

00 97853

SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION

TRAMITE 02 EVENTO DE ACTUACION 411

REGISTRO DE PATENTES
Asesor: 1997853 234.00
Fecha: 1999-12-26 17:34:00
N.º de: 1 DE PATENTE: 1999-12-26
Secretaría DE INGENIERIA DE SISTEMAS DE CONTROL

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG. ✓
Constituida bajo las leyes de Alemania.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Alemania ✓

Departamento o Estado

Dirección

Boehringer Ingelheim GmbH Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein

Ciudad

D-55216 Ingelheim an Rhein ✓

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO ✓

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35

Ciudad

Bogotá. Colombia.

Teléfono: 3-47-36-11

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1- Dr. Thorsten LEHMANN-LINTZ
3- Dr. Leo THOMAS

2- Dr. Armin HECKEL ✓
4- Michael MARK

Identificación

Dirección

Ciudad

- 1- Lindenweg 27, 88416 Ochsenhausen/Laubach, Alemania.
2- Geschwister-Scholl-Straße 71, 88400 Biberach, Alemania. ✓
3- Georg-Schubert-Straße 221, 88400 Biberach, Alemania.
4- Hugo-Häring-Straße 50, 88400 Biberach, Alemania.

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

DERIVADOS DE PIPERAZINA SUSTITUIDOS, SU
PREPARACIÓN Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS ✓

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

(32) Fecha

(31) No. Solicitud

DE.

27 de Diciembre 1999 ✓

199 68 234..0

Convención de París

DE 1999 1063234

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses

a partir de la fecha de la presente solicitud

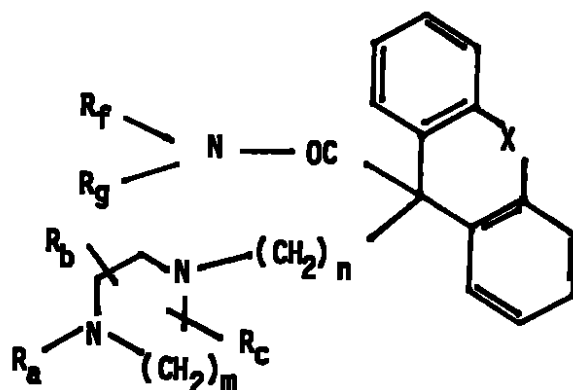
Colo: 10903801-065-7 RCB/mrm-ID.327

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/436, 31/352, 31/435. 22 C.I. 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de piperazina sustituidas de la fórmula general (I):



En la que

R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , 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 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.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva <i>por 41 de \$608.000</i>	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copla de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietario según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

Emilio Ferrero

NOMBRE EMILIO FERRERO

438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

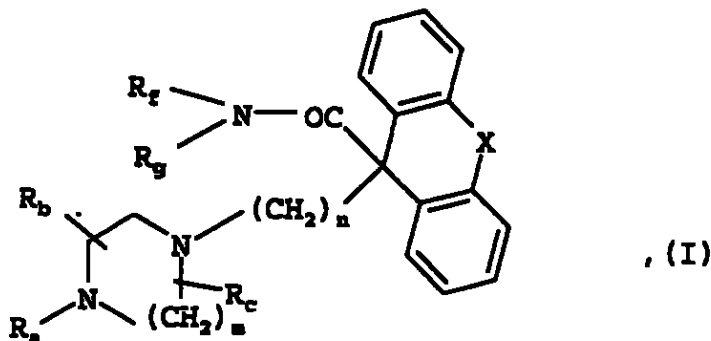
**Derivados de piperazina sustituidos, su preparación y su
empleo como medicamentos**

5

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

10

15



20

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

25

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 aterógenas.

30

35

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 uno o dos átomos de nitrógeno, y un
- 25 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,
- 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
- 35 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 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 bajo R_a , 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} , 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_b y R_c , independientemente uno de otro, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} ,
- R_d y R_e , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno o 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, grupos cicloalquilo C_{1-7} , fenilo, alcoxi C_{1-3} -carbonil-alquilo C_{1-3} , carboxi-alquilo C_{1-3} , metoxi-alquilo C_{1-3} , heteroarilo, fenil-alquilo C_{1-3} o heteroaril-alquilo C_{1-3} ,
- pudiendo estar mono-, di- o tri-sustituídos los grupos fenilo y heteroarilo precedentemente mencionados en el

esqueleto de carbonos con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , en los que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en cada caso, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con grupos hidroxí, carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C_{1-3})-amino, nitro o amino, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, y/o un átomo de hidrógeno unido a un átomo nitrógeno de los grupos heteroarilo precedentemente mencionados puede estar reemplazado por un grupo alquilo C_{1-3} , en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en cada caso, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con un grupo alquil C_{1-3} -carbonilo o alcoxi C_{1-4} -carbonilo,

R_2 y R_3 , junto con el átomo de nitrógeno situado entremedias, significan 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, pudiendo estar mono- o di-sustituido el grupo tricíclico en la fórmula general I precedentemente mencionada con átomos de flúor o cloro, con grupos metilo o metoxi, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Por uno de los anillos mencionados precedentemente en la definición del radical R_4 se han de entender los biciclos y triciclos 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 de 2 núcleos se ha de entender, por ejemplo, en particular el anillo de naftilo, pirrolo-pirrol, benzofurano, pirido-furano, piridazino-furano, pirimido-furano, pirazino-furano, benzotiofeno, pirido-tiofeno, piridazino-tiofeno, pirimido-tiofeno, pirazino-tiofeno, indol, pirido-pirrol, piridazino-pi-

- rrol, pirimido-pirrol, pirazino-pirrol, benzo-pirazol, piri-
 do-pirazol, piridazino-pirazol, pirimido-pirazol, pirazino-
 -pirazol, benzotriazol, piridino-triazol, piridazino-triazol,
 pirimido-triazol, pirazino-triazol, quinolina, isoquinolina,
 5 cinolina, benzopiridazina, quinazolina, benzo-pirimidina,
 quinoxalina, benzo-pirazina, ftalazina, pirido-piridina, pi-
 ridazino-piridina, pirimido-piridina, pirazino-piridina, ben-
 zoxazol, pirido-oxazol, piridazino-oxazol, pirimidino-oxazol,
 pirazino-oxazol, benzotiazol, pirido-tiazol, piridazino-tia-
 10 zol, pirimidino-tiazol, pirazino-tiazol, bencimidazol, piri-
 do-imidazol, piridazino-imidazol, pirimidino-imidazol, pira-
 zino-imidazol, pteridina, triazolo-piridina, triazolo-pirida-
 zina, triazolo-pirimidina, triazolo-pirazina, piridazino-pi-
 rimidina, pirimido-pirimidina o pteridina, y
 15 por un anillo de 3 núcleos se ha de entender el anillo de
 fenanteno, antraceno, dibenzofurano, dibenzotiofeno, acridi-
 na, fenantridina, fenantrolina, fenanzina, nafto-pirrol, naf-
 to-pirazol, nafto-imidazol, nafto-piridina, nafto-piridazina,
 nafto-pirimidina o nafto-pirazina.
- 20 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.
- 25 Compuestos de la fórmula general I anterior preferidos
 son aquellos, en los que
 n significa el número 3, 4 ó 5, y m, X, R_a, R_b, R_c, R_d y R_e
 están definidos como se menciona precedentemente,
 sus isómeros y sus sales.
- 30 Compuestos de la fórmula general I anterior particular-
 mente preferidos son aquellos, en los 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,
 35 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

- 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 uno o dos átomos de nitrógeno, y un anillo de fenilo, naftilo, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina condensado a través del grupo vinileno
- 25 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, pirimidini-
- 30 lo 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 miembros, en cada caso condensado a través de uno o dos
- 35 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, pudiendo ser los anillos condensados iguales o
- 10 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-sustituidos los radicales bicíclicos y tricíclicos, precedentemente mencionados bajo R_a ,
- 15 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
- 20 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_b y R_c , independientemente uno de otro, significan en cada
- 25 caso un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- R_d significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, un grupo cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-3} -carbonil-alquilo C_{1-3} , carboxi-alquilo
- 30 C_{1-3} , metoxi-alquilo C_{1-3} , fenilo, heteroarilo, fenil-alquilo C_{1-3} o heteroaril-alquilo C_{1-3} ,
- pudiendo estar mono-, di- o tri-sustituidos los grupos fenilo y heteroarilo precedentemente mencionados, en el esqueleto de carbonos, con átomos de flúor, cloro o
- 35 bromo, con grupos alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , en los que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en

5 cada caso, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con grupos hidroxí, nitro o amino, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, y/o un átomo de hidrógeno unido a un átomo nitrógeno de los grupos heteroarilo precedentemente mencionados puede estar reemplazado por un grupo alquilo C_{1-4} , en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en cada caso, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con un grupo alquil C_{1-4} -carbonilo o alcoxi C_{1-4} -carboni-
10 lo,

R_1 significa un átomo de hidrógeno, pudiendo estar mono- o di-sustituido el grupo tricíclico en la fórmula general I precedentemente mencionada con átomos de flúor o cloro, con grupos metilo o metoxi, y los sustituyen-
15 tes pueden ser iguales o diferentes.

en particular los compuestos de la fórmula general I, en los que

m significa el número 2 ó 3,

n significa el número 3, 4 ó 5,

20 X significa un enlace carbono-carbono o un átomo de oxígeno, R_2 significa un grupo naftilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, 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,
25 con el átomo de nitrógeno del grupo piperazino contiguo, pudiendo estar la parte de fenilo de los biciclos precedentemente mencionados monosustituída en cada caso con un grupo trifluorometilo o nitro, o mono- o di-sustituída con átomos
30 de flúor, cloro o bromo, con grupos metilo, metoxi o etoxi, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes, y un grupo imino presente en los biciclos precedentemente mencionados puede estar sustituido adicionalmente con un grupo alquilo C_{1-4} , fenil-alquilo C_{1-4} , fenilo o piridilo,

