zur Herstellung von Akzeptorvesikeln wurde eine Lösung aus 1,2 mM Phosphatidylcholin, 5 μM Triolein und 15 μM [^3H]-Dipalmitoylphosphatidylcholin (108 mCi/mg) verwendet. Vesikel entstehen durch Benetzung der getrockneten Lipide mit Testpuffer und anschließende Ultrabeschallung. Vesikelpopulationen einheitlicher Größe wurden durch Gelfiltration der ultrabeschallten Lipide erhalten. Der MTP-Aktivitätstest enthält Donorvesikel, Akzeptorvesikel sowie die MTP-Quelle in Testpuffer. Substanzen wurden aus konzentrierten DMSO-haltigen Stammlösungen zugegeben, die Endkonzentration an DMSO im Test betrug 0,1%. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MTP gestartet. Nach entsprechender Inkubationszeit wurde der Transferprozeß durch Zugabe von 500 μl einer SOURCE 30Q Anionenaustauscher-Suspension (Pharmacia Biotech) gestoppt. Die Mischung wurde für 5 Minuten geschüttelt und die an das Anionenaustauschermaterial gebundenen Donorvesikel durch Zentrifugation abgetrennt. Die sich im Überstand befindende Radioaktivität von [^3H] und [^{14}C] wurde durch Flüssigkeits-Szintillationsmessung bestimmt und daraus die Wiederfindung der Akzeptorvesikel und die Triglyzerid-Transfer-Geschwindigkeit berechnet.

Auf Grund der vorstehend erwähnten biologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze insbesondere zur Senkung der Plasmakonzentration von atherogenen Apolipoprotein B (apoB)-haltigen Lipoproteinen wie Chylomikronen und/oder Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (VLDL) sowie deren Überreste wie Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) und/oder Lipoprotein(a) (Lp(a)), zur Behandlung von Hyperlipidämien, zur Vorbeugung und Behandlung der Atherosklerose und ihrer klinischen Folgen, und zur Vorbeugung und Behandlung verwandter Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas und Pankreatitis, wobei die orale Applikation bevorzugt ist.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Tagesdosis liegt beim Erwachsenen zwischen 0,5 und 500 mg, zweckmäßigerweise zwischen 1 und 350 mg, vorzugsweise jedoch zwischen 5 und 200 mg.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie anderen Lipidsenker, beispielsweise mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Cholesterolbiosynthese-Inhibitoren wie Squalensynthase-Inhibitoren und Squalenzyklase-Inhibitoren, Gallensäure-bindende Harze, Fibrate, Cholesterol-Resorptions-Inhibitoren, Niacin, Probucol, CETP Inhibitoren und ACAT Inhibitoren zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

9-[4-(4-(Benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure

Zu einer Lösung von 21 g (0,1 Mol) 9-Fluorencarbonsäure in 700 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C unter Stickstoff 89 ml (0,11 Mol) einer 1,6-molarer n-Butyl-lithiumlösung in Hexan zugetropft und eine Stunde gerührt. Im Anschluß werden ebenfalls bei 0°C 13,13 ml (0,11 Mol) Dibrombutan zugesetzt und die Lösung 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden 50 ml Wasser zugesetzt und 30 Minuten gerührt. Die Lösung wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit 250 ml Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 150 ml 1N Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 250 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens entfernt.

Ausbeute: 18,5 g (53,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 123°C

b. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid

23 g (0,067 Mol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure werden in 40 ml Dichlormethan gelöst, mit drei Tropfen Dimethylformamid und 6,96 ml (0,081 Mol) Oxalylchlorid, gelöst in 10 ml Dichlormethan, unter Stickstoff bei 0°C versetzt. Es wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 24 g (99 % der Theorie)

c. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Zu einer Lösung von 9,35 g (0,069 Mol) 2,2,2-Trifluorethylamin-hydrochlorid und 26 ml (0,188 Mol) Triethylamin in 550 ml Dichlormethan werden bei 0°C unter Stickstoff 23 g (0,063 Mol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid zugetropft

und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird je zweimal mit Wasser, 1N Salzsäure und Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 8:1).

Ausbeute: 15,8 g (58,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 172°C

d. 2-(Piperazin-1-yl)-benzothiazol

Eine Lösung von 1,7 g (0,01 Mol) 2-Chlorbenzothiazol, 4,76 g (0,05 Mol) Piperazin und 7 ml (0,05 Mol) Triethylamin in 50 ml Ethanol wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 1,3 g (59,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 279°C Zersetzung

$C_{11}H_{13}N_3S$ (M = 219,31)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 220

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 220

e. 9-[4-(4-(Benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Suspension von 0,2 g (0,469 mMol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid, 0,17 g (0,775 mMol) 2-(Piperazin-1-yl)-benzothiazol, 0,1 g Kaliumcarbonat und 1 ml Wasser in 10 ml Acetonitril wird 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf Wasser gegossen, mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Aceton = 20:1, anschließend Dichlormethan/Methanol = 20:1).

Ausbeute: 0,16 g (60,4 % der Theorie),

146

Schmelzpunkt: 49-52°C

$C_{31}H_{31}F_3N_{10}S$ (M = 564,67)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 565

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 565

Analog Beispiel 1 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 9-{4-[4-(5-Chlor-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(2) 9-{4-[4-(4-Methoxy-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(3) 9-{4-[4-(6-Fluor-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(4) 9-{4-[4-(6-Brom-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Beispiel 2

9-[4-(4-(Benzoxazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 2-(Piperazin-1-yl)-benzoxazol

Zu einer Lösung von 1 g (0,012 Mol) Piperazin und 7 ml (0,05 Mol) Triethylamin in 10 ml Dichlormethan wird bei 0°C eine Lösung von 1,5 g (0,01 Mol) Chlorbenzoxazol in 20 ml Dichlormethan zugetropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird mit Aceton gewaschen.

Ausbeute: 0,33 g (16,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: >300°C

$C_{11}H_{11}N_3O$ (M = 203,24)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 204

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 204

b. 9-[4-(4-(Benzoxazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Lösung von 0,3 g (0,7 mMol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid, 0,2 g (0,98 mMol) 2-(Piperazin-1-yl)-benzoxazol und 1 ml Triethylamin in 10 ml Tetrahydrofuran wird 48 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf Wasser gegossen, zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/-Essigsäureethylester = 1:1).

Ausbeute: 0,15 g (27,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 128°C

$C_{31}H_{31}F_3N_3O_2$ (M = 548,61)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 549

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 549

Analog Beispiel 2 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 9-{4-[4-(5-Methoxy-benzoxazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

9-{4-[4-(4-Methyl-benzoxazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Beispiel 3

9-[4-(4-(Chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

a. 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin

Eine Suspension von 3,65 g (0,022 Mol) 2-Chlorchinolin, 6,88 g (0,08 Mol) Piperazin und 1,12 g (0,02 Mol) Kaliumcarbonat in 150 ml Toluol wird fünf Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird zweimal mit Wasser extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel eingengt. Der Rückstand wird mit Methanol versetzt. Anschließend wird filtriert und das Filtrat eingengt.

b. 9-[4-(4-(Chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,14 g (35,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 56-57°C

$C_{33}H_{33}F_3N_4O$ (M = 558,65)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 559

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 559

Analog Beispiel 3 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 9-{4-[4-(6-Fluor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(2) 9-{4-[4-(6-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(3) 9-{4-[4-(6-Brom-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

149

(4) 9-{4-[4-(6-Trifluormethyl-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(5) 9-{4-[4-(6-Methyl-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(6) 9-{4-[4-(6-Methoxy-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(7) 9-{4-[4-(6-Nitro-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(8) 9-{4-[4-(8-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(9) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(10) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(11) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-pentyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Beispiel 4

- 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(propyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(propyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus n-Propylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 1,4 g (52,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 46-48°C

C₂₁H₂₄BrNO (M = 386,33)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 386/8

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 386/8

150

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(propyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(propyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,14 g (34,7 % der Theorie),

$C_{34}H_{38}N_4O$ (M = 518,70)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 519

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 519

Analog Beispiel 4 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) 9-{4-[4-(6-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(propyl)-amid

Beispiel 5

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(benzyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(benzyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus Benzylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 2,1 g (71 % der Theorie),

$C_{25}H_{24}BrNO$ (M = 434,38)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 432/34

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 432/34

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(benzyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(benzyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,12 g (30,6 % der Theorie),

$C_{26}H_{28}N_4O$ (M = 566,75)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 567

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 567

Beispiel 6

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus Ethylaminhydrochlorid und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 2,25 g (87,9 % der Theorie),

$C_{26}H_{22}BrNO$ (M = 372,30)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 372/74

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 372/74

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,09 g (22,1 % der Theorie),

$C_{33}H_{36}N_4O$ (M = 504,68)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 505

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 505

Analog Beispiel 6 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(1) 9-{4-[4-(6-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid

152

Beispiel 7

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(cyclopentyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(cyclopentyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus Cyclopentylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 2,05 g (72,3 % der Theorie),

$C_{23}H_{26}BrNO$ (M = 412,37)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 412/14

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 412/14

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(cyclopentyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(cyclopentyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,18 g (45,5 % der Theorie),

$C_{36}H_{40}N_4O$ (M = 544,74)

Ber.: Molpeak M⁺: 544

Gef.: Molpeak M⁺: 544

Beispiel 8

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus Anilin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 1,42 g (49,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 111-113°C

$C_{24}H_{22}BrNO$ (M = 420,35)

Ber.: Molpeak (M-H)⁺: 418/20

Gef.: Molpeak (M-H)⁺: 418/20

160.
153

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin...

Ausbeute: 0,09 g (22,8 % der Theorie),

$C_{37}H_{36}N_4O$ (M = 552,72)

Ber.: Molpeak M^+ : 552

Gef.: Molpeak M^+ : 552

○ Analog Beispiel 8 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

○ (1) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenethyl)-amid

(2) ({9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonyl}-amino)-essigsäuremethylester

(3) ({9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonyl}-amino)-propionsäuremethylester

(4) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(dimethylaminoethyl)-amid

○ (5) Pyrrolidin-1-yl-{9-[4-(4-chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-yl}-methanon

○ (6) Morpholin-4-yl-{9-[4-(4-chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-yl}-methanon

(7) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl-methyl)-amid

154

Beispiel 9

9-[4-(4-Chinazolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinazolin.

Ausbeute: 0,13 g (33 % der Theorie),

$C_{22}H_{22}F_3N_5O$ (M = 559,64)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 560

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 560

Analog Beispiel 9 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 9-[4-(4-Chinoxalin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(2) 9-[4-(4-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(3) 9-[4-(4-Pteridin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(4) 9-[4-(4-Pyrimido[4,5-d]pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(5) 9-[4-[4-(9-Methyl-9H-purin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(6) 9-[4-(4-[1,8]Naphthyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Beispiel 10

9-{4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 2-Chlor-1-methyl-benzimidazol

Eine Lösung von 5 g (0,032 Mol) 2-Chlorbenzimidazol in 30 ml Dimethylformamid wird bei 0°C mit 1,4 g (0,033 Mol) Natriumhydrid (55%ig) versetzt. Nach einer Stunde werden 2,06 ml (0,033 Mol) Methyljodid zugetropft und eine Stunde gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und das Produkt aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 2,6 g (47,6 % der Theorie)

b. 1-Methyl-2-(piperazin-1-yl)-benzimidazol

Eine Mischung aus 1 g (6,02 mMol) 2-Chlor-1-methyl-benzimidazol und 2,58 g (30 mMol) Piperazin wird ohne Lösungsmittel auf 150°C erhitzt. Die abgekühlte Schmelze wird nacheinander mit Wasser und verdünnter Salzsäure versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Anschließend wird die wässrige Phase mit verdünnter Natronlauge alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 5:1:0,1).

- Ausbeute: 0,4 g (30,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 99°C

$C_{12}H_{16}N_4$ (M = 216,28)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 217

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 217

c. 9-{4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 1-Methyl-2-(piperazin-1-yl)-benzimidazol.

Ausbeute: 0,24 g (46,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 70°C (Schaum)

$C_{32}H_{34}F_3N_5O$ (M = 561,65)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 562

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 562

Analog Beispiel 10 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 9-{4-[4-(1-Ethyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(2) 9-{4-[4-(1-Propyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(3) 9-{4-[4-(1-Isopropyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(4) 9-{4-[4-(1-Benzyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(5) 9-{4-[4-(1-Phenyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(6) 9-{4-[4-(1-Pyridin-2-yl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluorene-9-carbonsäure-2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(7) 9-{4-[4-(3-Methyl-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(8) 9-{4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid

(9) 9-{4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(propyl)-amid

(10) 9-{4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(benzyl)-amid

(11) 9-{4-[4-(5-Chlor-1-methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(12) 9-{4-[4-(6-Chlor-1-methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(13) 9-{4-[4-(5,6-Dichlor-1-methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(14) 9-{4-[4-(1-Methyl-naphtho[2,3-d]imidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(15) 9-{4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-[1,4]diazepan-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(16) 9-{4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(17) 9-{4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-pentyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Beispiel 11

9-{4-[4-(8-Ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 7-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-naphthalin-1-ol

Eine Suspension aus 25 g (0,156 Mol) Naphthalin-1,7-diol, 35 ml (0,202 Mol) 1-Benzyl-piperazin und 60 g (0,316 Mol)

158

Natriumdisulfit in 250 ml Wasser wird vier Tage unter Stickstoff zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 37,18 g (74,8 % der Theorie),

$C_{21}H_{22}N_2O$ (M = 318,42)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 319

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 319

b. 1-Benzyl-4-(8-ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin

Eine Suspension von 37 g (0,116 Mol) 7-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-naphthalin-1-ol und 15 g (0,134 Mol) Kalium-tert.butylat in 150 ml Dimethylformamid wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend langsam mit 11 ml (0,135 Mol) Ethyljodid versetzt. Man rührt 14 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand mit Dichlormethan und Wasser extrahiert. Es wird über Aluminiumoxid filtriert, über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens abdestilliert. Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 34 g (84,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 60-62°C

$C_{23}H_{26}N_2O$ (M = 346,47)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 347

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 347

c. 1-(8-Ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin

Eine Lösung von 24,9 g (0,072 Mol) 1-Benzyl-4-(8-ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin in 360 ml Ethanol wird mit 5 g Palladium auf Kohle (10 %ig) versetzt und bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wird abgetrennt, das Filtrat eingeengt und der Rückstand mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 15,5 g (84 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 158-161°C

$C_{16}H_{20}N_2O$ (M = 256,35)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 257

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 257

d. 9-{4-[4-(8-Ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Suspension von 0,5 g (1,17 mMol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-ami, 0,3 g (1,17 mMol) 1-(8-Ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin und 1 g (7 mMol) Kaliumcarbonat in 50 ml Dimethylformamid wird 14 Stunden bei 90°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Wasser gegossen und der Niederschlag abfiltriert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 3:2).