35 R_3 y R_4 , independientemente uno de otro, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, un grupo cicloalquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-3} -carbonil-alquilo C_{1-3} , carboxi-alquilo C_{1-2} , metoxi-alquilo C_{1-3} , fenilo, heteroarilo, fenil-alquilo C_{1-3} o heteroaril-alquilo C_{1-3} ,

10 pudiendo estar mono- o di-sustituídos los grupos fenilo y heteroarilo precedentemente mencionados en cada caso con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , en los que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en cada caso, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con grupos hidroxilo, nitro o amino, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, y/o un átomo de hidrógeno unido a un átomo

15 nitrógeno de los grupos heteroarilo precedentemente mencionados puede estar reemplazado por un grupo alquilo C_{1-3} , en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en cada caso, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, o con un grupo alquil C_{1-3} -carbonilo,

20

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

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

25 m significa el número 2,

n significa el número 4,

X significa un enlace carbono-carbono o un átomo de oxígeno, R_3 significa un grupo naftilo, quinolinilo, quinazolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo o pirido-imidazolilo,

30 dazolilo, 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,

35

R_4 y R_5 , independientemente uno de otro, significan en cada

caso un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

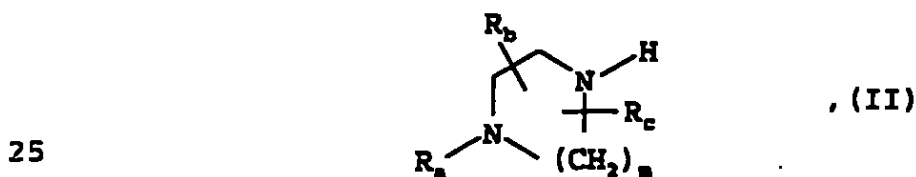
R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-8} , en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, un grupo ciclo-
 5 alquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-3} -carbonil-alquilo C_{1-3} , carboxi-alquilo C_{1-3} , metoxi-alquilo C_{1-3} , fenilo, heteroarilo, fenil-alquilo C_{1-3} , o heteroaril-alquilo C_{1-3} ,

pudiendo estar sustituidos los grupos fenilo y heteroarilo precedentemente mencionados en cada caso con uno o
 10 dos átomos de flúor, cloro o bromo, o con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , en los que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en cada caso, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, y

R_2 significa un átomo de hidrógeno,
 15 sus isómeros y sus sales.

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

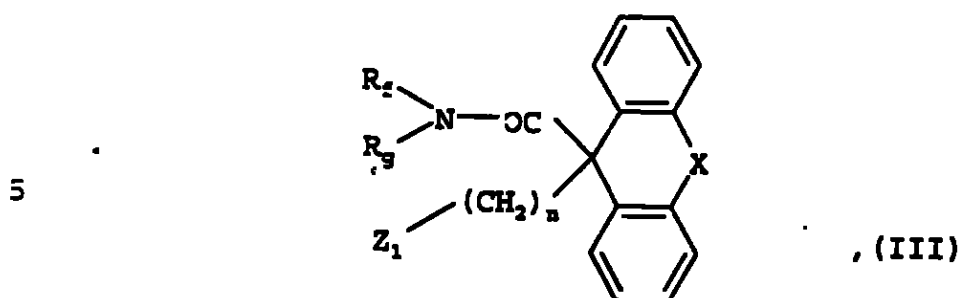
20 a. Reacción de un compuesto de fórmula general



en la que

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

35



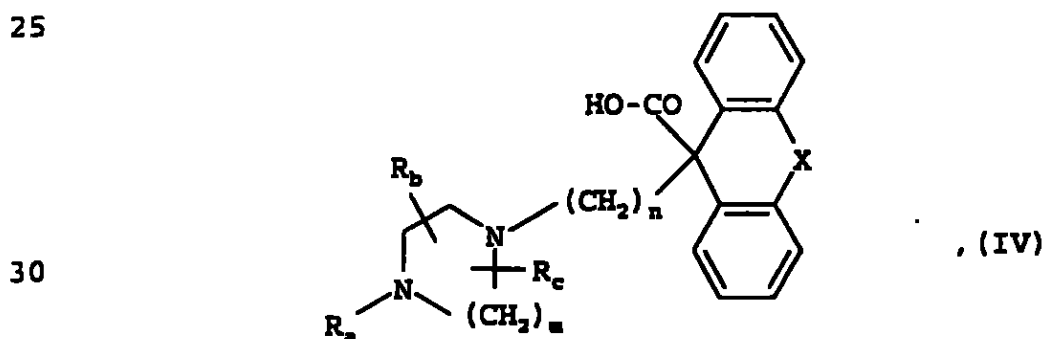
en la que

10 n, R_1 , R_2 , X y el anillo tricíclico están definidos como se menciona al comienzo y

Z_1 significa un grupo lábil nucleófilo tal como un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o yodo.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en un
15 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
20 100°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_1 , R_2 , R_3 y el anillo tricíclico están definidos
35 como se menciona al comienzo, con una amina de la fórmula general



5

en la que

R_z y R_g están definidos como se menciona al comienzo, o con sus 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, 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 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 fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida/hidroxisuccinimida ó 1-hidroxi-benzotriazol, 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 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 alquilación, en un correspondiente compuesto.

La posterior reducción de un grupo nitro se lleva a cabo convenientemente por hidrogenólisis, por ejemplo con hidróge-

no en presencia de un catalizador tal como platino, paladio/
carbón o níquel Raney en un disolvente adecuado tal como me-
tanol, etanol, éster etílico de ácido acético, tetrahidro-
furano, dioxano, dimetilformamida o ácido acético glacial,
5 eventualmente bajo adición de un ácido tal como ácido clor-
hídrico y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero
preferiblemente de 1 a 5 bar, con metales tales como hierro,
estaño o zinc, en presencia de un ácido tal como ácido
acético o ácido clorhídrico, con sales tales como sulfato de
10 hierro(II), cloruro de estaño(II), sulfuro de sodio, hidroge-
nosulfito de sodio o ditionito de sodio, o con hidrazina en
presencia de níquel Raney, a temperaturas entre 0 y 100°C,
pero preferiblemente a temperaturas entre 20 y 60°C.

La posterior alquilación se lleva a cabo eventualmente
15 en un disolvente o mezcla de disolventes tales como cloruro
de metileno, dimetilformamida, benceno, tolueno, clorobence-
no, tetrahidrofurano, benceno/tetrahidrofurano, dioxano,
dimetilsulfóxido o sulfolano, con un agente alquilante tal
como un correspondiente halogenuro o éster de ácido sulfóni-
co, por ejemplo con yoduro de metilo, bromuro de etilo,
20 sulfato de dimetilo o cloruro de bencilo, eventualmente en
presencia de una base orgánica terciaria o en presencia de
una base inorgánica, convenientemente a temperaturas entre 0
y 150°C, preferiblemente a temperaturas entre 0 y 100°C.

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

30 Por ejemplo, como radical protector para un grupo hi-
droxi entra en consideración el grupo trimetilsililo, terc-
-butil-dimetilsililo, acetilo, benzoílo, metilo, etilo, terc-
-butilo, tritilo, bencilo o tetrahidropiranilo,
como radicales protectores para un grupo carboxi entra en
35 consideración el grupo trimetilsililo, metilo, etilo, terc-
-butilo, bencilo o tetrahidropiranilo y

como radicales protectores para un grupo amino, alquilamino o imino entran en consideración el grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, etoxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo ó 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 tetrabutilamonio tal como se ha descrito precedentemente.

La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se efectúa, sin embargo, por ejemplo por hidrogenolisis, 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-butiloxicarbonilo 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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 cristalización fraccionada, en sus diastereoisómeros que, en el caso
30 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 preferencia mediante separación en columna en fases quirales o por
35 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 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 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-
10 -toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido can-
fosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido qui-
naico. Como alcohol ópticamente activo entra en considera-
ción, por ejemplo, (+) ó (-)-mentol y como radical acilo
15 ópticamente activo en amidas entra en consideración, por ejemplo, (+) ó (-)-mentiloxicarbonilo.

Además, los compuestos de la fórmula I obtenidos se pueden transformar en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente
20 compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran en consideración para ello, por ejemplo, ácido clor-
hídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, 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 orgánicas, en particular para la aplicación farmacéutica, en
30 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.

Los compuestos de las fórmulas generales II a V utiliza-
35 dos como sustancias de partida son conocidos por la biblio-
grafía 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 ejemplo, por reacción de un compuesto de la fórmula general $R_4'-Cl$ 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-butoxicarbonilo 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 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 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 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:

Inhibidores de MTP se identificaron mediante un ensayo de actividad de MTP exento de células. Microsomas solubilizados del hígado procedentes de distintas especies (por ejem-

plo, rata, cerdo) pueden utilizarse como fuente de MTP. Para la preparación de vesículas donantes yceptoras, lípidos 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 400 μM de fosfatidilcolina, 75 μM de cardiolipina y 10 μM de [^{14}C]-trioleína (68,8 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$). Para la preparación de vesículasceptoras se utilizó una solución a base de fosfatidilcolina 1,2 mM, 5 μM de trioleína y 15 μM de [^3H]-dipalmitoilfosfatidilcolina (108 mCi/mg). Las vesículas se forman 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, vesículasceptoras, 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 tiempo de incubación, el proceso de transferencia se detuvo mediante la adición de 500 μl de una suspensión de intercambio 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 [^{14}C] 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 ciclase, 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, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, 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:

35

Ejemplo 1

- 20 -

(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

5 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
10 (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
15 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

20

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-9-carboxílico se disuelven en 40 ml de diclorometano y se
25 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
30 purificación adicional. Rendimiento: 24 g (99% del teórico)

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

35 A una solución de 9,35 g (0,069 mol) de hidroccloruro de 2,2,2-trifluoroetilamina y 26 ml (0,188 mol) de trietilamina

- 21 -

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-butyl)-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),
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),
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

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

- 22 -

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),

punto de fusión: 49-52°C

$C_{21}H_{21}F_3N_3S$ (M = 564,67)

Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 565

10 Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 565

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

15 (1) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(5-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

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

25 (3) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-fluorobenzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

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

30 Ejemplo 2

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

35 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 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
 5 agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, el agente de secado se separa por filtración y el filtrado se concentra. El residuo se lava con acetona.

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

punto de fusión: > 300°C

10 $C_{11}H_{13}N_3O$ (M = 203,24)

Calc.: pico molar (M+H)⁺ : 204

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 204

○ b. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-(benzoxazol-
 15 -2-il)-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Una solución de 0,3 g (0,7 mmol) de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico, 0,2 g (0,98 mmol) de 2-(piperazin-1-il)-benzoxazol y 1 ml de trietilamina en 10 ml de tetrahidrofurano se calienta
 20 durante 48 horas a reflujo. La mezcla de reacción se vierte a continuación en agua, se extrae dos veces con diclorometano y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. La purificación se efectúa por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico
 25 de ácido acético = 1:1).

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

punto de fusión: 128°C

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

Calc.: pico molar (M+H)⁺ : 549

30 Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 549

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

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

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

5 **Ejemplo 3**

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

10 **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.

20 **b. (2,2,2-trifluoroetil)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 (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(piperazin-1-il)-quinolina.

25 Rendimiento: 0,14 g (35,6% del teórico),
punto de fusión: 56-57°C

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

Calc.: pico molar (M+H)⁺ : 559

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 559

30 Análogamente al Ejemplo 3, 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-fluoreno-9-carboxílico

35 lico

- 25 -

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

5 (3) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-trifluorometil-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

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

15 (5) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-metoxiquinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

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

20 (7) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-pentil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Ejemplo 4

25 (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

30 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)

35 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-
5 -carboxílico y 2-(piperazin-1-il)-quinolina.

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

$C_{24}H_{26}N_4O$ (M = 518,70)

Calc.: pico molar (M+H)⁺ : 519

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 519

10 Análogamente al Ejemplo 4 se puede preparar el siguiente compuesto:

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

15

Ejemplo 5

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

20

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

Preparada análogamente al Ejemplo 1c, a partir de bencilamina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-
25 -9-carboxílico.

Rendimiento: 2,1 g (71% del teórico),

$C_{23}H_{21}BrNO$ (M = 434,38)

Calc.: pico molar (M-H)⁺ : 432/34

Enc. : pico molar (M-H)⁺ : 432/34

30

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 (bencil)-amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-
35 -carboxílico y 2-(piperazin-1-il)-quinolina.

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

- 27 -

$C_{18}H_{22}N_4O$ (M = 566,75)

Calc.: pico molar (M+H)⁺ : 567

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 567

= Ejemplo 6

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

10 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-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico.

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

$C_{20}H_{23}BrNO$ (M = 372,30)

Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 372/74

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 372/74

20 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-carboxílico y 2-(piperazin-1-il)-quinolina.

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

$C_{22}H_{26}N_4O$ (M = 504,68)

Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 505

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 505

Análogamente al Ejemplo 6 se puede preparar el siguiente

30 compuesto:

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

35 Ejemplo 7

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

5 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-fluoreno-9-carboxílico.

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

10 $C_{23}H_{26}BrNO$ (M = 412,37)

Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 412/4

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 412/4

15 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.

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

20 $C_{36}H_{40}N_4O$ (M = 544,74)

Cal. : pico molar M⁺ : 544

Enc. : pico molar M⁺ : 544

Ejemplo 8

25

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

30 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.

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

35 punto de fusión: 111-113°C

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

- 29 -

Cal. : pico molar (M-H)⁺ : 418/20Enc. : pico molar (M-H)⁺ : 418/20

5 **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.

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

10 C₂₇H₂₆N₄O (M = 552,72)

Cal. : pico molar M⁺ : 552

Enc. : pico molar M⁺ : 552

Análogamente al Ejemplo 8 se pueden preparar los siguientes compuestos:

15

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

20 (2) Pirrolidín-1-il-{9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-il}-metanona

(3) Morfolin-4-il-{9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-il}-metanona

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

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-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(piperazin-1-il)-quinazolina.

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

C₃₃H₃₂F₃N₅O (M = 559,64)

- 30 -

Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 560Enc. : 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-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

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

(3) (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
15

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

20 (5) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-[1,8]naftiridin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Ejemplo 10

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

a. 2-cloro-1-metil-bencimidazol

Una solución de 5 g (0,032 mol) de 2-clorobencimidazol
30 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 reacción se combina con agua, el precipitado resultante se
35 separa por filtración y el producto se recrystaliza en éter de petróleo.

- 31 -

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

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

Una mezcla a base de 1 g (6,02 mmol) de 2-cloro-1-metil-
 5 -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
 10 diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de
 sodio y se concentra. La purificación se efectúa por cromato-
 grafía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/
 etanol/amoníaco = 5:1:0,1).

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

15 punto de fusión: 99°C

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

Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 217

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 217

20 **c. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-ben-
 cidimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxí-
 lico**

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

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

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

$C_{12}H_{14}F_3N_3O$ (M = 561,65)

30 Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 562

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 562

Ejemplo 11

35 **(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-etil-1H-ben-
 cidimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxí-**

lico

Preparada análogamente al Ejemplo 10, a partir de
(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-
-fluoreno-9-carboxílico y 1-etil-2-(piperazin-1-il)-1H-
5 -bencimidazol.

Rendimiento: 0,22 g (54,3% del teórico),

punto de fusión: 55°C

$C_{14}H_{16}F_3N_5O$ (M = 575,68)

Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 576

10 Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 576

Ejemplo 12

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

Preparada análogamente al Ejemplo 10, a partir de
(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-
-fluoreno-9-carboxílico y 1-isopropil-2-(piperazin-1-il)-1H-
20 -bencimidazol.

Rendimiento: 0,27 g (55,9% del teórico),

$C_{14}H_{18}F_3N_5O$ (M = 589,71)

Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 590

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 590

25

Ejemplo 13

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-bencil-1H-ben-
cimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxí-
30 lico

Preparada análogamente al Ejemplo 10, a partir de
(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-
-fluoreno-9-carboxílico y 1-bencil-2-(piperazin-1-il)-1H-
-bencimidazol.

35 Rendimiento: 0,3 g (95,4% del teórico),

punto de fusión: 60°C

- 33 -

$C_{21}H_{18}F_3N_5O$ (M = 637,75)

Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 638

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 638

5 Ejemplo 14

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

- 10 Preparada análogamente al Ejemplo 10, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 1-fenil-2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol.

Rendimiento: 0,38 g (86,5% del teórico),

- 15 punto de fusión: a partir de 96°C

$C_{27}H_{26}F_3N_5O$ (M = 623,72)

Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 624

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 624

20 Ejemplo 15

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

25

a. Éster butílico terciario de ácido 4-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico

- Una solución a base de 3,83 g (0,011 mol) de 2-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5]piridina, 2,2 g (0,012 mol) de 1-Boc-piperazina y 5 ml (0,029 mol) de etil-diisopropilamina en 15 ml de DMSO se agita durante 12 horas a 130°C. Se añade agua y se extrae con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. La purificación se efectúa por cromatografía en columna en gel
- 30 de sílice (eluyente: diclorometano/acetona = 20:1).

35

Rendimiento: 2,74 g (78,5% del teórico),

- 34 -

$C_{17}H_{21}N_5O_2$ (M = 317,39)

Cal. : pico molar $(M+H)^+$: 318

Enc. : pico molar $(M+H)^+$: 318

5 **b. 3-metil-2-piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5]piridina**

Una solución a base de 2,74 g (8,63 mmol) de éster butílico terciario de ácido 4-(3-metil-3H-imidazo-[4,5]-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico y 3,5 ml de ácido trifluoroacético en 50 ml de diclorometano se agita a reflujo
10 durante 14 horas. Se mezcla cuidadosamente con solución diluida de carbonato de sodio, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio.

Rendimiento: 1,3 g (69,3% del teórico),

15 $C_{11}H_{15}N_5$ (M = 217,27)

Cal. : pico molar $(M+H)^+$: 218

Enc. : pico molar $(M+H)^+$: 218

20 **c. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(3-metil-3H-imidazo[4,5]piridin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico**

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 3-metil-2-(piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5]-
25 piridina.

Rendimiento: 0,28 g (70,7% del teórico),

punto de fusión: 60°C

$C_{31}H_{33}F_3N_5O$ (M = 562,64)

Cal. : pico molar $(M+H)^+$: 563

30 Enc. : pico molar $(M+H)^+$: 563

Ejemplo 16

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(3-metil-3H-imidazo[4,5]piridin-5-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 15, a partir de 5-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-piridina y (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico.

- 5 Rendimiento: 0,02 g (5,8% del teórico),
 $C_{11}H_9F_3N_3O$ (M = 562,64)
 Cal. : pico molar (M)* : 562
 Enc. : pico molar (M)* : 562

10 Ejemplo 17

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

15

a. 6-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona

Una mezcla a base de 6,9 g (32,38 mmol) de 4-fluoro-2-N-metilamino-anilina y 9,72 g (161,9 mmol) de urea se calienta durante una hora hasta 160°C. Después del enfriamiento, el residuo se extrae con agua y éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio.

20 Rendimiento: 4,1 g (76,2% del teórico)

25 b. 2-cloro-6-fluoro-1-metil-1-bencimidazol

Una suspensión de 4,1 g (24,67 mmol) de 6-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-bencimidazol-2-ona en 20 ml de oxicloruro de fósforo se calienta a reflujo durante dos horas. Después del enfriamiento, la solución se añade gota a gota a agua y el precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua. Las aguas madre se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación. Ambos productos se reúnen.

30 Rendimiento: 2 g (43,9% del teórico)

35

c. 6-fluoro-1-metil-2-piperazin-1-il-1H-bencimidazol

Preparado análogamente al Ejemplo 1, a partir de 2-cloro-6-fluoro-1-metil-1-bencimidazol y piperazina.

Rendimiento: 1,57 g (61,9% del teórico),

$C_{12}H_{11}FN_4$ (M = 234,27)

5 Cal. : pico molar (M+H)⁺ : 235

Enc. : pico molar (M+H)⁺ : 235

d. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-

10 -fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1e, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 6-fluoro-1-metil-2-piperazin-1-il-1H-bencimidazol.