Ausbeute: 0,18 g (29,9 % der Theorie),

$C_{36}H_{38}F_3N_3O_2$ (M = 601,71)

Ber.: Molpeak M⁺: 601

Gef.: Molpeak M⁺: 601

Beispiel 12

9-[4-(4-Benzothiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 1a aus 9-Xanthencarbonsäure und Dibrombutan.

Ausbeute: 24 g (70,2 % der Theorie),

$C_{16}H_{17}BrO_2$ (M = 361,23)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 359/61

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 359/61

b. 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäurechlorid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure und Oxalylchlorid.

Ausbeute: 10,6 g (97 % der Theorie)

166
160

c. 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 2,2,2-Trifluorethylaminhydrochlorid und 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 10 g (80,5 % der Theorie),

$C_{20}H_{19}BrF_3NO_2$ (M = 442,27)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 440/2

Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 440/2

d. 9-[4-(4-Benzothiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-benzothiazol.

Ausbeute: 0,18 g (45,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 58-62°C

$C_{31}H_{31}F_3N_4O_2S$ (M = 580,67)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 581

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 581

Beispiel 13

9-[4-(4-Benzoxazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-benzoxazol.

Ausbeute: 0,22 g (43,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 196-197°C

$C_{31}H_{31}F_3N_4O_3$ (M = 564,61)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 565

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 565

Beispiel 14

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,12 g (30,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 178°C

C₃₃H₃₃F₃N₄O₂ (M = 574,65)

Ber.: Molpeak (M+H)⁺: 575

Gef.: Molpeak (M+H)⁺: 575

Analog Beispiel 14 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 9-{4-[4-(6-Fluor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(2) 9-{4-[4-(6-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(3) 9-{4-[4-(6-Brom-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(4) 9-{4-[4-(6-Trifluormethyl-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(5) 9-{4-[4-(6-Methyl-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(6) 9-{4-[4-(6-Methoxy-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(7) 9-{4-[4-(8-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

168
162

(8) 9-{4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(9) 9-[4-(4-Chinazolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

Beispiel 15

Tabletten mit 5 mg Wirkstoff pro Tablette

Zusammensetzung:

Wirkstoff	5,0 mg
Lactose-monohydrat	70,8 mg
Mikrokristalline Cellulose	40,0 mg
Carboxymethylcellulose-Natrium, unlöslich quervernetzt	3,0 mg
Magnesiumstearat	1,2 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird für 15 Minuten zusammen mit Lactose-monohydrat, mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium in einem geeigneten Diffusionsmischer gemischt. Magnesiumstearat wird zugesetzt und für weitere 3 Minuten mit den übrigen Stoffen vermischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden, flachen Tabletten mit Facette verpreßt.

Durchmesser der Tablette: 7 mm

Gewicht einer Tablette: 120 mg

169
163

Beispiel 16

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff pro Kapsel

Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
Lactose-monohydrat	130,0 mg
Maisstärke	65,0 mg
Siliciumdioxid hochdispers	2,5 mg
Magnesiumstearat	2,5 mg

Herstellung:

Eine Stärkepaste wird hergestellt, indem ein Teil der Maisstärke mit einer geeigneten Menge heißen Wassers angequollen wird. Die Paste läßt man danach auf Zimmertemperatur abkühlen.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer mit Lactose-monohydrat und Maisstärke für 15 Minuten vorgemischt. Die Stärkepaste wird zugefügt und die Mischung wird ausreichend mit Wasser versetzt, um eine homogene feuchte Masse zu erhalten. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horsten bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe mit den Maschenweiten 1,2 und 0,8 mm gegeben. Hochdisperses Silicium wird in einem geeigneten Mischer in 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in leere Kapselhüllen aus Hartgelatine der Größe 1 gefüllt.

170
164

Beispiel 17

Tabletten mit 200 mg Wirkstoff pro Tablette

Zusammensetzung:

Wirkstoff	200,0 mg
Lactose-mMonohydrat	167,0 mg
Microkristalline Cellulose	80,0 mg
Hydroxypropyl-methylcellulose, Typ 2910	10,0 mg
Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon, unlöslich quervernetzt	20,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg

Herstellung:

HPMC wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vorge-mischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

- Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschenweite 1,2 und 0,8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

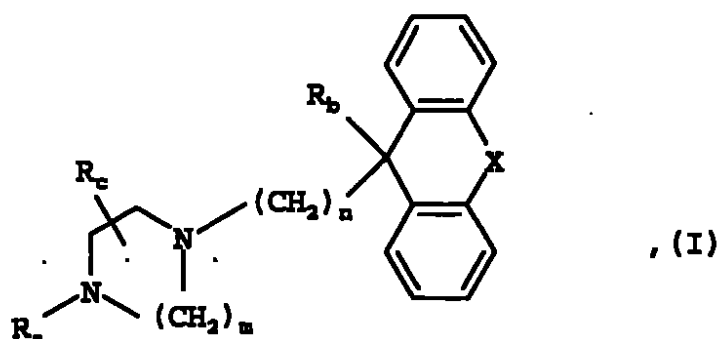
Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblong-förmigen Tabletten verpreßt (16,2 x 7,9 mm).

Gewicht einer Tablette: 480 mg

771
165

Patentansprüche

1. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



in der

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Ethylen-, Imino- oder N-(C₁-, Alkyl)-imino-gruppe,

R_a eine 2- oder ein 3-kerniger aromatischer Kohlenwasserstoff, in dem eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

ein über ein Kohlenstoffatom mit der Piperazinogruppe verknüpfter 2- oder 3-kerniger heteroaromatischer Kohlenwasserstoff bestehend aus

einem ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylring und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Cylopentadienylring, in dem zusätzlich eine Methin-

172
166

gruppe durch ein Stickstoffatom und/oder eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können, oder einem über eine der zwei vorhandenen Vinylengruppen ankondensierten Naphthylring, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält, und einem über die vorhandene Vinylengruppe ankondensierten Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazinring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Naphthyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem Phenylring und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyc-

lus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Pyridin-, Pyrazin- oder Pyridazinring und über die zwei vorhandenen Vinylengruppen jeweils einen ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

wobei die vorstehend erwähnten bi- und tricyclischen Reste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und zusätzlich die Wasserstoffatome in vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile ganz oder teilweise durch Fluoratom ersetzt sein können,

R₂ eine Carboxy-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkoxycarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonylgruppe oder eine R₁NR₂-CO-Gruppe, in der

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₁₋₆-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratom ersetzt sein können und der C₁₋₃-Alkylteil einer C₁₋₃-Alkylaminogruppe durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Pyridyl-, Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Br atom, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratom ersetzt

168

sein können, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

R_1 und R_2 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellen,

und R_3 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden können,

deren Isomere und deren Salze.

2. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_4 der aromatischen und heteroaromatischen Bi- und Tricyclus ein Naphthyl-, Pyrrolo-pyrrol-, Benzofuran-, Pyrido-furan-, Pyridazino-furan-, Pyrimido-furan-, Pyrazino-furan-, Benzothio-phen-, Pyrido-thiophen-, Pyridazino-thiophen-, Pyrimido-thiophen-, Pyrazino-thiophen-, Indol-, Pyrido-pyrrol-, Pyridazino-pyrrol-, Pyrimido-pyrrol-, Pyrazino-pyrrol-, Benzo-pyrazol-, Pyrido-pyrazol-, Pyridazino-pyrazol-, Pyrimido-pyrazol-, Pyrazino-pyrazol-, Benzotriazol-, Pyridino-triazol-, Pyridazino-triazol-, Pyrimido-triazol-, Pyrazino-triazol-, Chinolin-, Is chinolin-, Cinnolin-, Benzo-pyridazin-, Chinazolin-, Benzo-pyrimidin-, Chinoxalin-, Benzo-pyrazin-, Phthalazin-, Pyrido-pyridin-, Pyridazino-pyridin-, Pyrimido-pyridin-, Pyrazin -

pyridin-, Benzoxazol-, Pyrido-oxazol-, Pyridazino-oxazol-,
Pyrimidino-oxazol-, Pyrazino-oxazol-, Benzthiazol-, Pyrido-
thiazol-, Pyridazino-thiazol-, Pyrimidino-thiazol-, Pyrazino-
thiazol-, Benzimidazol-, Pyrido-imidazol-, Pyridazino-imida-
zol-, Pyrimidino-imidazol-, Pyrazino-imidazol-, Pteridin-,
Triazolo-pyridin-, Triazolo-pyridazin-, Triazolo-pyrimidin-,
Triazolo-pyrazin-, Pyridazino-pyrimidin-, Pyrimido-pyrimidin-,
Pteridin-, Phenanthren-, Anthracen-, Dibenzofuran-, Dibenzo-
thiophen-, Acridin-, Phenanthridin-, Phenanthrolin-, Phenan-
zin-, Naphtho-pyrrol-, Naphto-pyrazol-, Naphtho-imidazol-,
Naphtho-pyridin-, Naphtho-pyridazin-, Naphtho-pyrimidin- oder
Naphtho-pyrazin-Ring darstellt,

deren Isomere und deren Salze.

3. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I
gemäß Anspruch 1, in der

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom,
eine Methylen-, Ethylen-, Imino- oder N-(C₁-Alkyl)-imino-
gruppe,

- R₁ eine 2- oder ein 3-kerniger aromatischer Kohlenwasserstoff,
in dem eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom er-
setzt sein kann,

ein über ein Kohlenstoffatom mit der Piperazinogruppe ver-
knüpfter 2- oder 3-kerniger heteroaromatischer Kohlenwasser-
stoff bestehend aus

einem ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden 5-gliedrigen
Heteroarylring und einem über eine Vinylengruppe ankonden-
sierten Cylopentadienylring, in dem zusätzlich eine Methin-

726
170

gruppe durch ein Stickstoffatom und/oder eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können, oder einem über eine der zwei vorhandenen Vinylengruppen ankondensierten Naphthylring, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält, und einem über die vorhandene Vinylengruppe ankondensierten Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazinring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Naphthyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem Phenylring und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyc-

lus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Pyridin-, Pyrazin- oder Pyridazinring und über die zwei vorhandenen Vinylengruppen jeweils einen ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

wobei die vorstehend erwähnten bi- und tricyclischen Reste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und zusätzlich die Wasserstoffatome in vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können,

R_2 eine C_{1-6} -Alkoxycarbonyl-, C_{3-7} -Cycloalkoxycarbonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkoxycarbonylgruppe oder eine R_1NR_2 -CO-Gruppe, in der

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C_{1-6} -Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können und der C_{1-3} -Alkylteil einer C_{1-3} -Alkylaminogruppe durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Pyridyl-, Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-,

178
172

C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

R₁ und R₂ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellen,

und R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden können,

deren Isomere und deren Salze.

4. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 3 oder 4,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R_a eine 2- oder ein 3-kerniger aromatischer Kohlenwasserstoff, in dem eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

ein über ein Kohlenstoffatom mit der Piperazinogruppe verknüpfter 2- oder 3-kerniger heteroaromatischer Kohlenwasserstoff bestehend aus

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können, oder einem über eine der zwei vorhandenen Vinylengruppen ankondensierten Naphthylring, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält, und einem über die vorhandene Vinylengruppe ankondensierten Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazinring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Naphthyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem Phenylring und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein

können und zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Pyridin-, Pyrazin- oder Pyridazinring und über die zwei vorhandenen Vinylengruppen jeweils einen ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

wobei die vorstehend erwähnten bi- und tricyclischen Reste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und zusätzlich die Wasserstoffatome in vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile ganz oder teilweise durch Fluoratom ersetzt sein können,

R_2 eine R_1NR_2 -CO-Gruppe, in der

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C_{1-6} -Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratom ersetzt sein können und der C_{1-3} -Alkylteil einer C_{1-3} -Alkylaminogruppe durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, C_{1-7} -Cycloalkyl-, Pyridyl-, Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratom ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-,

101
175

C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

R_1 und R_2 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellen,

und R_3 ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden können,

deren Isomere und deren Salze.

5. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R_4 eine Naphthyl-, Chinoliny-, Chinazolinyl-, Chinoxaliny-, Benzoxazolyl-, Benzthiazolyl-, Benzimidazolyl-, Pyrido-imidazolyl-, Pyrimido-imidazolyl-, Pyrido-pyridinyl- oder Pyrimido-pyrimidinylgruppe, die jeweils über ein im Bicyclus enthaltenes Kohlenstoffatom mit dem Stickstoffatom der benachbarten Piperazinogruppe verknüpft sind, wobei der Phenylteil der vor-

stehend erwähnten Bicyclen jeweils durch eine Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und eine vorhandene Iminogruppe in den vorstehend erwähnten Bicyclen zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

R_b eine R_1NR_2 -CO-Gruppe, in der

R_1 eine Ethyl- oder Propylgruppe, in der jeweils die Wasserstoffatom in der endständigen Methylgruppe durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Ethyl- oder Propylgruppe, die jeweils endständig durch eine C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert ist, eine C_{1-3} -Alkoxycarbonylmethyl-, Cyclopentyl-, Benzyl-, Phenylethyl- oder Phenylgruppe und

R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellen,

und R_c ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

6. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

m die Zahl 2,

n die Zahl 4;

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R_e eine Naphthyl-, Chinolinyl-, Chinazolinyl-, Benzoxazolyl-, Benzthiazolyl-, Benzimidazolyl-, Pyrido-imidazolyl- oder Pyri-

mido-imidazolylgruppe, die jeweils über ein im Bicyclus enthaltenen Kohlenstoffatom mit dem Stickstoffatom der benachbarten Piperazinogruppe verknüpft sind, wobei eine vorhandene Iminogruppe in den vorstehend erwähnten Bicyclen zusätzlich durch eine C₁-Alkyl-, Phenyl-C₁-alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

R₂ eine R₁NR₂-CO-Gruppe, in der

R₁ eine Ethyl- oder Propylgruppe, in der jeweils die Wasserstoffatom in der endständigen Methylgruppe durch Fluor- atome ersetzt sein können, eine Cyclopentyl-, Methoxycarbonylmethyl-, 2-(Methoxycarbonyl)-ethyl-, Benzyl-, Phenylethyl- oder Phenylgruppe und

R₂ ein Wasserstoffatom darstellen,

und R₃ ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

7. Folgende substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 9-[4-(4-Benzothiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

(b) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

sowie deren Salze.