15 Rendimiento: 0,24 g (44,1% del teórico),

punto de fusión: 54°C

$C_{22}H_{21}F_4N_5O$ (M = 579,64)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 580

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 580

20

Ejemplo 18

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(5-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-

25 -fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 17, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 5-fluoro-1-metil-2-piperazin-1-il-1H-bencimidazol.

30 Rendimiento: 0,26 g (63,7% del teórico),

punto de fusión: 59°C

$C_{22}H_{21}F_4N_5O$ (M = 579,64)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 580

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 580

35

Ejemplo 19

- 37 -

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

Preparada análogamente al Ejemplo 18, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 5-cloro-1-metil-2-piperazin-1-il-1H-bencimidazol.

Rendimiento: 0,1 g (36,2% del teórico),
punto de fusión: 155°C

10 $C_{22}H_{13}ClF_3N_5O$ (M = 596,10)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 596/98

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 596/98

Ejemplo 20

15

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

Rendimiento: 0,14 g (33,6% del teórico),
punto de fusión: 146°C

25 $C_{23}H_{16}F_3N_5O_2$ (M = 591,68)

Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 590

Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 590

Ejemplo 21

30

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

a. Ester butílico terciario de ácido 4-{4-[9-(2,2,2-trifluoroetil-carbamoil)-9H-fluoreno-9-il]-butil}-piperazin-1-carboxílico

Preparado análogamente al Ejemplo 2, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y Boc-piperazina.

Rendimiento: 2,6 g (86,9% del teórico),

5 $C_{23}H_{16}F_3N_2O_2$ (M = 531,62)

Cal.: pico molar (M+Na)⁺ : 554

Enc.: pico molar (M+Na)⁺ : 554

10 **b. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazin-1-il-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico**

Una solución a base de 2,3 g (4,32 mmol) de éster butílico terciario de ácido 4-{4-[9-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)-9H-fluoreno-9-il]-butyl}-piperazin-1-carboxílico y 6 ml de ácido trifluoroacético en 50 ml de diclorometano se
15 agita durante 14 horas a la temperatura ambiente. Se mezcla cuidadosamente con lejía de sosa diluida, de manera que la solución presente un valor del pH de 9. El precipitado resultante se separa por filtración, se lava con agua y se seca.

20 Rendimiento: 1,1 g (58,9% del teórico)

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

Una mezcla a base de 0,05 g (0,328 mmol) de 2-cloro-1H-benzimidazol y 0,21 g (0,487 mmol) de (2,2,2-trifluoroetil)-
25 amida de ácido 9-(4-piperazin-1-il-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico se calienta durante dos horas hasta 150°C. La mezcla de reacción enfriada se disuelve en diclorometano/etanol. La purificación se efectúa por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/etanol = 20:1).
30

Rendimiento: 0,05 g (18,7% del teórico),

punto de fusión: a partir de 120°C, espuma

$C_{31}H_{21}F_3N_5O$ (M = 547,62)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 548

35 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 548

Análogamente los Ejemplos 10-21 se pueden preparar los

siguientes compuestos:

- (1) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-propil-
-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-
5 -carboxílico
- (2) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-piridin-
-2-il-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-
10 -9-carboxílico
- (3) (Etil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-bencimidazol-2-il)-
-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
- (4) (Bencil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-bencimidazol-2-
15 -il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
- (5) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-cloro-1-
-metil-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-
20 -9-carboxílico
- (6) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(5,6-dicloro-
-1-metil-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluo-
reno-9-carboxílico
- (7) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-naf-
25 to[2,3-d]imidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-
-carboxílico
- (8) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-ben-
30 cimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-propil}-9H-fluoreno-9-carbo-
xílico
- (9) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-ben-
cimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-pentil}-9H-fluoreno-9-carbo-
35 xílico

Ejemplo 22

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

- 5 Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-piperazin-1-il-quinoxalina.
 Rendimiento: 0,24 g (60,9% del teórico),
 punto de fusión: 142-145°C
- 10 $C_{22}H_{22}F_3N_5O$ (M = 559,64)
 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 560
 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 560

Ejemplo 23

- 15 (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(5-cloro-quinoxalín-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
 Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 5-cloro-2-piperazin-1-il-quinoxalina.
- 20 Punto de fusión: 74°C
 $C_{22}H_{21}ClF_3N_5O$ (M = 594,08)
 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 594/596
 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 594/596

25

Ejemplo 24

- (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
- 30 Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 6-cloro-2-piperazin-1-il-benzotiazol.
- Rendimiento: 0,12 g (53,3% del teórico),
 punto de fusión: 187°C
- 35 $C_{21}H_{20}ClF_3N_4OS$ (M = 599,12)
 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 599/601

- 41 -

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 599/601Ejemplo 25

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

Preparada análogamente al Ejemplo 21, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazin-1-il-but-til)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-cloro-4-fenil-quinolina.

10 Rendimiento: 0,06 g (22,7% del teórico),

punto de fusión: 105°C

C₃₃H₂₇F₃N₄O (M = 634,75)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 635

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 635

15

Ejemplo 26

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

20 Preparada análogamente al Ejemplo 21, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazin-1-il-but-til)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2,7-dicloro-quinolina.

Rendimiento: 0,12 g (40% del teórico),

punto de fusión: 146-148°C

25 C₃₃H₂₁ClF₃N₄O (M = 593,09)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 593/595

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 593/595

Ejemplo 27

30

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

Preparada análogamente al Ejemplo 21, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazin-1-il-but-til)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2,5-dicloro-quinolina.

35 Rendimiento: 0,025 g (10,4% del teórico),

punto de fusión: 142-143°C

$C_{17}H_{12}ClF_3N_4O$ (M = 593,09)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 593/595

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 593/595

5

Ejemplo 28

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

10 Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 6-cloro-2-piperazin-1-il-quinolina.

Rendimiento: 0,06 g (14,4% del teórico),

punto de fusión: 151°C

15 $C_{17}H_{12}ClF_3N_4O$ (M = 593,09)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 593/595

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 593/595

Ejemplo 29

20

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

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 8-cloro-2-piperazin-1-il-quinolina.

25

Rendimiento: 0,16 g (38,3% del teórico),

punto de fusión: 121°C

$C_{17}H_{12}ClF_3N_4O$ (M = 593,09)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 593/595

30 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 593/595

Ejemplo 30

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

35

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-

-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 8-metoxi-2-piperazin-1-il-quinolina.

Rendimiento: 0,31 g (37,4% del teórico),

punto de fusión: 74°C

5 $C_{14}H_{15}F_3N_4O_2$ (M = 588,67)

Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 587

Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 587

Ejemplo 31

10

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

Una solución a base de 0,2 g (0,34 mmol) de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(8-metoxi-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico y 0,16 ml (1,7 mmol) de tribromuro de boro en 20 ml de diclorometano se agita durante 48 horas a la temperatura ambiente. La solución de reacción se extrae con agua y diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación.

15

20 La purificación se efectúa por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: éster etílico de ácido acético/metanol = 50:1).

Rendimiento: 0,03 g (15,4% del teórico),

punto de fusión: 159°C

25 $C_{17}H_{17}F_3N_4O_2$ (M = 574,65)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 575

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 575

Ejemplo 32

30

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

a. N-(2-bromo-fenil)-3-etoxi-acrilamida

35

A una solución a base de 11,6 g (67,43 mmol) de 2-bromo-anilina en 60 ml de piperidina se añaden gota a gota, a 0°C,

10 g (74,31 mmol) de cloruro de 3-etoxi-acriloflo y se agita durante una hora a esta temperatura. Se deja llegar a la temperatura ambiente y se agita durante dos horas. A continuación, la mezcla de reacción se extrae con agua y éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se extrae con agua y ácido clorhídrico 1 N, se mezcla con carbón activo y se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se separa por destilación y el residuo se recristaliza en isopropanol/agua 2:1.

10 Rendimiento: 6,5 g (35,7% del teórico),
punto de fusión: 98°C

b. 8-bromo-1H-quinolin-2-ona

6 g (22,21 mmol) de N-(2-bromo-fenil)-3-etoxi-acrilamida se añaden (en condiciones exotérmicas) en porciones en 30 ml de ácido sulfúrico concentrado y se agita durante una hora. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo/agua y el precipitado resultante se separa por filtración. La purificación se efectúa por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/éster etílico de ácido acético = 3:1).

Rendimiento: 2,95 g (59,3% del teórico),
punto de fusión: 186°C

C_9H_6BrNO (M = 224,05)

25 Cal.: pico molar (M)* : 222/224

Enc.: pico molar (M)* : 222/224

c. 8-bromo-2-cloro-quinolina

Una suspensión de 2,8 g (12,49 mmol) de 8-bromo-1H-quinolin-2-ona en 20 ml de oxicloruro de fósforo se calienta a reflujo durante 90 minutos, y la mezcla de reacción se añade gota a gota a 200 ml de agua después del enfriamiento. La solución acuosa se basifica con solución concentrada de amoníaco y el precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua.

Rendimiento: 2,8 g (92,4% del teórico),

punto de fusión: 115°C

C_8H_6BrClN (M = 242,50)

Cal.: pico molar (M)⁺ : 241/243/245

Enc.: pico molar (M)⁺ : 241/243/245

5

d. 8-bromo-2-piperazin-1-il-quinolina

Preparada análogamente al Ejemplo 3, a partir de 8-bromo-2-cloro-quinolina y piperazina.

Rendimiento: 1,5 g (83% del teórico),

10 $C_{11}H_{14}BrN_2$ (M = 292,81)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 292/294

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 292/294

15 e. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(8-bromo-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 8-bromo-2-piperazin-1-il-quinolina.