8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7.

9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 ne-

178

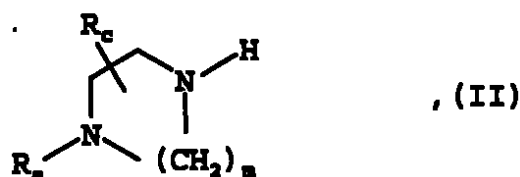
ben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer senkenden Wirkung auf die Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

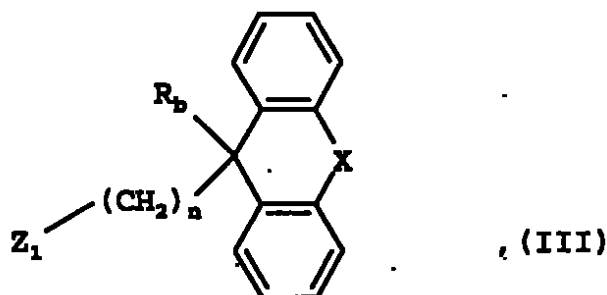
12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

m, R_a und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



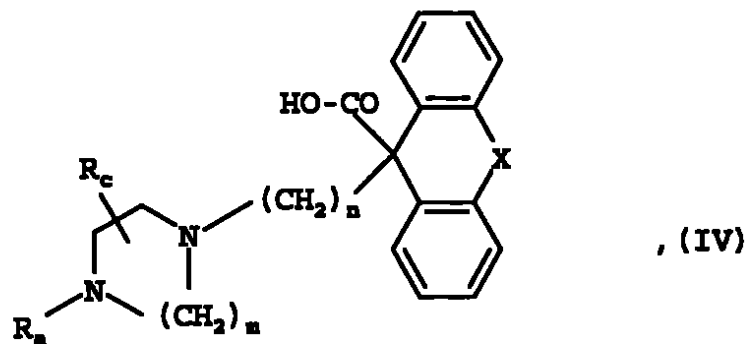
in der

179

n, R_b , X und der tricyclische Ring wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

Z_1 eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

b. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

m, n, X, R_a , R_c und der tricyclische Ring wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung in eine entsprechende Verbindung übergeführt wird und/oder

180

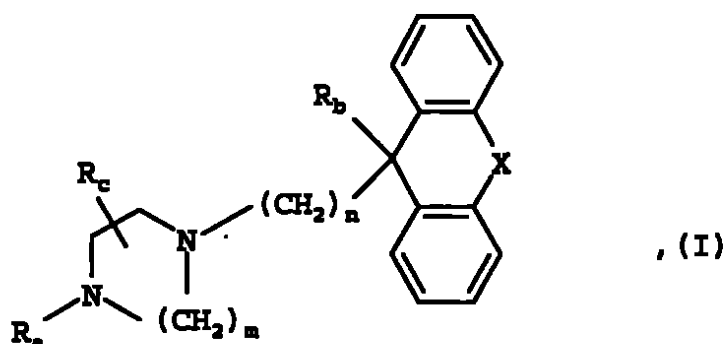
erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c, X, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie deren Herstellung.

REPÚBLICA FEDERAL ALEMANA



Certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de Patente

Número de expediente:	199 63 234.0
Fecha de solicitud:	27 Diciembre 1999
Solicitante/titular:	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG, Ingelheim/Alemania
Título:	Derivados de piperazina sustituidos, su preparación y su empleo como medicamentos
CIP:	C 07 D, A 61 K

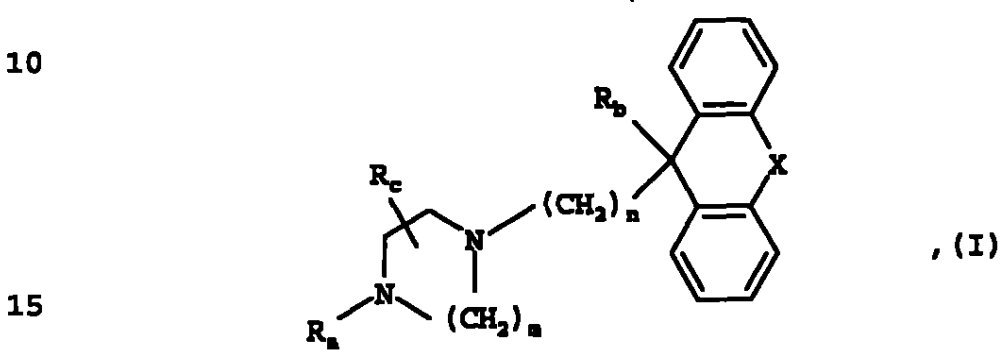
Los documentos anejos son una reproducción fiel y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente.

Munich, 14 de Septiembre de 2000
Oficina de Patentes y Marcas Alemana
El Presidente
Por autorización:

Fdo.: Ebert

Derivados de piperazina sustituidos, su preparación y su empleo como medicamentos

Objeto de la presente invención son derivados de piperazina sustituidos de la fórmula general



sus isómeros, sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles que presentan valiosas propiedades farmacológicas.

Los compuestos de la fórmula general I anterior representan valiosos inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP) y, por lo tanto, se adecuan para reducir el nivel en plasma de las lipoproteínas aterogénicas.

En la fórmula general I anterior
m significa el número 2 ó 3,
n significa el número 1, 2, 3, 4 ó 5,
X significa un enlace carbono-carbono, un átomo de oxígeno, un grupo metileno, etileno, imino o N-(alquil C₁₋₃)-imino,
R_a significa un hidrocarburo aromático de 2 ó 3 núcleos, en el que un grupo metino angular puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno,
un hidrocarburo heteroaromático de 2 ó 3 núcleos enlazado a través de un átomo de carbono con el grupo piperazino, consistente en

- un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno y un anillo de ciclopentadienilo condensado a través de un grupo vinileno, en el que adicionalmente un grupo metino puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno y/o un grupo metino angular puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno,
- 5 un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, un átomo de
- 10 oxígeno o azufre, y un anillo de fenilo o de heteroarilo de 6 miembros, en cada caso condensado a través de uno o dos de los grupos vinileno presentes, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, pudiendo ser los
- 15 anillos condensados iguales o diferentes, o un anillo de naftilo condensado a través de uno de los dos grupos vinileno presentes, pudiendo estar reemplazado adicionalmente en un biciclo o triciclo, así formado, un átomo de carbono angular por un átomo de nitrógeno, o
- 20 un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, un átomo de oxígeno o azufre y un átomo de oxígeno, nitrógeno o
- 25 azufre o dos átomos de nitrógeno, y un anillo de fenilo, naftilo, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina condensado a través del grupo vinileno presente, pudiendo estar reemplazado un átomo de carbono angular por un átomo de nitrógeno,
- 30 un anillo de naftilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y un anillo de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo condensado a través de un grupo vinileno, pudiendo estar reemplazado un átomo de carbono
- 35 angular por un átomo de nitrógeno, o un anillo de fenilo y un anillo de heteroarilo de 6

791
185

- miembros, en cada caso condensado a través de uno o dos de los grupos vinileno presentes, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, pudiendo ser los anillos condensados iguales o diferentes y, adicionalmente, en un biciclo o triciclo, así formado, un átomo de carbono angular puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno,
- un anillo de piridina, pirazina o piridazina y un anillo de fenilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros, en cada caso condensado a través de los dos grupos vinileno presentes, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, pudiendo ser los anillos condensados iguales o diferentes y, adicionalmente, en un triciclo, así formado, un átomo de carbono angular puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno,
- pudiendo estar mono- o di-sustituídos los radicales bicíclicos y tricíclicos, precedentemente mencionados, adicionalmente en el esqueleto de carbonos, con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, con un grupo alquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o N,N-di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y, adicionalmente, los átomos de hidrógeno en las partes de alquilo y alcoxi precedentemente mencionadas pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor,
- R_6 significa un grupo carboxi, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, cicloalcoxi C_{3-7} -carbonilo o fenil-alcoxi C_{1-3} -carbonilo o un grupo $R_1NR_2-\dot{C}O$, en el que
- R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-6} , en los que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, y la parte de alquilo C_{1-3} de un grupo alquil C_{1-3} -amino puede estar reemplazada por un grupo carboxi o alcoxi C_{1-3} -carbonilo o, en posición 2 ó 3, puede estar reemplazada también

por un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-
 -amino, un grupo cicloalquilo C_{3-7} , piridilo, piridinil-
 -alquilo C_{1-3} , fenilo, naftilo o fenil-alquilo C_{1-3} ,
 pudiendo estar sustituidos los grupos fenilo precedente-
 5 mente mencionados en cada caso con un átomo de flúor,
 cloro o bromo, con un grupo alquilo C_{1-3} , en el que los
 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su
 totalidad o en parte, por átomos de flúor, con un grupo
 hidroxil, alcoxi C_{1-3} , carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo,
 10 aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, N,N-di-(al-
 quil C_{1-3})-aminocarbonilo o N,N-di-(alquil C_{1-3})-amino, o
 R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno situado entre-
 medias, representan un grupo cicloalquilenimino de 3 a
 7 miembros, pudiendo estar reemplazado el grupo metileno
 15 en la posición 4 en un grupo cicloalquilenimino de 6 ó
 7 miembros adicionalmente por un átomo de oxígeno o
 azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, imino o N-
 -(alquil C_{1-3})-imino,

y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} ,
 20 pudiendo estar mono- o di-sustituido el grupo tricíclico en
 la fórmula general precedentemente mencionada con átomos de
 flúor o cloro, con grupos metilo o metoxi, y los sustituyen-
 tes pueden ser iguales o diferentes.

Por uno de los anillos mencionados precedentemente en la
 25 definición del radical R_4 se han de entender los bicí-
 clicos y tricíclicos aromáticos y heteroaromáticos conocidos por la
 bibliografía tales como se describen, por ejemplo en "The
 Ring Index, segunda edición, A.M. Patterson, L.T. Capell,
 D.F. Walker, American Chemical Society 1960", por un anillo
 30 de 2 núcleos se ha de entender, por ejemplo, en particular el
 anillo de naftilo, pirrolo-pirrol, benzofurano, pirido-fura-
 no, piridazino-furano, pirimido-furano, pirazino-furano, ben-
 zotiofeno, pirido-tiofeno, piridazino-tiofeno, pirimido-tio-
 feno, pirazino-tiofeno, indol, pirido-pirrol, piridazino-pi-
 35 rrol, pirimido-pirrol, pirazino-pirrol, benzo-pirazol, piri-
 do-pirazol, piridazino-pirazol, pirimido-pirazol, pirazino-

193
187

-pirazol, benzotriazol, piridino-triazol, piridazino-triazol, pirimido-triazol, pirazino-triazol, quinolina, isoquinolina, cinolina, benzopiridazina, quinazolina, benzo-pirimidina, quinoxalina, benzo-pirazina, ftalazina, pirido-piridina, piridazino-piridina, pirimido-piridina, pirazino-piridina, benzoxazol, pirido-oxazol, piridazino-oxazol, pirimidino-oxazol, pirazino-oxazol, benzotiazol, pirido-tiazol, piridazino-tiazol, pirimidino-tiazol, pirazino-tiazol, bencimidazol, pirido-imidazol, piridazino-imidazol, pirimidino-imidazol, pirazino-imidazol, pteridina, triazolo-piridina, triazolo-piridazina, triazolo-pirimidina, triazolo-pirazina, piridazino-pirimidina, pirimido-pirimidina o pteridina, y por un anillo de 3 núcleos se ha de entender el anillo de fenanteno, antraceno, dibenzofurano, dibenzotiofeno, acridina, fenantridina, fenantrolina, fenanzina, nafto-pirrol, nafto-pirazol, nafto-imidazol, nafto-piridina, nafto-piridazina, nafto-pirimidina o nafto-pirazina.

Además, a la definición de las partes de alquilo y alcoxi saturadas precedentemente mencionadas, que contienen más de 2 átomos de carbono, se unen también sus isómeros ramificados tales como, por ejemplo, el grupo isopropilo, terc-butilo, isobutilo, etc.