Rendimiento: 0,44 g (42% del teórico),

20 punto de fusión: 66°C

$C_{33}H_{22}BrF_3N_4O$ (M = 637,54)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 637/639

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 637/639

25 Ejemplo 33

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

Una mezcla de reacción a base de 0,2 g (0,314 mmol) de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(8-bromo-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico, 0,033 g (0,267 mmol) de ácido fenilbórico, 0,018 g (0,016 mmol) de tetrakis(trifenil)paladio y 0,2 ml de una solución de carbonato de sodio 2 M en 3 ml de tolueno se calienta a reflujo durante 20 horas bajo nitrógeno. El disolvente se separa por destilación. La purificación del residuo se

efectúa por cromatografía en columna en gel de sílice
(eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético = 3:2).
Rendimiento: 0,06 g (30% del teórico),

$C_{33}H_{37}F_3N_4O$ (M = 634,75)

5 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 635

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 635

Ejemplo 34

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

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

15 Rendimiento: 0,23 g (42,8% del teórico),

$C_{34}H_{35}F_3N_4O$ (M = 572,67)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 573

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 573

20 Ejemplo 35

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

Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 3-metil-2-piperazin-1-il-quinolina.

25 Rendimiento: 0,09 g (22,3% del teórico),

$C_{34}H_{35}F_3N_4O$ (M = 572,67)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 573

30 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 573

Ejemplo 36

35 (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(8-metoxi-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-

-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 1-metoxi-3-piperazin-1-il-isoquinolina.

Rendimiento: 0,08 g (16,5% del teórico),

punto de fusión: 67°C

5 $C_{24}H_{23}F_3N_4O_2$ (M = 588,67)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 589

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 589

Ejemplo 37

10

(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

15

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 (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

20

filtración, se lava con agua y se seca en la estufa de secado.

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

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

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 319

25

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 319

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 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

35

se extrae con diclorometano y agua. Se filtra sobre óxido de 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

5 $C_{23}H_{26}N_2O$ (M = 346,47)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 347

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 347

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

10 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
15 se lava con dietiléter.

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

punto de fusión: 158-161°C

$C_{18}H_{20}N_2O$ (M = 256,35)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 257

20 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 257

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
25 por filtración. La purificación se efectúa por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético = 3:2).
30

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

$C_{36}H_{28}F_3N_2O_2$ (M = 601,71)

35 Cal.: pico molar M⁺ : 601

Enc.: pico molar M⁺ : 601

Ejemplo 38

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

5

a. 2-[(S)-3-metil-piperazin-1-il]-quinolina

Una solución a base de 1,554 g (9,5 mmol) de 2-cloroquinolina y 1 g (9,984 mol) de (S)-2-metilpiperazina en 10 ml de n-butanol se agita durante tres horas a 130°C. A continuación, el disolvente se separa por destilación. La purificación del residuo se efectúa por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco = 20:1:0,1).

Rendimiento: 1,3 g (60,2% del teórico),

15 $C_{14}H_{17}N_3$ (M = 227,312)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 228

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 228

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

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-[(S)-3-metil-piperazin-1-il]-quinolina.

25 Rendimiento: 0,4 g (56,6% del teórico),

punto de fusión: 102°C

$C_{24}H_{25}F_3N_4O$ (M = 572,67)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 573

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 573

30

Ejemplo 39

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

35 Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-

-9-carboxílico y 2-[(R)-3-metil-piperazin-1-il]-quinolina.

Rendimiento: 0,25 g (35,4% del teórico),

punto de fusión: 102°C

$C_{14}H_{15}F_3N_4O$ (M = 572,67)

5 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 573

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 573

Ejemplo 40

10 (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[3-metil-4-quinolin-2-il-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

a. Éster butílico terciario de ácido 3-metil-4-quinolin-2-il-piperazin-1-carboxílico

15 Una mezcla de reacción a base de 1 g (4,99 mmol) de éster butílico terciario de ácido 3-metil-piperazin-1-carboxílico, 0,588 g (3,6 mmol) de 2-cloroquinolina y 0,498 g (3,6 mmol) de carbonato de potasio se calienta durante tres horas hasta 130°C. A continuación, el disolvente se separa por
20 destilación. La purificación del residuo se efectúa por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco = 30:1:0,1).

Rendimiento: 0,15 g (9,2% del teórico),

$C_{19}H_{25}N_3O_2$ (M = 327,43)

25 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 328

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 328

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

Una solución de 0,15 g (0,458 mmol) de éster butílico
30 terciario de ácido 3-metil-4-quinolin-2-il-piperazin-1-carboxílico en 1 ml de ácido trifluoroacético y 20 ml de diclorometano se agita durante diez horas a la temperatura ambiente. A continuación, la solución se concentra, el residuo se recoge en agua y se alcaliniza con lejía de sosa
35 diluida. La fase acuosa se extrae con diclorometano y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio.

Rendimiento: 0,09 g (86,4% del teórico)

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

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

Rendimiento: 0,02 g (8,8% del teórico),

punto de fusión: 50°C

- 10 $C_{24}H_{15}F_3N_4O$ (M = 572,67)

Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 571

Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 571

Ejemplo 41

- 15

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(trans-2,5-dimetil-4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

- 20 Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-quinolina.

Rendimiento: 0,1 g (24,2% del teórico),

$C_{26}H_{17}F_3N_4O$ (M = 586,70)

- 25 Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 585

Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 585

Ejemplo 42

- 30 (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(cis-2,6-dimetil-4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

a. 2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-quinolina

- 35 Preparada análogamente al Ejemplo 38, a partir de cis-2,6-dimetil-piperazina y 2-cloroquinolina.

Rendimiento: 0,2 g (6,8% del teórico),

$C_{17}H_{19}N_3$ (M = 241,33)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 242

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 242

5

b. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(cis-2,6-dimetil-4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-quinolina.

Rendimiento: 0,04 g (9,7% del teórico),

punto de fusión: 169°C

15 $C_{27}H_{27}F_3N_4O$ (M = 586,70)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 587

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 587

Ejemplo 43

20

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

Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-1-metil-1H-benzimidazol.

Rendimiento: 0,06 g (10,8% del teórico),

punto de fusión: 77°C

30 $C_{34}H_{34}F_3N_5O$ (M = 589,71)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 590

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 590

Ejemplo 44

35

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(5-cloro-quino-

lin-2-il)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 5-cloro-2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-quinolina.

Rendimiento: 0,22 g (50,3% del teórico),

punto de fusión: 199-201°C

$C_{15}H_{16}ClF_3N_4O$ (M = 621,15)

10 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 621/623

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 621/623

Ejemplo 45

15 (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-benzotiazol-2-il)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-benzotiazol.

Rendimiento: 0,28 g (67,1% del teórico),

punto de fusión: 163-165°C

$C_{15}H_{15}F_3N_4OS$ (M = 592,73)

25 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 593

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 593

Ejemplo 46

30 (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-benzoxazol-2-il)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-benzoxazol.

Rendimiento: 0,32 g (78,8% del teórico),

punto de fusión: 163-165°C

$C_{11}H_{15}F_3N_4O_2$ (M = 576,66)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 577

5 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 577

Ejemplo 47

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(cis-2,6-dimetil-4-
10 -quinazolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de
(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-
-fluoreno-9-carboxílico y 2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-
15 -quinazolina.

Rendimiento: 0,33 g (79,8% del teórico),

punto de fusión: 174°C

$C_{24}H_{23}F_3N_5O$ (M = 587,69)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 588

20 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 588

Ejemplo 48

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-quinazolin-2-il-
25 -[1,4]diazepan-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

a. 2-[1,4]diazepan-1-il-quinazolina

Una mezcla de reacción a base de 2 g (12,1 mmol) de 2-
-cloroquinazolina y 3,65 g (36,45 mmol) de [1,4]diazepan se
30 agita durante una hora a 140°C. La mezcla de reacción
enfriada se disuelve en diclorometano/etanol/amoníaco. La
purificación se efectúa por cromatografía en columna en gel
de sílice (eluyente: diclorometano/etanol/amoníaco =
35:1:0,1).

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

$C_{13}H_{16}N_4$ (M = 228,29)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 229

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 229

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

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-[1,4]diazepan-1-il-quinolina.

Rendimiento: 0,4 g (14,9% del teórico),

10 punto de fusión: 76°C

$C_{23}H_{14}F_3N_3O$ (M = 573,66)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 574

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 574

15 Ejemplo 49

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

Preparada análogamente al Ejemplo 2b, a partir de

20 (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-[1,4]diazepan-1-il-quinolina.

Rendimiento: 0,11 g (20,5% del teórico),

$C_{24}H_{15}F_3N_3O$ (M = 572,67)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 573

25 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 573

Ejemplo 50

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

Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de

35 (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 6-cloro-2-[1,4]diazepan-1-il-quinolina.

Rendimiento: 0,21 g (49% del teórico),

punto de fusión: 62°C

$C_{17}H_{13}ClF_3N_4O$ (M = 607,12)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 607/609

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 607/609

5

Ejemplo 51

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

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 6-cloro-2-[1,4]diazepan-1-il-benzotiazol.

15 Rendimiento: 0,036 g (16% del teórico),

punto de fusión: 80°C

$C_{22}H_{17}ClF_3N_4OS$ (M = 613,15)

Cal.: pico molar (M)⁺ : 612/614

Enc.: pico molar (M)⁺ : 612/614

20

Ejemplo 52

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

25 Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-[1,4]diazepan-1-il-benzotiazol.

Rendimiento: 0,4 g (53,7% del teórico),

punto de fusión: 136°C

30 $C_{22}H_{17}F_3N_4OS$ (M = 578,70)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 579

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 579

Ejemplo 53

35

4-fluoro-bencilamida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-pipera-

9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílicoa. 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico

- 5 Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-fluoro-bencilamina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico.
 Rendimiento: 1,8 g (68,9% del teórico),
 $C_{23}H_{23}BrFNO$ (M = 452,37)
- 10 Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 450/452
 Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 450/452

b. 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butyl]-9H-fluoreno-9-carboxílico

- 15 Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-piperazin-il-quinolina.
 Rendimiento: 0,36 g (92,9% del teórico),
 punto de fusión: 58°C
- 20 $C_{38}H_{37}FN_4O$ (M = 584,74)
 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 585
 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 585

Ejemplo 54

- 25 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-{4-[4-(5-cloro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butyl}-9H-fluoreno-9-carboxílico
- Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 5-cloro-2-piperazin-il-quinolina.
- 30 Rendimiento: 0,18 g (65,8% del teórico),
 punto de fusión: 140°C
 $C_{38}H_{36}ClFN_4O$ (M = 619,18)
 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 619/620
- 35 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 619/620

Ejemplo 55

4-fluoro-bencilamida de ácido 9-{4-[4-(8-cloro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

- 5 Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 8-cloro-2-piperazin-il-quinolina.
 Rendimiento: 0,04 g (11,7% del teórico),
 punto de fusión: 66°C
- 10 $C_{28}H_{26}ClFN_4O$ (M = 619,18)
 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 619/621
 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 619/621

Ejemplo 57

- 15 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-[4-(4-quinoxalin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico
- Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-piperazin-1-il-quinoxalina.
- 20 Rendimiento: 0,21 g (54,1% del teórico),
 punto de fusión: 160°C
 $C_{27}H_{26}FN_4O$ (M = 585,73)
 Cal.: pico molar (M-H)⁻ : 584
- 25 Enc.: pico molar (M-H)⁻ : 584

Ejemplo 58

- 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-[4-(4-quinazolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico
- 30 Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-piperazin-1-il-quinazolina.
- Rendimiento: 0,26 g (67% del teórico),
- 35 punto de fusión: 160°C
 $C_{27}H_{26}FN_4O$ (M = 585,73)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 586

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 586

Ejemplo 59

5

4-fluoro-bencilamida de ácido 9-[4-(4-benzotiazol-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-piperazin-1-il-benzotiazol.
Rendimiento: 0,16 g (40,8% del teórico),
punto de fusión: 160°C

C₂₆H₂₅FN₃OS (M = 590,76)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 591

15 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 591

Ejemplo 60

20 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 1-metil-2-piperazin-1-il-1H-bencimidazol.
Rendimiento: 0,13 g (33,4% del teórico),
25 punto de fusión: 55°C

C₂₇H₂₈FN₃O (M = 587,74)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 588

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 588

30 Ejemplo 61

4-fluoro-bencilamida de ácido 9-{4-[4-(1-etil-1H-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 1-etil-2-piperazin-1-il-1H-bencimidazol.
35

- 60 -

Rendimiento: 0,37 g (92,7% del teórico),

punto de fusión: 166°C

$C_{18}H_{40}FN_5O$ (M = 601,77)

Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 600

5 Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 600

Ejemplo 62

4-fluoro-bencilamida de ácido 9-{4-[4-(6-fluoro-1-metil-1H-
10 -bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-car-
boxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 4-
-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-
-carboxílico y 6-fluoro-1-metil-2-piperazin-1-il-1H-bencimi-
15 dazol.

Rendimiento: 0,13 g (32,4% del teórico),

punto de fusión: 43°C

$C_{17}H_{17}F_2N_5O$ (M = 605,73)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 606

20 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 606

Ejemplo 63

4-fluoro-bencilamida de ácido 9-{4-[4-(3-metil-3H-imidazo-
25 [4,5]-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-car-
boxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 4-
-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-
-carboxílico y 3-metil-2-piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5]-piri-
30 dina.

Rendimiento: 0,3 g (76,9% del teórico),

punto de fusión: 153°C

$C_{16}H_{17}FN_5O$ (M = 588,73)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 589

35 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 589

Ejemplo 644-fluoro-bencilamida de ácido 9-{4-[(S)-2-metil-4-quinolin-2-il-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

- 5 Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-[(S)-3-metil-piperazin-1-il]-quinolina.
 Rendimiento: 0,1 g (13,5% del teórico),
 punto de fusión: 124°C
- 10 $C_{29}H_{29}FN_4O$ (M = 598,77)
 Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 597
 Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 597

Ejemplo 65

- 15 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-[4-(cis-2,6-dimetil-4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico
- Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-quinolina.
- 20 Rendimiento: 0,08 g (14,8% del teórico),
 punto de fusión: 62°C
 $C_{30}H_{41}FN_4O$ (M = 612,79)
 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 613
- 25 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 613

Ejemplo 66

- 30 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-{4-[4-(5-cloro-quinolin-2-il)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

- Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 5-cloro-2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-quinolina.
- 35 Rendimiento: 0,2 g (46,6% del teórico),

punto de fusión: 136-137°C

$C_{10}H_{10}ClFN_2O$ (M = 647,24)

Cal.: pico molar (M+H)⁻ : 647/649

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 647/649

5

Ejemplo 67

4-fluoro-bencilamida de ácido 9-[4-(cis-2,6-dimetil-4-quinazolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

- 10 Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-quinolina.
Rendimiento: 0,19 g (46,7% del teórico),
punto de fusión: 172°C

15 $C_{11}H_{10}FN_2O$ (M = 613,78)

Cal.: pico molar (M-H)⁻ : 612

Enc.: pico molar (M-H)⁻ : 612

Ejemplo 68

20

4-fluoro-bencilamida de ácido 9-{4-[cis-2,6-dimetil-4-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

- 25 Preparada análogamente al Ejemplo 42, a partir de 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(cis-3,5-dimetil-2-piperazin-1-il)-1-metil-1H-benzimidazol.

Rendimiento: 0,12 g (29,4% del teórico),

$C_{13}H_{12}FN_2O$ (M = 615,80)

30 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 616

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 616

Ejemplo 69

- 35 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-[4-(4-benzoxazol-2-il-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-benzoxazol.

Rendimiento: 0,08 g (20% del teórico),

5 punto de fusión: 153°C

$C_{18}H_{19}FN_4O_2$ (M = 602,75)

Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 601

Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 601

10 Ejemplo 70

4-fluoro-bencilamida de ácido 9-[4-(4-benzotiazol-2-il-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-benzotiazol.

Rendimiento: 0,17 g (41,4% del teórico),

punto de fusión: 171°C

$C_{18}H_{19}FN_4OS$ (M = 618,82)

20 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 619

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 619

Ejemplo 71

25 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-[4-(4-benzotiazol-2-il-[1,4]-diazepan-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-[1,4]diazepan-1-il-benzotiazol.

30 Rendimiento: 0,13 g (25,1% del teórico),

punto de fusión: 58°C

$C_{17}H_{17}FN_4OS$ (M = 604,79)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 605

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 605

35

Ejemplo 72

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

5 **a. 4-metoxi-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico**

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

Rendimiento: 2,11 g (66,1% del teórico),

10 punto de fusión: 78-80°C

$C_{26}H_{26}BrNO_2$ (M = 464,40)

Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 462/464

Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 462/464

15 **b. 4-metoxi-bencilamida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico**

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

20 Rendimiento: 0,26 g (67,4% del teórico),

$C_{31}H_{30}N_4O_2$ (M = 596,77)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 597

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 597

25 **Ejemplo 73**

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

30 Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de 4-metoxi-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 5-cloro-2-piperazin-1-il-quinolina.

Rendimiento: 0,05 g (18,4% del teórico),

punto de fusión: 135-136°C

$C_{33}H_{30}ClN_4O_2$ (M = 631,22)

35 Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 629/631

Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 629/631

Ejemplo 744-metoxi-bencilamida de ácido 9-[4-(4-quinazolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

- 5 Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-metoxi-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-piperazin-1-il-quinazolina.
 Rendimiento: 0,06 g (23,3% del teórico),
 punto de fusión: 143-144°C
- 10 $C_{28}H_{23}N_5O_2$ (M = 597,76)
 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 598
 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 598

Ejemplo 75

- 15 4-metoxi-bencilamida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico
 Preparada análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 4-metoxi-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 1-metil-2-piperazin-1-il-1H-bencimidazol.
- 20 Rendimiento: 0,2 g (77,4% del teórico),
 $C_{30}H_{27}N_5O_2$ (M = 599,78)
 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 600
 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 600

25

Ejemplo 76

- 4-metoxi-bencilamida de ácido 9-[4-(4-benzotiazol-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico
- 30 Preparada análogamente al Ejemplo 1e, a partir de 4-metoxi-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-piperazin-1-il-benzotiazol.
- Rendimiento: 0,19 g (73,1% del teórico),
 punto de fusión: 145°C
- 35 $C_{27}H_{21}N_4O_2S$ (M = 602,80)
 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 603

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 603

Ejemplo 77

5 **4-metoxi-bencilamida de ácido 9-[4-(cis-2,6-dimetil-4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico**

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-metoxi-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-quinolina.

10 Rendimiento: 0,08 g (29,7% del teórico),

$C_{31}H_{34}N_4O_2$ (M = 624,83)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 625

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 625

15 **Ejemplo 78**

4-metoxi-bencilamida de ácido 9-{4-[4-(5-cloro-quinolin-2-il)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

20 Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de 4-metoxi-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 5-cloro-2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-quinolina.

Rendimiento: 0,02 g (7% del teórico),

25 $C_{31}H_{33}ClN_4O_2$ (M = 659,27)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 659/661

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 659/661

Ejemplo 79

30

4-metoxi-bencilamida de ácido 9-[4-(4-benzotiazol-2-il-[1,4]diazepan-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-metoxi-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-[1,4]diazepan-1-il-benzotiazol.

35

Rendimiento: 0,15 g (28,4% del teórico),

- 67 -

punto de fusión: 58°C

$C_{19}H_{20}N_4O_2S$ (M = 616,83)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 617

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 617

5

Ejemplo 80

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

10

a. 4-metoxi-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 2-metoxibencilamina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico.

15

Rendimiento: 1,2 g (37,6% del teórico),

punto de fusión: 100-102°C

$C_{22}H_{20}BrNO_2$ (M = 464,40)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 464/466

20 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 464/466

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

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

25

Rendimiento: 0,25 g (64,8% del teórico),

$C_{33}H_{30}N_4O_2$ (M = 596,77)

Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 595

30 Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 595

Ejemplo 81

3-metoxi-bencilamida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

35

a. 3-metoxi-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 3-metoxibencilamina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico.

Rendimiento: 2,3 g (72% del teórico),

punto de fusión: 69-71°C

$C_{28}H_{26}BrNO_2$ (M = 464,40)

Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 462/464

10 Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 462/464

b. 3-metoxi-bencilamida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de 3-metoxibencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-piperazin-1-il-quinolina.