Compuestos de la fórmula general I anterior preferidos son aquellos, en los que

25 m significa el número 2 ó 3,
n significa el número 3, 4 ó 5,
X significa un enlace carbono-carbono, un átomo de oxígeno, un grupo metileno, etileno, imino o N-(alquil C₁₋₃)-imino,
R_n significa un hidrocarburo aromático de 2 ó 3 núcleos, en el que un grupo metino angular puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno,
un hidrocarburo heteroaromático de 2 ó 3 núcleos enlazado a través de un átomo de carbono con el grupo piperazino, consistente en

35 un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, y un anillo de ciclopentadie-

- nilo condensado a través de un grupo vinileno, en el que adicionalmente un grupo metino puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno y/o un grupo metino angular puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno,
- 5 un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, un átomo de oxígeno o azufre, y un anillo de fenilo o de heteroarilo
- 10 de 6 miembros, en cada caso condensado a través de uno o dos de los grupos vinileno presentes, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, pudiendo ser los anillos condensados iguales o diferentes, o un anillo de naftilo condensado a través de uno de los dos grupos
- 15 vinileno presentes, pudiendo estar reemplazado adicionalmente en un biciclo o triciclo, así formado, un átomo de carbono angular por un átomo de nitrógeno, o un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo
- 20 alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, un átomo de oxígeno o azufre y un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre o dos átomos de nitrógeno, y un anillo de fenilo, naftilo, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina
- 25 condensado a través del grupo vinileno presente, pudiendo estar reemplazado un átomo de carbono angular por un átomo de nitrógeno, un anillo de naftilo o un anillo de heteroarilo de 6
- 30 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y un anillo de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo condensado a través de un grupo vinileno, pudiendo estar reemplazado un átomo de carbono angular por un átomo de nitrógeno, o un anillo de fenilo y un anillo de heteroarilo de 6
- 35 miembros, en cada caso condensado a través de uno o dos de los grupos vinileno presentes, que contiene uno, dos

- o tres átomos de nitrógeno, pudiendo ser los anillos condensados iguales o diferentes y, adicionalmente, en un biciclo o triciclo, así formado, un átomo de carbono angular puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno,
- 5 un anillo de piridina, pirazina o piridazina y un anillo de fenilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros, en cada caso condensado a través de los dos grupos vinileno presentes, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno,
- 10 pudiendo ser los anillos condensados iguales o diferentes y, adicionalmente, en un triciclo, así formado, un átomo de carbono angular puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno,
- pudiendo estar mono- o di-sustituídos los radicales bicíclicos y tricíclicos, precedentemente mencionados, adicionalmente en el esqueleto de carbonos, con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, con un grupo alquilo C_{1-3} , hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o N,N-di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y, adicionalmente, los átomos de hidrógeno en las partes de alquilo y alcoxi precedentemente mencionadas pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor,
- 15 R_1 significa un grupo alcoxi C_{1-3} -carbonilo, cicloalcoxi C_{3-7} -carbonilo o fenil-alcoxi C_{1-3} -carbonilo o un grupo R_1NR_2-CO , en el que
- 20 R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-3} , en los que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, y la parte de alquilo C_{1-3} de un grupo alquil C_{1-3} -amino puede estar reemplazada por un grupo carboxi o alcoxi C_{1-3} -carbonilo o, en posición 2 ó 3, puede estar reemplazada también por un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino,
- 30 un grupo cicloalquilo C_{3-7} , piridilo, piridinil-alquilo C_{1-3} , fenilo, naftilo o fenil-alquilo C_{1-3} ,
- 35

196
190

- 5 pudiendo estar sustituidos los grupos fenilo precedente-
mente mencionados en cada caso con un átomo de flúor,
cloro o bromo, con un grupo alquilo C_{1-3} , en el que los
átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su
totalidad o en parte, por átomos de flúor, con un grupo
hidroxi, alcoxi C_{1-3} , carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo,
aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, N,N-di-(al-
quil C_{1-3})-aminocarbonilo o N,N-di-(alquil C_{1-3})-amino, o
10 R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno situado entre-
medias, representan un grupo cicloalquilenimino de 3 a
7 miembros, pudiendo estar reemplazado el grupo metileno
en la posición 4 en un grupo cicloalquilenimino de 6 ó
7 miembros adicionalmente por un átomo de oxígeno o
azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, imino o N-
15 -(alquil C_{1-3})-imino,
y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} ,
pudiendo estar mono- o di-sustituido el grupo tricíclico en
la fórmula general precedentemente mencionada con átomos de
flúor o cloro, con grupos metilo o metoxi, y los sustituyen-
20 tes pueden ser iguales o diferentes,
sus isómeros y sus sales.

- Compuestos de la fórmula general I anterior particular-
mente preferidos son aquellos, en los que
m significa el número 2 ó 3,
25 n significa el número 3 ó 4,
X significa un enlace carbono-carbono o un átomo de oxígeno,
 R_4 significa un hidrocarburo aromático de 2 ó 3 núcleos, en
el que un grupo metino angular puede estar reemplazado por un
átomo de nitrógeno,
30 un hidrocarburo heteroaromático de 2 ó 3 núcleos enlazado a
través de un átomo de carbono con el grupo piperazino,
consistente en
un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene un
grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo
35 alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , fenilo, piridinilo,
piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, un átomo de

- oxígeno o azufre, y un anillo de fenilo o de heteroarilo de 6 miembros, en cada caso condensado a través de uno o dos de los grupos vinileno presentes, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, pudiendo ser los
- 5 anillos condensados iguales o diferentes, o un anillo de naftilo condensado a través de uno de los dos grupos vinileno presentes, pudiendo estar reemplazado adicionalmente en un biciclo o triciclo, así formado, un átomo de carbono angular por un átomo de nitrógeno, o
- 10 un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, un átomo de oxígeno o azufre y un átomo de oxígeno, nitrógeno o
- 15 azufre o dos átomos de nitrógeno, y un anillo de fenilo, naftilo, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina condensado a través del grupo vinileno presente, pudiendo estar reemplazado un átomo de carbono angular por un átomo de nitrógeno,
- 20 un anillo de naftilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y un anillo de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo condensado a través de un grupo vinileno, pudiendo estar reemplazado un átomo de carbono angular por un átomo de nitrógeno, o
- 25 un anillo de fenilo y un anillo de heteroarilo de 6 miembros, en cada caso condensado a través de uno o dos de los grupos vinileno presentes, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, pudiendo ser los anillos condensados iguales o diferentes y, adicionalmente, en
- 30 un biciclo o triciclo, así formado, un átomo de carbono angular puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno,
- un anillo de piridina, pirazina o piridazina y un anillo
- 35 de fenilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros, en cada caso condensado a través de los dos grupos vinileno

presentes, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, pudiendo ser los anillos condensados iguales o diferentes y, adicionalmente, en un triciclo, así formado, un átomo de carbono angular puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno, pudiendo estar mono- o di-sustituídos los radicales bicíclicos y tricíclicos, precedentemente mencionados, adicionalmente en el esqueleto de carbonos, con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, con un grupo alquilo C_{1-3} , hidroxí, alcoxi C_{1-3} , carboxí, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o N,N-di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y, adicionalmente, los átomos de hidrógeno en las partes de alquilo y alcoxi precedentemente mencionadas pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, R_2 significa un grupo R_1NR_2-CO , en el que R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-6} , en los que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, y la parte de alquilo C_{1-3} de un grupo alquil C_{1-3} -amino puede estar reemplazada por un grupo carboxí o alcoxi C_{1-3} -carbonilo o, en posición 2 ó 3, puede estar reemplazada también por un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, un grupo cicloalquilo C_{1-7} , pirídilo, piridinil-alquilo C_{1-3} , fenilo, naftilo o fenil-alquilo C_{1-3} , pudiendo estar sustituidos los grupos fenilo precedentemente mencionados en cada caso con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo alquilo C_{1-3} , en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con un grupo hidroxí, alcoxi C_{1-3} , carboxí, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo o N,N-di-(alquil C_{1-3})-amino, o R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno situado entre medias, representan un grupo cicloalquilenimino de 3 a

- 7 miembros, pudiendo estar reemplazado el grupo metileno en la posición 4 en un grupo cicloalquilenimino de 6 ó 7 miembros adicionalmente por un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, imino o N-
- 5 -(alquil C_{1-3})-imino,
- y R_c significa un átomo de hidrógeno, pudiendo estar mono- o di-sustituido el grupo tricíclico en la fórmula general precedentemente mencionada con átomos de flúor o cloro, con grupos metilo o metoxi, y los sustituyen-
- 10 tes pueden ser iguales o diferentes,
- en particular aquellos compuestos de la fórmula general I, en los que
- m significa el número 2 ó 3,
- n significa el número 3, 4 ó 5,
- 15 X significa un enlace carbono-carbono o un átomo de oxígeno,
- R_a significa un grupo naftilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, pirido-imidazolilo, pirimido-imidazolilo, pirido-piridinilo o pirimido-pirimidinilo, que están enlazados, en cada
- 20 caso a través de un átomo de carbono contenido en el biciclo, con el átomo de nitrógeno del grupo piperazino contiguo, pudiendo estar monosustituida la parte de fenilo de los biciclos precedentemente mencionados en cada caso con un grupo trifluorometilo o nitro, o mono- o di-sustituida con
- 25 átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos metilo, metoxi o etoxi, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, y un grupo imino presente en los biciclos precedentemente mencionados puede estar sustituido adicionalmente con un grupo alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , fenilo o piridilo,
- 30 R_b significa un grupo R_1NR_2-CO , en el que
- R_1 representa un grupo etilo o propilo, en el que en cada caso los átomos de hidrógeno en el grupo metilo en posición terminal pueden estar reemplazados por átomos de flúor, un grupo etilo o propilo que en cada caso está
- 35 sustituido en posición terminal con un grupo alcoxi C_{1-3} -
-carbonilo, alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, un

grupo alcoxi C_{1-3} -carbonilmetilo, ciclopentilo, bencilo, feniletilo o fenilo y

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y R_2 significa un átomo de hidrógeno,

5 sus isómeros y sus sales.

Compuestos de la fórmula general I anterior muy particularmente preferidos son aquellos, en los que

m significa el número 2,

n significa el número 4,

10 X significa un enlace carbono-carbono o un átomo de oxígeno,

R_3 significa un grupo naftilo, quinolinilo, quinazolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, pirido-imidazolilo o pirimido-imidazolilo, que están enlazados, en cada caso a través de un átomo de carbono contenido en el biciclo,

15 con el átomo de nitrógeno del grupo piperazino contiguo, pudiendo estar un grupo imino presente en los bicíclulos precedentemente mencionados sustituido adicionalmente con un grupo alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , fenilo o piridilo,

R_4 significa un grupo R_1NR_2-CO , en el que

20 R_1 representa un grupo etilo o propilo, en el que en cada caso los átomos de hidrógeno en el grupo metilo en posición terminal pueden estar reemplazados por átomos de flúor, un grupo ciclopentilo, metoxycarbonilmetilo, 2-(metoxycarbonil)-etilo, bencilo, feniletilo o fenilo

25 y

R_2 representa un átomo de hidrógeno,

y R_3 significa un átomo de hidrógeno,

sus isómeros y sus sales.

A título de ejemplo se pueden mencionar los siguientes

30 compuestos particularmente preferidos:

(a) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-benzotiazol-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico y

35 (b) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico,

195

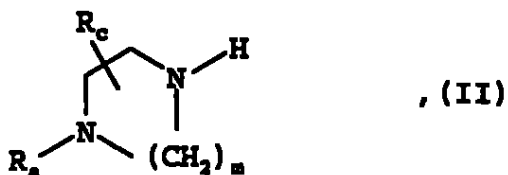
así como sus sales.

De acuerdo con la invención los nuevos compuestos se obtienen según procedimientos conocidos en la bibliografía, por ejemplo según los siguientes procedimientos:

5

a. Reacción de un compuesto de fórmula general

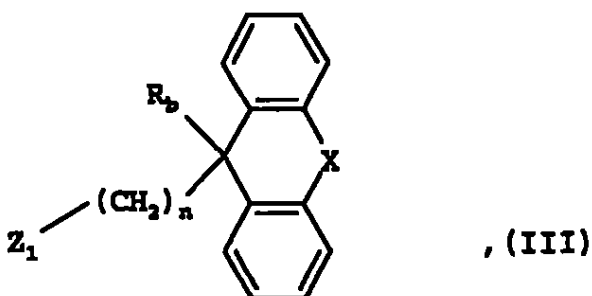
10



en la que

m, R_a y R_c están definidos como se menciona al comienzo, con
15 un compuesto de la fórmula general

20



25 en la que

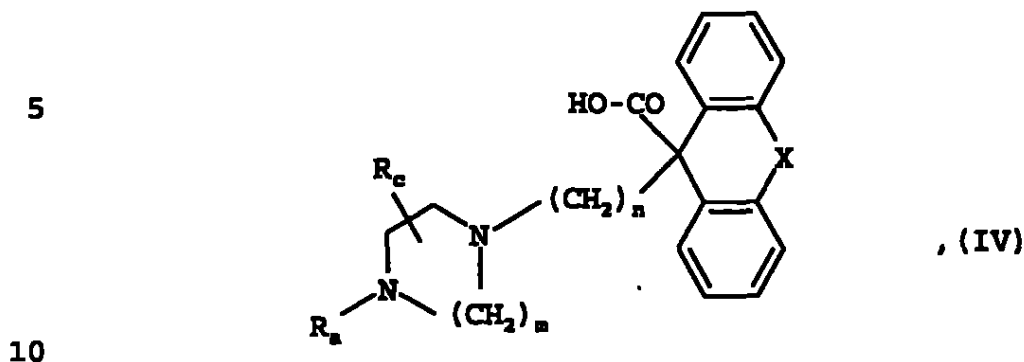
n, R_b, X y el anillo tricíclico están definidos como se menciona al comienzo y

Z₁ significa un grupo lábil nucleóforo tal como un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o yodo.

30

La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, tolueno, acetona/agua, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, eventualmente en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio, terc-butilato de potasio o N-etil-diisopropilamina, a temperaturas entre 0 y
35 100°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 60°C.

b. Reacción de un compuesto de la fórmula general



en la que

m, n, X, R_a, R_c y el anillo tricíclico están definidos como se menciona al comienzo, con una amina de la fórmula general

15



en la que

R_b está definido como se menciona al comienzo, o con sus
20 derivados reactivos.

La reacción se lleva a cabo convenientemente con un correspondiente halogenuro o anhídrido de la fórmula general IV en un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter, tetrahidrofurano, dioxano,
25 benceno, tolueno, acetonitrilo o sulfolano, eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica, a temperaturas entre -20 y 200°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 160°C. Esta reacción se puede llevar a cabo, sin embargo, también con el ácido libre, eventualmente en presencia de
30 un agente activador del ácido o de un agente sustractor de agua, por ejemplo en presencia de éster isobutílico de ácido clorofórmico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, tricloruro de fósforo, pentóxido de
35 fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida/hidroxisuccinimida ó 1-hidroxibenzotriazol, N,N'-

-carbonildiimidazol o N,N'-tionildiimidazol o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono, a temperaturas entre -20 y 200°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 160°C.

Si, de acuerdo con la invención, se obtiene un compuesto
5 de la fórmula general I, que contiene un grupo nitro, entonces éste se puede transformar, mediante reducción, en un correspondiente compuesto de amino, o un compuesto de la fórmula general I que contiene un grupo amino o imino, entonces éste se puede transformar, mediante
10 alquilación, en un correspondiente compuesto.

La posterior reducción de un grupo nitro se lleva a cabo convenientemente por hidrogenolisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como platino, paladio/
15 carbón o níquel Raney en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, tetrahydrofurano, dioxano, dimetilformamida o ácido acético glacial, eventualmente bajo adición de un ácido tal como ácido clorhídrico y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero preferiblemente de 1 a 5 bar, con metales tales como hierro,
20 estaño o zinc, en presencia de un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico, con sales tales como sulfato de hierro(II), cloruro de estaño(II), sulfuro de sodio, hidrogenosulfito de sodio o ditionito de sodio, o con hidrazina en presencia de níquel Raney, a temperaturas entre 0 y 100°C,
25 pero preferiblemente a temperaturas entre 20 y 60°C.