Rendimiento: 0,26 g (67,4% del teórico),

punto de fusión: 114-116°C

$C_{39}H_{40}N_4O_2$ (M = 596,77)

20 Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 595

Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 595

Ejemplo 82

25 2,4-dimetoxi-bencilamida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

a. 2,4-dimetoxi-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

30 Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 2,4-dimetoxibencilamina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico.

Rendimiento: 2,7 g (90,3% del teórico),

$C_{27}H_{26}BrNO_2$ (M = 494,43)

35 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 494/496

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 494/496

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

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 2,4-dimetoxi-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-piperazin-1-il-quinolina.
 5 Rendimiento: 0,31 g (62% del teórico),
 punto de fusión: 44°C
 $C_{40}H_{42}N_4O_3$ (M = 626,80)
 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 627
 10 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 627

Ejemplo 83

3,4-dimetoxi-bencilamida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

a. 3,4-dimetoxi-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 3,4-dimetoxibencilamina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico.
 20 Rendimiento: 0,78 g (77,9% del teórico),
 $C_{27}H_{28}BrNO_3$ (M = 494,43)
 Cal.: pico molar (M+Na)⁺ : 516/518
 25 Enc.: pico molar (M+Na)⁺ : 516/518

b. 3,4-dimetoxi-bencilamida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 3,4-dimetoxi-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-piperazin-1-il-quinolina.
 30 Rendimiento: 0,25 g (50,9% del teórico),
 punto de fusión: 118°C
 $C_{40}H_{42}N_4O_3$ (M = 626,80)
 35 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 627
 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 627

Ejemplo 84

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

5

a. 2,4-difluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 2,4-difluorobencilamina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico.

Rendimiento: 3,2 g (82,5% del teórico),

punto de fusión: 90-92°C

$C_{25}H_{22}BrF_2NO$ (M = 470,36)

Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 468/470

15 Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 468/470

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

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

Rendimiento: 0,31 g (80,6% del teórico),

punto de fusión: 116-118°C

$C_{38}H_{36}F_2N_4O$ (M = 602,73)

25 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 603

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 603

Ejemplo 85

3,4-difluoro-bencilamida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

a. 3,4-difluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

35 Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 3,4-difluorobencilamina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-

-fluoreno-9-carboxílico.

Rendimiento: 2,1 g (64,9% del teórico),

punto de fusión: 132-134°C

$C_{25}H_{22}BrF_2NO$ (M = 470,36)

5 Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 468/470

Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 468/470

b. 3,4-difluoro-bencilamida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

10 Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de 3,4-difluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-piperazin-1-il-quinolina.

Rendimiento: 0,19 g (49,4% del teórico),

punto de fusión: 141-143°C

15 $C_{38}H_{36}F_4N_4O$ (M = 602,73)

Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 601

Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 601

Ejemplo 86

20

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

25 **a. (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico**

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoro-propilamina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico.

Rendimiento: 1,4 g (16% del teórico),

30 $C_{31}H_{19}BrF_5NO$ (M = 476,28)

Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 474/476

Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 474/476

35 **b. (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico**

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de

(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)amida de ácido 9-(4-bromo-but-il)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-piperazin-1-il-quinolina.
Rendimiento: 0,13 g (50,9% del teórico),
punto de fusión: 120°C

- 5 $C_{14}H_{11}F_5N_4O$ (M = 608,66)
Cal.: pico molar (M-H)⁻ : 607
Enc.: pico molar (M-H)⁻ : 607

Ejemplo 87

10

(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-me-til-1H-bencimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

- Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de
15 (2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)amida de ácido 9-(4-bromo-but-il)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 1-metil-2-piperazin-1-il-1H-bencimidazol.

Rendimiento: 0,1 g (38,9% del teórico),
punto de fusión: 120°C

- 20 $C_{17}H_{14}F_5N_5O$ (M = 611,66)
Cal.: pico molar (M-H)⁻ : 610
Enc.: pico molar (M-H)⁻ : 610

Ejemplo 88

25

(Piridin-4-ilmetil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolín-2-il-pipe-razin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

- a. (Piridin-4-ilmetil)amida de ácido 9-(4-bromo-but-il)-9H-
30 -fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 4-(ami-nometil)-piridina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-but-il)-9H-fluoreno-9-carboxílico.

Rendimiento: 1,9 g (63,5% del teórico),

- 35 $C_{24}H_{23}BrN_2O$ (M = 435,36)
Cal.: pico molar (M-H)⁻ : 433/435

Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 433/435

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

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

Rendimiento: 0,23 g (58,8% del teórico),

punto de fusión: 166-168°C

10 C₂₇H₂₁N₅O (M = 567,74)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 568

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 568

Ejemplo 89

15

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

a. (Piridin-2-ilmetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

20

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 2-(aminometil)-piridina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico.

Rendimiento: 0,2 g (6,7% del teórico),

25 C₂₄H₂₃BrN₂O (M = 435,36)

Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 433/435

Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 433/435

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

30

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

Rendimiento: 0,22 g (88,9% del teórico),

35 C₂₇H₂₁N₅O (M = 567,74)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 568

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 568

Ejemplo 90

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

a. (Tiofen-2-ilmetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

10 Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 2-(aminometil)-tiofeno y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico.

Rendimiento: 2,6 g (86,6% del teórico),

C₂₇H₂₂BrNOS (M = 440,40)

15 Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 438/440

Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 438/440

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

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

Rendimiento: 0,43 g (86,3% del teórico),

punto de fusión: 45-50°C

25 C₃₆H₂₆N₄OS (M = 572,77)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 573

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 573

Ejemplo 91

30

Propilamida de ácido 9-[4-[4-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-piperazin-1-il]-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

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

35 1-metil-2-piperazin-1-il-1H-benzimidazol.

Rendimiento: 0,21 g (51,8% del teórico),

punto de fusión: 126°C

$C_{33}H_{39}N_5O$ (M = 521,71)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 522

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 522

5

Ejemplo 92

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

10

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

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

15

Rendimiento: 2,08 g (67,5% del teórico),

punto de fusión: 83°C

$C_{23}H_{22}BrNOS$ (M = 448,40)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 448/450

20

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 448/450

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

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

25

Rendimiento: 0,11 g (28,3% del teórico),

punto de fusión: 55-57°C

$C_{39}H_{40}N_4O$ (M = 580,78)

30

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 581

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 581

Ejemplo 93

35 (3-metoxi-propil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

77

a. (3-metoxi-propil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 3-metoxi-propilamina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico.

Rendimiento: 2,32 g (77,9% del teórico),

$C_{23}H_{26}BrNO_2$ (M = 416,36)

Cal.: pico molar (M+Na)⁺ : 438/440

Enc.: pico molar (M+Na)⁺ : 438/440

10

b. (3-metoxi-propil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (3-metoxi-propil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-piperazin-1-il-quinolina.

Rendimiento: 0,38 g (75,3% del teórico),

punto de fusión: 87°C

$C_{35}H_{40}N_4O_2$ (M = 548,73)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 549

20 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 549

Ejemplo 94

25 (2-metoxycarbonil-etil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

a. (2-metoxycarbonil-etil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de éster metílico de beta-alanina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico.

Rendimiento: 1,5 g (50,7% del teórico),

punto de fusión: 83°C

$C_{23}H_{24}BrNO_2$ (M = 430,34)

35 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 430/432

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 430/432

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

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

Rendimiento: 0,1 g (25,5% del teórico),

punto de fusión: 110-112°C

$C_{25}H_{28}N_4O$, (M = 562,71)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 563

10 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 563

Ejemplo 95

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

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

20 Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de éster metílico de glicina y cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico.

Rendimiento: 1,36 g (47,5% del teórico),

punto de fusión: 84°C

$C_{21}H_{22}BrNO_2$, (M = 416,31)

25 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 416/418

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 416/418

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

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

Rendimiento: 0,1 g (25,5% del teórico),

punto de fusión: 53-55°C

35 $C_{24}H_{26}N_4O$, (M = 548,69)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 549

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 549

Ejemplo 96

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

Una solución a base de 0,08 g (0,142 mmol) de (2-metoxi-carbonil-etil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico en 2 ml de lejía de
10 sosa 2 N y 35 ml de metanol se agita a la temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación se concentra, se diluye con agua y se ajusta a un valor del pH de 5 con ácido clorhídrico 1 N. El precipitado resultante se separa por filtración.

15 Rendimiento: 0,05 g (64,2% del teórico),
punto de fusión: 98-100°C

$C_{34}H_{36}N_4O_3$ (M = 548,69)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 549

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 549

20

Ejemplo 97

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

25 Preparada análogamente al Ejemplo 96, a partir de (carboximetil)amida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico y lejía de sosa.

Rendimiento: 0,04 g (34,2% del teórico),
punto de fusión: 127-129°C

30 $C_{33}H_{34}N_4O_3$ (M = 534,66)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 535

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 535

Ejemplo 98

35

3,4-difluoro-bencilamida de ácido 9-[4-(cis-2,6-dimetil-4-

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

- Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de 3,4-difluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-quinolina.
- 5 Rendimiento: 0,09 g (22,4% del teórico),
punto de fusión: 162°C
 $C_{40}H_{40}F_2N_4O$ (M = 630,78)
Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 631
- 10 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 631

Ejemplo 99

- Propilamida de ácido 9-[4-(4-benzotiazol-2-il-[1,4]diazepan-1-il)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico**

- Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de propilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-[1,4]diazepan-1-il-benzotiazol.
- Rendimiento: 0,14 g (30,3% del teórico),
- 20 $C_{33}H_{38}N_4OS$ (M = 538,76)
Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 539
Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 539

Ejemplo 100

- 25 **(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

- 30 Preparado análogamente al Ejemplo 1a, a partir de ácido 9-xantenocarboxílico y dibromobutano.
- Rendimiento: 24 g (70,2% del teórico),
 $C_{18}H_{17}BrO_2$ (M = 361,23)
Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 359/61
- 35 Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 359/61

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

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

Rendimiento: 10,6 g (97% del teórico)

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

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

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

$C_{10}H_{11}BrF_3NO_2$ (M = 442,27)

Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 440/2

Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 440/2

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.