La posterior alquilación se lleva a cabo eventualmente en un disolvente o mezcla de disolventes tales como cloruro de metileno, dimetilformamida, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahydrofurano, benceno/tetrahydrofurano, dioxano,
30 dimetilsulfóxido o sulfolano, con un agente alquilante tal como un correspondiente halogenuro o éster de ácido sulfónico, por ejemplo con yoduro de metilo, bromuro de etilo, sulfato de dimetilo o cloruro de bencilo, eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria o en presencia de
35 una base inorgánica, convenientemente a temperaturas entre 0 y 150°C, preferiblemente a temperaturas entre 0 y 100°C.

198

En el caso de las reacciones precedentemente descritas, grupos reactivos eventualmente presentes tales como grupos hidroxilo, carboxi, amino, alquilamino o imino se pueden proteger durante la reacción mediante grupos protectores habituales que, después de la reacción, se separan de nuevo.

Por ejemplo, como radical protector para un grupo hidroxilo entra en consideración el grupo trimetilsililo, terc-butil-dimetilsililo, acetilo, benzilo, metilo, etilo, terc-butilo, tritilo, bencilo o tetrahidropirano, como radicales protectores para un grupo carboxi entra en consideración el grupo trimetilsililo, metilo, etilo, terc-butilo, bencilo o tetrahidropirano y como radicales protectores para un grupo amino, alquilamino o imino entran en consideración el grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, bencilo, metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo y, para el grupo amino, adicionalmente el grupo ftalilo.

La eventual subsiguiente separación de un radical protector utilizado se efectúa, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, ácido acético/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base alcalina tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o en condiciones apróticas, por ejemplo en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0 y 120°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 100°C. La separación de un grupo sililo puede realizarse, sin embargo, también mediante fluoruro de tetrabutylamonio tal como se ha descrito precedentemente.

La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxycarbonilo se efectúa, sin embargo, por ejemplo por hidrogenólisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbón en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético o ácido acético glacial, eventualmente bajo adición de un ácido

tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 100°C, pero preferiblemente a temperaturas entre 20 y 60°C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero preferiblemente de 3 a 5 bar. La separación de un radical 2,4-dimetoxibencilo se efectúa, sin embargo, de preferencia en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

La separación de un radical terc-butilo o terc-butiloxi-carbonilo se efectúa preferiblemente por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o por tratamiento con yodotrimetilsilano, eventualmente con utilización de un disolvente tal como cloruro de metileno, dioxano, metanol o dietiléter.

La separación de un radical trifluoroacetilo se efectúa preferiblemente por tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico, eventualmente en presencia de un disolvente tal como ácido acético, a temperaturas entre 50 y 120°C, o por tratamiento con lejía de sosa, eventualmente en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0 y 50°C.

La separación de un radical ftalilo se efectúa preferiblemente en presencia de hidrazina o de una amina primaria tal como metilamina, etilamina o n-butilamina, en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/agua o dioxano, a temperaturas entre 20 y 50°C.

Además, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, como ya se ha mencionado al comienzo, se pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros. Así, por ejemplo, mezclas cis/trans se pueden separar en sus isómeros cis y trans, y compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo se pueden separar en sus enantiómeros.

Así, por ejemplo, las mezclas cis/trans obtenidas se pueden separar por cromatografía en sus isómeros cis y trans, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, que se manifiestan en racematos, se pueden separar según métodos en sí conocidos (véase Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus

206
200

antípodas ópticos, y compuestos de la fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos se pueden separar, en virtud de sus diferencias físico-químicas, según métodos en sí conocidos, por ejemplo por cromatografía y/o cristali-
5 zación fraccionada, en sus diastereoisómeros que, en el caso de que resulten en forma racémica, se pueden separar a continuación en los enantiómeros tal como se ha mencionado antes.

La separación en los enantiómeros se efectúa de prefe-
10 rencia mediante separación en columna en fases quirales o por recristalización en un disolvente ópticamente activo, o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados tales como, por ejemplo, ésteres o amidas, en particular ácidos y sus
15 derivados activados o alcoholes, y separación de la mezcla de sales diastereoisómeras o del derivado, obtenido de esta manera, por ejemplo en virtud de diferentes solubilidades, pudiendo liberarse a partir de las sales diastereoisómeras puras o de los derivados los antípodas libres mediante la
20 acción de agentes adecuados. Ácidos ópticamente activos particularmente habituales son, por ejemplo, las formas D y L de ácido tartárico o ácido dibenzoiltartárico, ácido di-o-
-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido can-
fosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido qui-
25 naico. Como alcohol ópticamente activo entra en considera-
ción, por ejemplo, (+) ó (-)-mentol y como radical acilo ópticamente activo en amidas entra en consideración, por ejemplo, (+) ó (-)-mentiloxicarbonilo.

Además, los compuestos de la fórmula I obtenidos se
30 pueden transformar en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran en consideración para ello, por ejemplo, ácido clor-
hídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,
35 ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cí-
trico, ácido tartárico o ácido maleico.

Además, los nuevos compuestos de la fórmula I, así obtenidos, en el caso de que éstos contengan un grupo ácido tal como un grupo carboxi, se pueden transformar en caso deseado a continuación en sus sales con bases inorgánicas u
5 orgánicas, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles. Como bases entran en consideración en este caso, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, arginina, ciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

10 Los compuestos de las fórmulas generales II a VI utilizados como sustancias de partida son conocidos por la bibliografía o se obtienen según procedimientos conocidos por la bibliografía o bien se describen en los Ejemplos.

Un compuesto de la fórmula general II se obtiene, por
15 ejemplo, por reacción de un compuesto de la fórmula general $R_1'-Cl$ con una correspondiente piperazina u homopiperazina, en la que un grupo imino está sustituido con el radical Z_1 , representando Z_1 un átomo de hidrógeno o un grupo protector para un grupo amino, por ejemplo el grupo terc-butoxicarboni-
20 lo o benciloxicarbonilo, en la masa fundida o en un disolvente tal como etanol, dioxano o dimetilformamida, en presencia de una base tal como trietilamina y a temperaturas entre 0 y 130°C. La separación del grupo protector se efectúa según procedimientos conocidos por la bibliografía y conduce a un
25 compuesto de la fórmula general II.

Un compuesto de la fórmula general III se obtiene, por ejemplo, por reacción de un correspondiente ácido carboxílico disustituido con un α,ω -dihalogenoalcano en presencia de una base fuerte tal como diisopropilamida de litio, amida de
30 sodio o hidruro de sodio, y subsiguiente reacción del ácido carboxílico con una correspondiente amina.

Un compuesto de la fórmula general IV se obtiene, convenientemente, por reacción de un derivado de ácido carboxílico correspondientemente protegido con una correspondiente
35 piperazina u homopiperazina.

Tal como ya se mencionó al comienzo, los compuestos de

la fórmula general I y sus sales fisiológicamente compatibles presentan valiosas propiedades farmacológicas. Éstos representan en particular valiosos inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP) y, por lo tanto, se adecuan para la reducción del nivel en plasma de las lipoproteínas aterógenas.

Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la invención se investigaron en cuanto a sus efectos biológicos como sigue:

- 10 Inhibidores de MTP se identificaron mediante un ensayo de actividad de MTP exento de células. Microsomas solubilizados del hígado procedentes de distintas especies (por ejemplo, rata, cerdo) pueden utilizarse como fuente de MTP. Para la preparación de vesículas donantes y aceptoras, lípidos
- 15 disueltos en disolventes orgánicos se mezclaron en una relación adecuada y, mediante soplado del disolvente en corriente de nitrógeno, se aplicaron en forma de una capa delgada sobre una pared del recipiente de vidrio. La solución utilizada para la preparación de vesículas donantes contenía
- 20 400 μ M de fosfatidilcolina, 75 μ M de cardiolipina y 10 μ M de [^{14} C]-trioleína (68,8 μ Ci/mg). Para la preparación de vesículas aceptoras se utilizó una solución a base de fosfatidilcolina 1,2 mM, 5 μ M de trioleína y 15 μ M de [^{3} H]-dipalmitoilfosfatidilcolina (108 mCi/mg). Las vesículas se forman
- 25 por humectación de los lípidos secados con tampón de ensayo y subsiguiente tratamiento por ultrasonidos. Poblaciones de vesículas de tamaño unitario se obtuvieron mediante filtración en gel de los lípidos tratados por ultrasonidos. El ensayo de actividad de MTP contiene vesículas donantes,
- 30 vesículas aceptoras, así como la fuente de MTP en tampón de ensayo. Se añadieron sustancias a partir de soluciones patrón con contenido en DMSO concentradas y la concentración final en DMSO en el ensayo ascendió a 0,1%. La reacción se inició mediante la adición de MTP. Después de un correspondiente
- 35 tiempo de incubación, el proceso de transferencia se detuvo mediante la adición de 500 μ l de una suspensión de intercam-

203

bio de aniones SOURCE 30Q (Pharmacia Biotech). La mezcla se sacudió durante 5 minutos y las vesículas donantes fijadas al material de intercambio de aniones se separaron por centrifugación. La radiactividad de [³H] y [¹⁴C] que se encuentra en el material sobrenadante se determinó mediante medición por centelleo líquido y, a partir de ella, se calculó el hallazgo de las vesículasceptoras y la velocidad de transferencia de triglicéridos.

En virtud de las propiedades biológicas precedentemente mencionadas, los compuestos de la fórmula general I y sus sales fisiológicamente compatibles se adecuan en particular para reducir la concentración en plasma de lipoproteínas con contenido en apolipoproteína B (apoB) aterógenas tales como quilomicrones y/o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), así como sus residuos tales como lipoproteínas de baja densidad (LDL) y/o lipoproteína (a) (Lp(a)), para el tratamiento de hiperlipidemias, para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis y de sus consecuencias clínicas, y para la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas tales como diabetes mellitus, adiposidad y pancreatitis, siendo preferida la administración por vía oral.

La dosis diaria necesaria para conseguir un efecto correspondiente se encuentra en el adulto entre 0,5 y 500 mg, convenientemente entre 1 y 350 mg, pero preferiblemente entre 5 y 200 mg.

Para ello, los compuestos de la fórmula I preparados de acuerdo con la invención, eventualmente en combinación con otras sustancias activas tales como otros reductores de lípidos, por ejemplo con inhibidores de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la biosíntesis del colesterol tales como inhibidores de escualeno sintasa e inhibidores de escualeno ciclasa, resinas que se fijan a ácido biliar, fibratos, inhibidores de la resorción de colesterol, niacina, probucol, inhibidores de CETP e inhibidores de ACAT junto con una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes habituales inertes, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, saca-

rosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbita, agua/poli-etilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa, o sustancias con contenido en grasas tales como grasa dura o sus mezclas adecuadas, se pueden incorporar en preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

Los siguientes Ejemplos han de explicar más detalladamente la invención:

Ejemplo 1

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-(benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

a. Ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

A una solución de 21 g (0,1 mol) de ácido 9-fluorenocarboxílico en 700 ml de tetrahidrofurano se añaden gota a gota, a 0°C y bajo nitrógeno, 89 ml (0,11 mol) de una solución de n-butil-litio 1,6 molar en hexano y se agita durante una hora. A continuación, se añaden, asimismo a 0°C, 13,13 ml (0,11 mol) de dibromobutano, y la solución se agita durante 30 horas a la temperatura ambiente. Después de este tiempo, se añaden 50 ml de agua y se agita durante 30 minutos. La solución se concentra, se mezcla con agua y se extrae con 250 ml de dietiléter. La fase acuosa se acidifica con 150 ml de ácido clorhídrico 1N y se extrae tres veces en cada caso con 250 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina. Rendimiento: 18,5 g (53,6% del teórico), punto de fusión: 123°C

b. Cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

23 g (0,067 mol) de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-

205

-9-carboxílico se disuelven en 40 ml de diclorometano y se mezclan con tres gotas de dimetilformamida y 6,96 ml (0,081 mol) de cloruro de oxalilo, disuelto en 10 ml de diclorometano, bajo nitrógeno a 0°C. Se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. A continuación, se elimina el disolvente y el producto bruto se hace reaccionar ulteriormente sin purificación adicional.

Rendimiento: 24 g (99% del teórico)

10 c. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

A una solución de 9,35 g (0,069 mol) de hidrocloreto de 2,2,2-trifluoroetilamina y 26 ml (0,188 mol) de trietilamina en 550 ml de diclorometano se añaden gota a gota, a 0°C bajo nitrógeno, 23 g (0,063 mol) de cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae en cada caso dos veces con agua, ácido clorhídrico 1N y solución de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación. La purificación se efectúa por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético = 8:1).

Rendimiento: 15,8 g (58,6% del teórico),

25 punto de fusión: 172°C.

d. 2-(piperazin-1-il)-benzotiazol

Una solución de 1,7 g (0,01 mol) de 2-clorobenzotiazol, 4,76 g (0,05 mol) de piperazina y 7 ml (0,05 mol) de trietilamina en 50 ml de etanol se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra, se combina con agua y se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, el agente de secado se separa por filtración y el filtrado se concentra. El residuo se lava con dietiléter.

Rendimiento: 1,3 g (59,3% del teórico),

af2
206

punto de fusión: a partir de 279°C, descomposición

$C_{11}H_{11}N_3S$ (M = 219,31)

Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 220

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 220

5

e. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-(benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Una suspensión de 0,2 g (0,469 mmol) de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico, 0,17 g (0,775 mmol) de 2-(piperazin-1-il)-benzotiazol, 0,1 g de carbonato de potasio y 1 ml de agua en 10 ml de acetonitrilo se agita durante 10 horas a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se vierte sobre agua, se extrae con diclorometano y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. La purificación se efectúa por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetonitrilo = 20:1, a continuación diclorometano/metanol = 20:1).

Rendimiento: 0,16 g (60,4% del teórico),

20 punto de fusión: 49-52°C

$C_{31}H_{31}F_3N_3O_2S$ (M = 564,67)

Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 565

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 565

Análogamente al Ejemplo 1, se pueden preparar los siguientes compuestos:

(1) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(5-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

30

(2) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

35 (3) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-

207

-carboxílico

(4) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-bromo-
-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-
5 -carboxílico

Ejemplo 2

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-(benzoxazol-2-
10 -il)-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

a. 2-(piperazin-1-il)-benzoxazol

A una solución de 1 g (0,012 mol) de piperazina y 7 ml
(0,05 mol) de trietilamina en 10 ml de diclorometano se añade
15 gota a gota, a 0°C, una solución de 1,5 g (0,01 mol) de
clorobenzoxazol en 20 ml de diclorometano y se agita durante
una hora a esta temperatura. A continuación, se extrae con
agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, el
agente de secado se separa por filtración y el filtrado se
20 concentra. El residuo se lava con acetona.

Rendimiento: 0,33 g (16,2% del teórico),

punto de fusión: > 300°C

$C_{11}H_{11}N_3O$ (M = 203,24)

Calc.: pico molar (M+H)⁺ : 204

25 Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 204

b. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-(benzoxazol- -2-il)-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Una solución de 0,3 g (0,7 mmol) de (2,2,2-trifluoro-
30 etil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carbo-
xílico, 0,2 g (0,98 mmol) de 2-(piperazin-1-il)-benzoxazol y
1 ml de trietilamina en 10 ml de tetrahidrofurano se calienta
durante 48 horas a reflujo. La mezcla de reacción se vierte
a continuación en agua, se extrae dos veces con diclorometano
35 y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de
sodio. La purificación se efectúa por cromatografía en

24
208

columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético = 1:1).

Rendimiento: 0,15 g (27,2% del teórico),

punto de fusión: 128°C

5 $C_{11}H_{11}F_3N_3O_2$ (M = 548,61)

Calc.: pico molar (M+H)⁺ : 549

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 549

Análogamente al Ejemplo 2, se pueden preparar los siguientes compuestos:

10

(1) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(5-metoxi-benzoxazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

15

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(4-metil-benzoxazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Ejemplo 3

20

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-(quinolin-2-il)-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

a. 2-(piperazin-1-il)-quinolina

Una suspensión de 3,65 g (0,022 mol) de 2-cloroquinolina, 6,88 g (0,08 mol) de piperazina y 1,12 g (0,02 mol) de carbonato de potasio en 150 ml de tolueno se calienta a reflujo durante cinco horas. Después del enfriamiento, se extrae dos veces con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se concentra. El residuo se mezcla con metanol. A continuación, se filtra y el filtrado se concentra.

30

b. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-(quinolin-2-il)-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

35

Preparada análogamente al Ejemplo 2b, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-

-fluoreno-9-carboxílico y 2-(piperazin-1-il)-quinolina.

Rendimiento: 0,14 g (35,6% del teórico),

punto de fusión: 56-57°C

$C_{22}H_{17}F_3N_4O$ (M = 558,65)

5 Calc.: pico molar (M+H)⁺ : 559

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 559

Análogamente al Ejemplo 3, se pueden preparar los siguientes compuestos:

10 (1) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-fluoro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

15 (2) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

20 (3) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-bromo-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

25 (4) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-trifluorometil-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

(5) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-metil-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

30 (6) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-metoxiquinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

(7) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-nitroquinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

35

(8) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(8-cloroqui-

nolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

(9) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-[1,4]diazepan-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

5

(10) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-propil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

(11) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-pentil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Ejemplo 4

(Propil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

a. (Propil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1c, a partir de n-propilamina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico.

Rendimiento: 1,4 g (52,7% del teórico),

punto de fusión: 46-48°C

$C_{21}H_{24}BrNO$ (M = 386,33)

Calc.: pico molar (M+H)⁺ : 386/8

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 386/8

b. (Propil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2b, a partir de (propil)-amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(piperazin-1-il)-quinolina.

Rendimiento: 0,14 g (34,7% del teórico),

$C_{34}H_{38}N_4O$ (M = 518,70)

Calc.: pico molar (M+H)⁺ : 519

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 519

Análogamente al Ejemplo 4 se puede preparar el siguiente compuesto:

(1) (Propil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-cloro-quinolin-2-il)-
5 -piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Ejemplo 5

(Bencil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-
10 -il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

a. (Bencil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-
-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1c, a partir de
15 bencilamina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-
-9-carboxílico.

Rendimiento: 2,1 g (71% del teórico),

$C_{25}H_{24}BrNO$ (M = 434,38)

Calc.: pico molar (M-H)⁻ : 432/34

20 Enc. : pico molar (M-H)⁻ : 432/34

b. (Bencil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-
-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2b, a partir de
25 (bencil)-amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-
-carboxílico y 2-(piperazin-1-il)-quinolina.

Rendimiento: 0,12 g (30,6% del teórico),

$C_{38}H_{38}N_4O$ (M = 566,75)

Calc.: pico molar (M+H)⁺ : 567

30 Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 567

Ejemplo 6

(Etil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-
35 -butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

210
212

a. (Etil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1c, a partir de hidrocloruro de etilamina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-bu-
5 til)-9H-fluoreno-9-carboxílico.

Rendimiento: 2,25 g (87,9% del teórico),

$C_{28}H_{27}BrNO$ (M = 372,30)

Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 372/74

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 372/74

10

b. (Etil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2b, a partir de (etil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxí-
15 lico y 2-(piperazin-1-il)-quinolina.

Rendimiento: 0,09 g (22,1% del teórico),

$C_{33}H_{28}N_4O$ (M = 504,68)

Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 505

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 505

20 Análogamente al Ejemplo 6 se puede preparar el siguiente compuesto:

(1) (Etil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-cloro-quinolin-2-il)-pi-
perazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

25

Ejemplo 7

(Ciclopentil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

30

a. (Ciclopentil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1c, a partir de ciclopentilamina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-
35 -fluoreno-9-carboxílico.

Rendimiento: 2,05 g (72,3% del teórico),

$C_{13}H_{16}BrNO$ (M = 412,37)

Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 412/4

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 412/4

5 b. (Ciclopentil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2b, a partir de (ciclopentil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(piperazin-1-il)-quinolina.

10 Rendimiento: 0,18 g (45,5% del teórico),

$C_{16}H_{18}N_4O$ (M = 544,74)

Cal. : pico molar M⁺ : 544

Enc. : pico molar M⁺ : 544

15 Ejemplo 8

(Fenil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

20 a. (Fenil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1c, a partir de anilina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico.

25 Rendimiento: 1,42 g (49,1% del teórico),

punto de fusión: 111-113°C

$C_{14}H_{12}BrNO$ (M = 420,35)

Cal. : pico molar (M-H)⁻ : 418/20

Enc. : pico molar (M-H)⁻ : 418/20

30

b. (Fenil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2b, a partir de (fenil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(piperazin-1-il)-quinolina.

35

Rendimiento: 0,09 g (22,8% del teórico),

220
214

$C_{27}H_{26}N_4O$ (M = 552,72)

Cal. : pico molar M^r : 552

Enc. : pico molar M^r : 552

Análogamente al Ejemplo 8 se pueden preparar los siguientes compuestos:

- (1) (Fenetil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico
- 10 (2) Éster metílico de ácido ({9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carbonil}-amino)-acético
- (3) Éster metílico de ácido ({9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carbonil}-amino)-propiónico
- 15 (4) (Dimetilaminoetil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico
- (5) Pirrolidin-1-il-{9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-il}-metanona
- 20 (6) Morfolin-4-il-{9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-il}-metanona
- (7) (Etil-metil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico
- 25

Ejemplo 9

- 30 (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-quinazolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2b, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(piperazin-1-il)-quinazolina.

- 35 Rendimiento: 0,13 g (33% del teórico),

$C_{32}H_{32}F_3N_5O$ (M = 559,64)

215

Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 560

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 560

Análogamente al Ejemplo 9 se pueden preparar los siguientes compuestos:

5

(1) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-quinoxalin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

10 (2) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

(3) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-pteridin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

15

(4) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico .

20 (5) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(9-metil-9H-purin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

(6) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-[1,8]naftiridin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

25

Ejemplo 10

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

30

a. 2-cloro-1-metil-bencimidazol

Una solución de 5 g (0,032 mol) de 2-clorobencimidazol en 30 ml de dimetilformamida se mezcla a 0°C con 1,4 g (0,033 mol) de hidruro de sodio (al 55%). Después de una hora, se añaden gota a gota 2,06 ml (0,033 mol) de yoduro de metilo y se agita durante una hora. A continuación, la mezcla de

35

reacción se combina con agua, el precipitado resultante se separa por filtración y el producto se recristaliza en éter de petróleo.

Rendimiento: 2,6 g (47,6% del teórico),

5

b. 1-metil-2-(piperazin-1-il)-bencimidazol

Una mezcla a base de 1 g (6,02 mmol) de 2-cloro-1-metil-bencimidazol y 2,58 g (30 mmol) de piperazina se calienta sin disolvente hasta 150°C. La masa fundida enfriada se mezcla sucesivamente con agua y ácido clorhídrico diluido y se extrae con diclorometano. A continuación, la fase acuosa se alcaliniza con lejía de sosa diluida y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. La purificación se efectúa por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco = 5:1:0,1).

Rendimiento: 0,4 g (30,8% del teórico),

punto de fusión: 99°C

$C_{12}H_{16}N_4$ (M = 216,28)

20 Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 217

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 217

c. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

25

Preparada análogamente al Ejemplo 1e, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 1-metil-2-(piperazin-1-il)-bencimidazol.

30 Rendimiento: 0,24 g (46,2% del teórico),

punto de fusión: a partir de 70°C (espuma)

$C_{33}H_{24}F_3N_5O$ (M = 561,65)

Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 562

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 562

35 Análogamente al Ejemplo 10 se pueden preparar los siguientes compuestos:

23
217

- (1) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-etil-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
- 5 (2) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-propil-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
- (3) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-isopropil-
10 -bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
- (4) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-bencil-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-
15 -carboxílico
- (5) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-fenil-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
20
- (6) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-piridin-2-il-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
- 25 (7) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
- (8) (Etil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
30
- (9) (Propil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
- 35 (10) (Bencil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

218

- (11) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(5-cloro-1-metil-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
- 5 (12) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-cloro-1-metil-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
- (13) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(5,6-dicloro-1-metil-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
- 10
- (14) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-nafto[2,3-d]imidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
- 15
- (15) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-bencimidazol-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
- 20
- (16) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-propil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
- (17) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-pentil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
- 25

Ejemplo 11

30

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(8-etoxi-naftalin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

a. 7-(4-bencil-piperazin-1-il)-naftalin-1-ol

35

Una suspensión a base de 25 g (0,156 mol) de naftalin-1,7-diol, 35 ml (0,202 mol) de 1-bencil-piperazina y 60 g

219

(0,316 mol) de disulfito de sodio en 250 ml de agua se calienta a reflujo durante cuatro días bajo nitrógeno. Después del enfriamiento, el precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca en la estufa de
5 secado.

Rendimiento: 37,18 g (74,8% del teórico),

$C_{21}H_{22}N_2O$ (M = 318,42)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 319

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 319

10

b. 1-bencil-4-(8-etoxi-naftalin-2-il)-piperazina

Una suspensión de 37 g (0,116 mol) de 7-(4-bencil-piperazin-1-il)-naftalin-1-ol y 15 g (0,134 mol) de terc-butilato de potasio en 150 ml de dimetilformamida se agita durante 30
15 minutos a la temperatura ambiente y, a continuación, se mezcla lentamente con 11 ml (0,135 mol) de yoduro de etilo. Se agita durante 14 horas a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentra y el residuo se extrae con diclorometano y agua. Se filtra sobre óxido de
20 aluminio, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación. El residuo se recrystaliza en isopropanol.

Rendimiento: 34 g (84,5% del teórico),

punto de fusión: 60-62°C

25 $C_{23}H_{26}N_2O$ (M = 346,47)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 347

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 347

c. 1-(8-etoxi-naftalin-2-il)-piperazina

30 Una solución de 24,9 g (0,072 mol) de 1-bencil-4-(8-etoxi-naftalin-2-il)-piperazina en 360 ml de etanol se mezcla con 5 g de paladio sobre carbón (al 10%) y se agita a una presión de hidrógeno de 5 bar a la temperatura ambiente. El catalizador se separa, el filtrado se concentra y el residuo
35 se lava con dietiléter.

Rendimiento: 15,5 g (84% del teórico),

punto de fusión: 158-161°C

$C_{16}H_{20}N_2O$ (M = 256,35)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 257

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 257

5

d. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(8-etoxi-naftalin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Una suspensión de 0,5 g (1,17 mmol) de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico, 0,3 g (1,17 mmol) de 1-(8-etoxi-naftalin-2-il)-piperazina y 1 g (7 mmol) de carbonato de potasio en 50 ml de dimetilformamida se agita durante 14 horas a 90°C. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y el precipitado se separa por filtración. La purificación se efectúa por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético = 3:2).

Rendimiento: 0,18 g (29,9% del teórico),

$C_{38}H_{38}F_3N_3O_2$ (M = 601,71)

Cal.: pico molar M⁺ : 601

20 Enc.: pico molar M⁺ : 601

Ejemplo 12

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil]-9H-xanteno-9-carboxílico

a. Ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico

Preparado análogamente al Ejemplo 1a, a partir de ácido 9-xantenocarboxílico y dibromobutano.

30 Rendimiento: 24 g (70,2% del teórico),

$C_{18}H_{17}BrO_3$ (M = 361,23)

Cal.: pico molar (M-H)⁻ : 359/61

Enc.: pico molar (M-H)⁻ : 359/61

35 b. Cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico

221

Preparado análogamente al Ejemplo 1b, a partir de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico y clorur de oxalilo.

Rendimiento: 10,6 g (97% del teórico)

5

c. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1c, a partir de hidrocloreuro de 2,2,2-trifluoroetilamina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico.

10

Rendimiento: 10 g (80,5% del teórico),

$C_{26}H_{11}BrF_3NO_2$ (M = 442,27)

Cal.: pico molar (M-H)⁻ : 440/2

Enc.: pico molar (M-H)⁻ : 440/2

15

d. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-benzotiazol-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-xanteno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1f, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico y 2-(piperazin-1-il)-benzotiazol.

20

Rendimiento: 0,18 g (45,7% del teórico),

punto de fusión: 58-62°C

$C_{31}H_{21}F_3N_4O_2S$ (M = 580,67)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 581

25 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 581

Ejemplo 13

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-benzoxazol-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-xanteno-9-carboxílico

30

Preparada análogamente al Ejemplo 2b, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico y 2-(piperazin-1-il)-benzoxazol.

Rendimiento: 0,22 g (43,1% del teórico),

35 punto de fusión: 196-197°C

$C_{31}H_{21}F_3N_4O_2$ (M = 564,61)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 565

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 565

Ejemplo 14

5

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-xanteno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2b, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-xanteno-9-carboxílico y 2-(piperazin-1-il)-quinolina.

10 Rendimiento: 0,12 g (30,8% del teórico),
punto de fusión: 178°C

C₂₃H₂₃F₃N₄O₂ (M = 574,65)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 575

15 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 575

Análogamente al Ejemplo 14 se pueden preparar los siguientes compuestos:

(1) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-fluoro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-xanteno-9-carboxílico

(2) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-xanteno-9-carboxílico

(3) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-bromo-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-xanteno-9-carboxílico

30

(4) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-trifluorometil-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-xanteno-9-carboxílico

35 (5) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-metil-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-xanteno-9-carboxílico

223

- (6) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-metoxi-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-xanteno-9-carboxílico
- 5 (7) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(8-cloro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-xanteno-9-carboxílico
- (8) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-benzimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-xanteno-9-carboxílico
- 10
- (9) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-quinazolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-xanteno-9-carboxílico
- 15

Ejemplo 15

Comprimidos con 5 mg de principio activo por comprimido

20 Composición:

Principio activo	5,0 mg
Lactosa monohidrato	70,8 mg
Celulosa microcristalina	40,0 mg
25 Carboximetilcelulosa de sodio, reticulada	3,0 mg
de forma insoluble	
Estearato de magnesio	1,2 mg

Preparación:

- 30 El principio activo se mezcla durante 15 minutos junto con lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio en un mezclador de difusión adecuado. Se añade estearato de magnesio y se mezcla durante otros 3 minutos con las restantes sustancias.
- 35 La mezcla acabada se prensa en una prensa para comprimidos para formar comprimidos redondos y planos con una faceta.

Diámetro del comprimido: 7 mm

Peso de un comprimido: 120 mg

Ejemplo 16

5

Cápsulas con 50 mg de principio activo por cápsula

Composición:

10	Principio activo	50,0 mg
	Lactosa monohidrato	130,0 mg
	Almidón de maíz	65,0 mg
	Dióxido de silicio muy disperso	2,5 mg
	Estearato de magnesio	2,5 mg

15

Preparación:

Se prepara una pasta de almidón hinchando una parte del almidón de maíz con una cantidad adecuada de agua caliente. Después se deja que la pasta se enfríe hasta la temperatura

20 ambiente.

El principio activo se mezcla previamente durante 15 minutos en un mezclador adecuado con lactosa monohidrato y almidón de maíz. La pasta de almidón se añade y la mezcla se combina suficientemente con agua con el fin de obtener una

25 masa homogénea. La masa húmeda se añade a través de un tamiz con una anchura de malla de 1,6 mm. El granulado tamizado se seca en soleras a aproximadamente 55°C durante 12 horas.

El granulado secado se añade después a través de tamices con anchuras de malla de 1,2 y 0,8 mm. Silicio muy disperso

30 se mezcla en un mezclador adecuado, en el espacio de 3 minutos, con el granulado. Después se añade estearato de magnesio y se mezcla durante otros 3 minutos.

La mezcla final se envasa, con ayuda de una máquina envasadora de cápsulas, en envueltas de cápsula vacías de gela-

35 tina dura del tamaño 1.

Ejempl 17

Comprimidos con 200 mg de principio activo por comprimido

5 Composición:

	Principio activo	200,0 mg
	Lactosa monohidrato	167,0 mg
	Celulosa microcristalina	80,0 mg
10	Hidroxipropil-metilcelulosa, tipo 2910	10,0 mg
	Poli-1-vinil-2-pirrolidona, reticulada de manera insoluble	20,0 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

15 Preparación:

HPMC se dispersa en agua caliente. La mezcla proporciona, después del enfriamiento, una solución transparente.

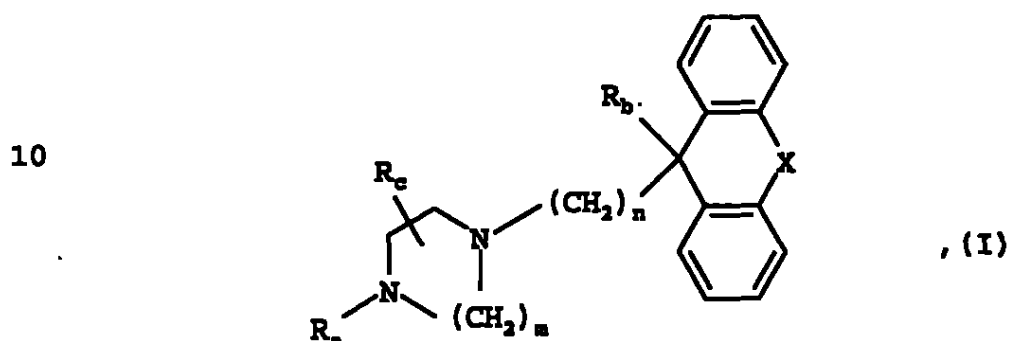
El principio activo se mezcla previamente en un mezclador adecuado durante 5 minutos con lactosa monohidrato y celulosa microcristalina. Se añade la solución en HPMC y se continúa la mezcladura hasta que se obtenga una masa húmeda homogénea. La masa húmeda se añade a través de un tamiz con una anchura de malla de 1,6 mm. El granulado tamizado se seca en soleras a aproximadamente 55°C durante 12 horas.

25 El granulado secado se añade después a través de tamices con anchuras de malla de 1,2 y 0,8 mm. Poli-1-vinil-2-pirrolidona se mezcla con el granulado durante 3 minutos en un mezclador adecuado. Después, se añade estearato de magnesio y se mezcla durante otros 3 minutos.

30 La mezcla final se comprime en una prensa para comprimidos para formar comprimidos oblongos (16,2 x 7,9 mm).
Peso de un comprimido: 480 mg.

REIVINDICACIONES

1.- Derivados de piperazina sustituidos de la fórmula
5 general



15 en la que
m significa el número 2 ó 3,
n significa el número 1, 2, 3, 4 ó 5,
X significa un enlace carbono-carbono, un átomo de oxígeno,
20 un grupo metileno, etileno, imino o N-(alquil C₁₋₃)-imino,
R_a significa un hidrocarburo aromático de 2 ó 3 núcleos, en
el que un grupo metino angular puede estar reemplazado por un
átomo de nitrógeno,
un hidrocarburo heteroaromático de 2 ó 3 núcleos enlazado a
25 través de un átomo de carbono con el grupo piperazino,
consistente en

30 un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene uno
o dos átomos de nitrógeno y un anillo de ciclopentadie-
nilo condensado a través de un grupo vinileno, en el que
adicionalmente un grupo metino puede estar reemplazado
por un átomo de nitrógeno y/o un grupo metino angular
puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno,
un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene un
grupo imino eventualmente sustituido con un grupo
35 alquilo C₁₋₃, fenil-alquilo C₁₋₃, fenilo, piridinilo,
piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, un átomo de

- oxígeno o azufre, y un anillo de fenilo o de heteroarilo de 6 miembros, en cada caso condensado a través de uno o dos de los grupos vinileno presentes, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, pudiendo ser los
- 5 anillos condensados iguales o diferentes, o un anillo de naftilo condensado a través de uno de los dos grupos vinileno presentes, pudiendo estar reemplazado adicionalmente en un biciclo o triciclo, así formado, un átomo de carbono angular por un átomo de nitrógeno, o
- 10 un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, un átomo de oxígeno o azufre y un átomo de oxígeno, nitrógeno o
- 15 azufre o dos átomos de nitrógeno, y un anillo de fenilo, naftilo, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina condensado a través del grupo vinileno presente, pudiendo estar reemplazado un átomo de carbono angular por un átomo de nitrógeno,
- 20 un anillo de naftilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y un anillo de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo condensado a través de un grupo vinileno, pudiendo estar reemplazado un átomo de carbono angular por un átomo de nitrógeno, o
- 25 un anillo de fenilo y un anillo de heteroarilo de 6 miembros, en cada caso condensado a través de uno o dos de los grupos vinileno presentes, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, pudiendo ser los anillos
- 30 condensados iguales o diferentes y, adicionalmente, en un biciclo o triciclo, así formado, un átomo de carbono angular puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno,
- 35 un anillo de piridina, pirazina o piridazina y un anillo de fenilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros, en cada caso condensado a través de los dos grupos vinileno

- presentes, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, pudiendo ser los anillos condensados iguales o diferentes y, adicionalmente, en un triciclo, así formado, un átomo de carbono angular puede estar reemplazado
- 5 por un átomo de nitrógeno,
- pudiendo estar mono- o di-sustituídos los radicales bicíclicos y tricíclicos, precedentemente mencionados, adicionalmente en el esqueleto de carbonos, con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, con un grupo alquilo C_{1-3} , hidroxí,
- 10 alcoxi C_{1-3} , carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o N,N-di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y, adicionalmente, los átomos de hidrógeno en las partes de alquilo y alcoxi precedentemente mencionadas pueden estar
- 15 reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor,
- R_b significa un grupo carboxi, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, cicloalcoxi C_{1-7} -carbonilo o fenil-alcoxi C_{1-3} -carbonilo o un grupo R_1NR_2-CO , en el que
- 20 R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-6} , en los que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, y la parte de alquilo C_{1-3} de un grupo alquil C_{1-3} -amino puede estar
- 25 reemplazada por un grupo carboxi o alcoxi C_{1-3} -carbonilo o, en posición 2 ó 3, puede estar reemplazada también por un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, un grupo cicloalquilo C_{1-7} , piridilo, piridinil-alquilo C_{1-3} , fenilo, naftilo o fenil-alquilo C_{1-3} , pudiendo estar sustituidos los grupos fenilo precedentemente mencionados en cada caso con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo alquilo C_{1-3} , en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con un grupo
- 30 hidroxí, alcoxi C_{1-3} , carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, N,N-di-(al-
- 35

quil C₁₋₃)-aminocarbonilo o N,N-di-(alquil C₁₋₃)-amino, o
R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno situado entre-
medias, representan un grupo cicloalquilenimino de 3 a
7 miembros, pudiendo estar reemplazado el grupo metileno
5 en la posición 4 en un grupo cicloalquilenimino de 6 a
7 miembros adicionalmente por un átomo de oxígeno o
azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, imino o N-
-(alquil C₁₋₃)-imino,

y R₃ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃,
10 pudiendo estar mono- o di-sustituido el grupo tricíclico en
la fórmula general precedentemente mencionada con átomos de
flúor o cloro, con grupos metilo o metoxi, y los sustituyen-
tes pueden ser iguales o diferentes,
sus isómeros y sus sales.

15 2.- Derivados de piperazina sustituidos de la fórmula
general I según la reivindicación 1, en la que
R₄ del biciclo y triciclo aromático y heteroaromático
representa un anillo de naftilo, pirrolo-pirrol, benzofurano,
pirido-furano, piridazino-furano, pirimido-furano, pirazino-
20 furano, benzotiofeno, pirido-tiofeno, piridazino-tiofeno,
pirimido-tiofeno, pirazino-tiofeno, indol, pirido-pirrol,
piridazino-pirrol, pirimido-pirrol, pirazino-pirrol, benzo-
pirazol, pirido-pirazol, piridazino-pirazol, pirimido-pi-
razol, pirazino-pirazol, benzotriazol, piridino-triazol,
25 piridazino-triazol, pirimido-triazol, pirazino-triazol,
quinolina, isoquinolina, cinolina, benzo-piridazina, quinazo-
lina, benzopirimidina, quinoxalina, benzo-pirazina, ftalazi-
na, pirido-piridina, piridazino-piridina, pirimido-piridina,
pirazino-piridina, benzoxazol, pirido-oxazol, piridazino-
30 -oxazol, pirimidino-oxazol, pirazino-oxazol, benzotiazol,
pirido-tiazol, piridazino-tiazol, pirimidino-tiazol, pirazi-
no-tiazol, bencimidazol, pirido-imidazol, piridazino-imida-
zol, pirimidino-imidazol, pirazino-imidazol, pteridina,
triazolo-piridina, triazolo-piridazina, triazolo-pirimidina,
35 triazolo-pirazina, piridazino-pirimidina, pirimido-pirimidi-
na, pteridina, fenanteno, antraceno, dibenzofurano, dibenzo-

tiofeno, acridina, fenantridina, fenantrolina, fenanzina, nafto-pirrol, nafto-pirazol, nafto-imidazol, nafto-piridina, nafto-piridazina, nafto-pirimidina o nafto-pirazina, sus isómeros y sus sales.

- 5 3.- Derivados de piperazina sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en la que
m significa el número 2 ó 3,
n significa el número 3, 4 ó 5,
X significa un enlace carbonó-carbono, un átomo de oxígeno,
10 un grupo metileno, etileno, imino o N-(alquil C₁₋₃)-imino,
R_a significa un hidrocarburo aromático de 2 ó 3 núcleos, en el que un grupo metino angular puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno,
un hidrocarburo heteroaromático de 2 ó 3 núcleos enlazado a
15 través de un átomo de carbono con el grupo piperazino, consistente en
un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, y un anillo de ciclopentadienilo condensado a través de un grupo vinileno, en el que
20 adicionalmente un grupo metino puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno y/o un grupo metino angular puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno,
un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo
25 alquilo C₁₋₃, fenil-alquilo C₁₋₃, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, un átomo de oxígeno o azufre, y un anillo de fenilo o de heteroarilo de 6 miembros, en cada caso condensado a través de uno o dos de los grupos vinileno presentes, que contiene
30 uno, dos o tres átomos de nitrógeno, pudiendo ser los anillos condensados iguales o diferentes, o un anillo de naftilo condensado a través de uno de los dos grupos vinileno presentes, pudiendo estar reemplazado adicionalmente en un biciclo o triciclo, así formado, un átomo
35 de carbono angular por un átomo de nitrógeno, o un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene un

- grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, un átomo de oxígeno o azufre y un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre o dos átomos de nitrógeno, y un anillo de fenilo, naftilo, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina condensado a través del grupo vinileno presente, pudiendo estar reemplazado un átomo de carbono angular por un átomo de nitrógeno,
- 10 un anillo de naftilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y un anillo de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo condensado a través de un grupo vinileno, pudiendo estar reemplazado un átomo de carbono angular por un átomo de nitrógeno, o
- 15 un anillo de fenilo y un anillo de heteroarilo de 6 miembros, en cada caso condensado a través de uno dos de los grupos vinileno presentes, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, pudiendo ser los anillos condensados iguales o diferentes y, adicionalmente, en
- 20 un biciclo o triciclo, así formado, un átomo de carbono angular puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno,
- 25 un anillo de piridina, pirazina o piridazina y un anillo de fenilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros, en cada caso condensado a través de los dos grupos vinileno presentes, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, pudiendo ser los anillos condensados iguales o diferentes y, adicionalmente, en un triciclo, así formado,
- 30 do, un átomo de carbono angular puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno,
- pudiendo estar mono- o di-sustituídos los radicales bicíclicos y tricíclicos, precedentemente mencionados, adicionalmente en el esqueleto de carbonos, con un átomo de flúor, cloro,
- 35 bromo o yodo, con un grupo alquilo C_{1-3} , hidroxí, alcoxi C_{1-3} , carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -

232

-aminocarbonilo o N,N-di-(alquil C₁₋₃)-amin carbonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y, adicionalmente, los átomos de hidrógeno en las partes de alquilo y alcoxi precedentemente mencionadas pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, R₂ significa un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, cicloalcoxi C₃₋₇-carbonilo o fenil-alcoxi C₁₋₃-carbonilo o un grupo R₁NR₂-CO, en el que

R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₆, en los que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, y la parte de alquilo C₁₋₃ de un grupo alquil C₁₋₃-amino puede estar reemplazada por un grupo carboxi o alcoxi C₁₋₃-carbonilo o, en posición 2 ó 3, puede estar reemplazada también por un grupo amino, alquil C₁₋₃-amino o di-(alquil C₁₋₃)-amino, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, piridilo, piridinil-alquilo C₁₋₃, fenilo, naftilo o fenil-alquilo C₁₋₃, pudiendo estar sustituidos los grupos fenilo precedentemente mencionados en cada caso con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo alquilo C₁₋₃, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con un grupo hidroxil, alcoxi C₁₋₃, carboxi, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo o N,N-di-(alquil C₁₋₃)-amino, o R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno situado entre medias, representan un grupo cicloalquilenimino de 3 a 7 miembros, pudiendo estar reemplazado el grupo metileno en la posición 4 en un grupo cicloalquilenimino de 6 ó 7 miembros adicionalmente por un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, imino o N-(alquil C₁₋₃)-imino,

y R₃ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃, pudiendo estar mono- o di-sustituido el grupo tricíclico en la fórmula general precedentemente mencionada con átomos de

flúor o cloro, con grupos metilo o metoxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, sus isómeros y sus sales.

- 4.- Derivados de piperazina sustituidos de la fórmula
- 5 general I según la reivindicación 1, en la que
- m significa el número 2 ó 3,
- n significa el número 3 ó 4,
- X significa un enlace carbono-carbono o un átomo de oxígeno,
- R_a significa un hidrocarburo aromático de 2 ó 3 núcleos, en
- 10 el que un grupo metino angular puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno,
- un hidrocarburo heteroaromático de 2 ó 3 núcleos enlazado a través de un átomo de carbono con el grupo piperazino, consistente en
- 15 un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, fenil-alquilo C₁₋₃, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, un átomo de oxígeno o azufre, y un anillo de fenilo o de heteroarilo
- 20 de 6 miembros, en cada caso condensado a través de uno o dos de los grupos vinileno presentes, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, pudiendo ser los anillos condensados iguales o diferentes, o un anillo de naftilo condensado a través de uno de los dos grupos
- 25 vinileno presentes, pudiendo estar reemplazado adicionalmente en un biciclo o triciclo, así formado, un átomo de carbono angular por un átomo de nitrógeno, o
- un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo
- 30 alquilo C₁₋₃, fenil-alquilo C₁₋₃, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, un átomo de oxígeno o azufre y un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre o dos átomos de nitrógeno, y un anillo de fenilo, naftilo, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina
- 35 condensado a través del grupo vinileno presente, pudiendo estar reemplazado un átomo de carbono angular

- por un átomo de nitrógeno,
un anillo de naftilo o un anillo de heteroarilo de 6
miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno,
y un anillo de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo condensado a través de un grupo vinileno,
5 pudiendo estar reemplazado un átomo de carbono angular por un átomo de nitrógeno, o
un anillo de fenilo y un anillo de heteroarilo de 6
miembros, en cada caso condensado a través de uno o dos
10 de los grupos vinileno presentes, que contiene uno, dos
o tres átomos de nitrógeno, pudiendo ser los anillos
condensados iguales o diferentes y, adicionalmente, en
un biciclo o triciclo, así formado, un átomo de carbono
angular puede estar reemplazado por un átomo de nitrógeno,
15
un anillo de piridina, pirazina o piridazina y un anillo
de fenilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros, en
cada caso condensado a través de los dos grupos vinileno
presentes, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno,
20 pudiendo ser los anillos condensados iguales o
diferentes y, adicionalmente, en un triciclo, así formado,
un átomo de carbono angular puede estar reemplazado
por un átomo de nitrógeno,
pudiendo estar mono- o di-sustituídos los radicales bicíclicos y tricíclicos, precedentemente mencionados, adicionalmente
25 en el esqueleto de carbonos, con un átomo de flúor, cloro,
bromo o yodo, con un grupo alquilo C_{1-3} , hidroxí, alcoxi C_{1-3} ,
carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -
-aminocarbonilo o N,N-di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y, adicionalmente,
30 los átomos de hidrógeno en las partes de alquilo y
alcoxi precedentemente mencionadas pueden estar reemplazados,
en su totalidad o en parte, por átomos de flúor,
 R_b significa un grupo R_1NR_2-CO , en el que
35 R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significan
átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-6} , en los que los

- átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, y la parte de alquilo C_{1-3} , de un grupo alquil C_{1-3} -amino puede estar reemplazada por un grupo carboxi o alcoxi C_{1-3} -carbonilo o, en posición 2 ó 3, puede estar reemplazada también por un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, un grupo cicloalquilo C_{3-7} , piridilo, piridinil-alquilo C_{1-3} , fenilo, naftilo o fenil-alquilo C_{1-3} , pudiendo estar sustituidos los grupos fenilo precedentemente mencionados en cada caso con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo alquilo C_{1-3} , en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con un grupo hidroxil, alcoxi C_{1-3} , carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo o N,N-di-(alquil C_{1-3})-amino, o R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno situado entre medias, representan un grupo cicloalquilenimino de 3 a 7 miembros, pudiendo estar reemplazado el grupo metileno en la posición 4 en un grupo cicloalquilenimino de 6 ó 7 miembros adicionalmente por un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, imino o N-(alquil C_{1-3})-imino,
- y R_3 significa un átomo de hidrógeno,
- pudiendo estar mono- o di-sustituido el grupo tricíclico en la fórmula general precedentemente mencionada con átomos de flúor o cloro, con grupos metilo o metoxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, sus isómeros y sus sales.
- 5.- Derivados de piperazina sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en la que
- m significa el número 2 ó 3,
- n significa el número 3, 4 ó 5,
- X significa un enlace carbono-carbono o un átomo de oxígeno,
- R_1 significa un grupo naftilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazoli-

lo, pirido-imidazolilo, pirimido-imidazolilo, pirido-piridinilo o pirimido-pirimidinilo, que están enlazados, en cada caso a través de un átomo de carbono contenido en el biciclo, con el átomo de nitrógeno del grupo piperazino contiguo, pudiendo estar monosustituida la parte de fenilo de los biciclos precedentemente mencionados en cada caso con un grupo trifluorometilo o nitro, o mono- o di-sustituida con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos metilo, metoxi o etoxi, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, y un grupo imino presente en los biciclos precedentemente mencionados puede estar sustituido adicionalmente con un grupo alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , fenilo o piridilo, R_b significa un grupo R_1NR_2-CO , en el que

R_1 representa un grupo etilo o propilo, en el que en cada caso los átomos de hidrógeno en el grupo metilo en posición terminal pueden estar reemplazados por átomos de flúor, un grupo etilo o propilo que en cada caso está sustituido en posición terminal con un grupo alcoxi C_{1-3} -carbonilo, alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, un grupo alcoxi C_{1-3} -carbonylmetilo, ciclopentilo, bencilo, feniletilo o fenilo y

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y R_c significa un átomo de hidrógeno, sus isómeros y sus sales.

6.- Derivados de piperazina sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en la que m significa el número 2, n significa el número 4, X significa un enlace carbono-carbono o un átomo de oxígeno, R_a significa un grupo naftilo, quinolinilo, quinazolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, pirido-imidazolilo o pirimido-imidazolilo, que están enlazados, en cada caso a través de un átomo de carbono contenido en el biciclo, con el átomo de nitrógeno del grupo piperazino contiguo, pudiendo estar un grupo imino presente en los biciclos precedentemente mencionados sustituido adicionalmente con un grupo

alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , fenilo o piridilo,

R_b significa un grupo R_1NR_2-CO , en el que

5 R_1 representa un grupo etilo o propilo, en el que en cada caso los átomos de hidrógeno en el grupo metilo en posición terminal pueden estar reemplazados por átomos de flúor, un grupo ciclopentilo, metoxycarbonilmetilo, 2-(metoxycarbonil)-etilo, bencilo, feniletilo o fenilo y

10 R_2 representa un átomo de hidrógeno, y R_3 significa un átomo de hidrógeno, sus isómeros y sus sales.

7.- Los siguientes derivados de piperazina sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1:

15 (a) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-benzotiazol-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico y

(b (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico,
20 así como sus sales.

8.- Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 7.

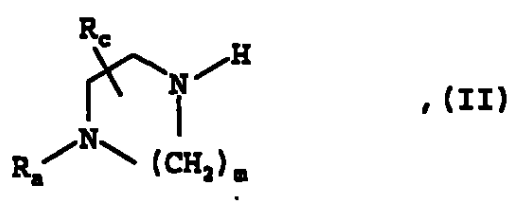
9.- Medicamento, que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal según la
25 reivindicación 8, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

10.- Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal según la reivindicación 8, para la preparación de un medicamento con un efecto reductor
30 sobre el nivel en plasma de las lipoproteínas aterógenas.

11.- Procedimiento para preparar un medicamento según la reivindicación 9, caracterizado porque, por vía no química, se incorpora un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal según la reivindicación 8, en una
35 o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

12.- Procedimiento para preparar los compuestos según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque a. se hace reaccionar un compuesto de fórmula general

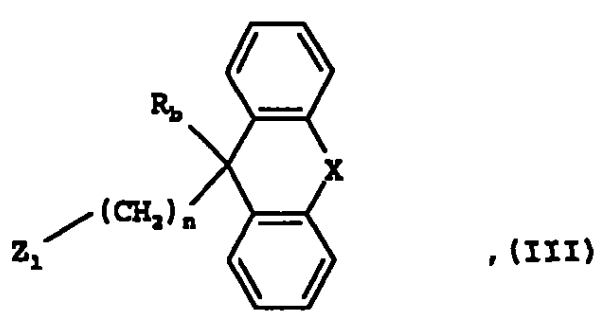
5



10 en la que

m, R_a y R_c están definidos como en las reivindicaciones 1 a 7, con un compuesto de la fórmula general

15



20

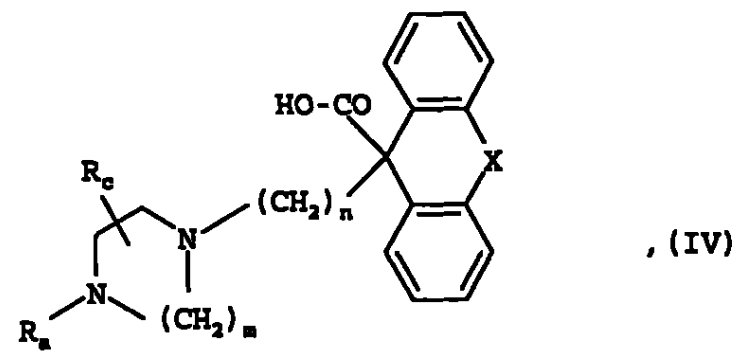
en la que

n, R_b, X y el anillo tricíclico están definidos como en las reivindicaciones 1 a 7 y

25 Z₁ significa un grupo lábil nucleófilo,

b. se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

30



35

en la que

m, n, X, R_a, R_c y el anillo tricíclico están definidos como en las reivindicaciones 1 a 7, con una amina de la fórmula general

5



en la que

10 R_b está definido como en las reivindicaciones 1 a 7, o con sus derivados reactivos, y

en caso deseado, a continuación un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo nitro, se transforma, mediante reducción, en un correspondiente compuesto de amino, y/o

15 un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo amino o imino, se transforma, mediante alquilación, en un correspondiente compuesto, y/o

en caso necesario, se separa un radical protector utilizado durante las reacciones para la protección de grupos reactivos

20 y/o

un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se separa en sus estereoisómeros, y/o

un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se transforma en sus sales, en particular para la aplicación farma-

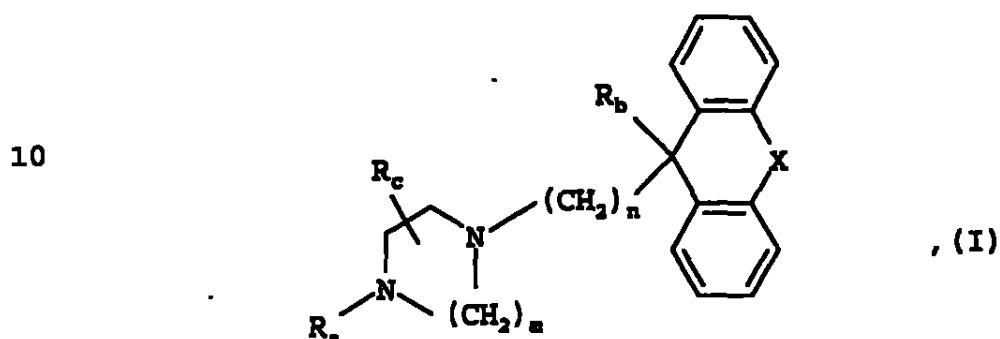
25 céutica, en sus sales fisiológicamente compatibles con un ácido o una base inorgánico u orgánico.

30

35

Resumen

La presente invención se refiere a derivados de piperazina sustituidos de la fórmula general



15

en la que

R_a a R_c , X, m y n están definidos como en la reivindicación 1, a sus isómeros y a sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles, que representan valiosos
20 inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP), a medicamentos que contienen estos compuestos y a su empleo así como a su preparación.