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

punto de fusión: 58-62°C

$C_{11}H_{11}F_3N_4O_2S$ (M = 580,67)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 581

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 581

Ejemplo 101

30

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

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

punto de fusión: 196-197°C

$C_{11}H_3F_3N_4O_3$ (M = 564,61)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 565

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 565

≡

Ejemplo 102

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

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

Rendimiento: 0,1 g (25,4% del teórico),

punto de fusión: 110°C

$C_{32}H_{34}F_3N_5O_3$ (M = 577,65)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 578

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 578

20 Ejemplo 103

(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.

Rendimiento: 0,12 g (30,8% del teórico),

punto de fusión: 178°C

$C_{33}H_{33}F_3N_4O_3$ (M = 574,65)

30 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 575

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 575

Ejemplo 104

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

Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-xanteno-9-carboxílico y 5-cloro-2-piperazin-1-il-quinolina.

Rendimiento: 0,22 g (79,9% del teórico),

5 punto de fusión: 160°C

$C_{17}H_{12}ClF_3N_4O_2$ (M = 609,09)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 609/11

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 609/11

10 Ejemplo 105

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

Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-xanteno-9-carboxílico y 6-cloro-2-piperazin-1-il-quinolina.

Rendimiento: 0,23 g (34,5% del teórico),

punto de fusión: 165°C

$C_{17}H_{12}ClF_3N_4O_2$ (M = 609,09)

20 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 609/11

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 609/11

Ejemplo 106

25 (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(8-cloro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-xanteno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-xanteno-9-carboxílico y 8-cloro-2-piperazin-1-il-quinolina.

30 Punto de fusión: 68°C

$C_{17}H_{12}ClF_3N_4O_2$ (M = 609,09)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 609/11

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 609/11

35 Ejemplo 107

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(8-metoxi-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-butil}-9H-xanteno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-xanteno-9-carboxílico y 8-metoxi-2-piperazin-1-il-quinolina.
 5 Rendimiento: 0,1 g (29,3% del teórico),
 punto de fusión: 75°C
 $C_{14}H_{15}F_3N_4O_2$ (M = 604,67)
 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 605
 10 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 605

Ejemplo 108

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

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-xanteno-9-carboxílico y 2-(piperazin-1-il)-quinoxalina.
 Rendimiento: 0,19 g (48,7% del teórico),
 20 punto de fusión: a partir de 140°C descomposición
 $C_{12}H_{11}F_3N_5O_2$ (M = 575,63)
 Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 574
 Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 574

25 Ejemplo 109

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

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-xanteno-9-carboxílico y 2-[(S)-3-metil-2-piperazin-1-il]-quinolina.
 Rendimiento: 0,034 g (7,3% del teórico),
 punto de fusión: 52-53°C
 $C_{14}H_{15}F_3N_4O_2$ (M = 588,67)
 35 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 589
 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 589

Ejemplo 110

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-benzotiazol-2-il-
-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-il)-butil]-9H-xanteno-9-carboxí-
5 lico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-
-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-
-carboxílico y 2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-benzotia-
zol.

10 Rendimiento: 0,09 g (21,8% del teórico),
punto de fusión: 157°C

$C_{21}H_{15}F_3N_4O_3S$ (M = 608,73)

Cal.: pico molar (M-H)⁺ : 607

Enc.: pico molar (M-H)⁺ : 607

15

Ejemplo 111

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(cis-2,6-dimetil-4-
-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-xanteno-9-carboxí-
20 lico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-
-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-
-carboxílico y 2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-quinolina.

Rendimiento: 0,09 g (16,5% del teórico),

25 punto de fusión: 177°C

$C_{21}H_{15}F_3N_4O_3$ (M = 602,70)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 603

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 603

30 Ejemplo 112

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(5-cloro-quino-
lin-2-il)-cis-2,6-dimetil-piperazin-1-il]-butil}-9H-xanteno-
-9-carboxílico

35 Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-
-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-

-carboxílico y 5-cloro-2-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-
-quinolina.

Rendimiento: 0,2 g (46,3% del teórico),
punto de fusión: 182°C

5 $C_{11}H_{14}ClF_2N_4O_2$ (M = 637,15)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 637/639

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 637/639

Ejemplo 113

10

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

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-
-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-xanteno-9-
15 -carboxílico y 2-[1,4]diazepan-1-il-benzotiazol.

Rendimiento: 0,45 g (58,8% del teórico),
punto de fusión: 85°C espuma

$C_{22}H_{23}F_3N_4O_2S$ (M = 594,70)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 595

20 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 595

Ejemplo 114

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-1H-ben-
25 cimidazol-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-butil}-9H-fluoreno-9-car-
boxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de (2,2,2-
-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butyl)-9H-fluoreno-
-9-carboxílico y 2-[1,4]diazepan-1-il-1-metil-1H-bencimida-
30 zol.

Rendimiento: 0,23 g (42,6% del teórico),
punto de fusión: 72°C

$C_{23}H_{24}F_3N_4O$ (M = 575,68)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 576

35 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 576

Ejemplo 115

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-[1,4]diazepan-1-il]-butil}-9H-xanteno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico y 2-[1,4]diazepan-1-il-1-metil-1H-benzimidazol.
Rendimiento: 0,2 g (49,9% del teórico),
punto de fusión: 79°C
 $C_{23}H_{16}F_3N_5O_2$ (M = 591,68)
Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 592
Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 592

Ejemplo 116

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

Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico y 2-[1,4]diazepan-1-il-quinolina.
Rendimiento: 0,27 g (50,7% del teórico),
 $C_{24}H_{18}F_3N_4O_2$ (M = 588,67)
Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 589
Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 589

Ejemplo 117

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

Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico y 6-cloro-2-[1,4]diazepan-1-il-quinolina.
Rendimiento: 0,22 g (39,1% del teórico),
punto de fusión: 69°C

$C_{14}H_{14}ClF_3N_4O_2$ (M = 623,12)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 623/625

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 623/625

5 Ejemplo 118

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

10 a. Butilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico

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

15 Rendimiento: 0,3 g (45,6% del teórico),

$C_{22}H_{26}BrNO_2$ (M = 416,36)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 416/418

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 416/418

20 b. Butilamida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-xanteno-9-carboxílico

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

25 Rendimiento: 0,12 g (45,6% del teórico),

punto de fusión: 45-53°C

$C_{33}H_{40}N_4O_2$ (M = 548,73)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 549

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 549

30

Ejemplo 119

4-fluoro-bencilamida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-xanteno-9-carboxílico

35

a. 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-xan-

teno-9-carboxílico

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

- 5 Rendimiento: 1,25 g (63,3% del teórico),

$C_{25}H_{21}BrFNO_2$ (M = 468,37)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 468/470

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 468/470

- 10 b. 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-xanteno-9-carboxílico

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

- 15 Rendimiento: 0,04 g (10,4% del teórico),

$C_{38}H_{31}FN_4O_2$ (M = 600,74)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 601

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 601

- 20 Ejemplo 120

1-morfolin-4-il-1-{9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-xanteno-9-il}-metanona

- 25 a. 1-[9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-il]-1-morfolin-4-il-metanona

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

- 30 Rendimiento: 0,2 g (29,4% del teórico),

$C_{22}H_{24}BrNO_3$ (M = 430,34)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 430/432

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 430/432

- 35 b. 1-morfolin-4-il-1-{9-[4-(4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-butil]-9H-xanteno-9-il}-metanona

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de 1-[9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-il]-1-morfolin-4-il-metanona y 2-piperazin-1-il-quinolina.

Rendimiento: 0,15 g (57,3% del teórico),

5 punto de fusión: 48-58°C

$C_{15}H_{18}N_4O_3$ (M = 562,71)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 563

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 563

10 Ejemplo 121

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

15 a. Ácido 9-alil-9H-fluoreno-9-carboxílico

A una solución de 10 g (0,048 mol) de ácido 9-fluoreno-carboxílico en 150 ml de THF se añaden gota a gota, a 0°C bajo nitrógeno, 42 ml (0,096 mol) de una solución en butil-litio 2,5 M y se agita durante 30 minutos. A continuación, se
20 añaden 4,67 ml (0,054 mol) de bromuro de alilo, y la solución se agita durante cuatro horas a la temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte en agua y se extrae con dietiléter. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca
25 sobre sulfato de sodio y se libera de disolvente.

Rendimiento: 2,4 g (20% del teórico),

$C_{17}H_{14}O_2$ (M = 250,30)

Cal.: pico molar (M+Na)⁺ : 273

Enc.: pico molar (M+Na)⁺ : 273

30

b. Cloruro de ácido 9-alil-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparado análogamente al Ejemplo 1, a partir de ácido 9-alil-9H-fluoreno-9-carboxílico y cloruro de oxalilo.

Rendimiento: 2 g (93,1% del teórico)

35

c. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-alil-9H-fluoreno-9-

-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de cloruro de ácido 9-alil-9H-fluoreno-9-carboxílico e hidrocloreto de 2,2,2-trifluoroetilamina.

- 5 Rendimiento: 1,65 g (66,9% del teórico),
punto de fusión: 81°C
 $C_{17}H_{15}F_3NO$ (M = 331,34)
Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 332
Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 332

10

d. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(3-hidroxi-propil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

- A una solución de 1,5 g (4,52 mmol) de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-alil-9H-fluoreno-9-carboxílico en 40
15 ml de THF se añaden gota a gota, bajo nitrógeno, 12 ml de 9-borabicyclo[3,3,1]nonano. A continuación, se deja agitar durante tres horas a la temperatura ambiente. Después se añaden sucesivamente 6 ml de lejía de sosa 1 M y 4 ml de solución de peróxido de hidrógeno al 33%. La mezcla de
20 reacción se vierte en agua y se extrae con éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. La purificación se efectúa por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético = 1:1).

- 25 Rendimiento: 1,07 g (67,7% del teórico),
punto de fusión: 109°C
 $C_{17}H_{15}F_3NO_2$ (M = 349,35)
Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 350
Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 350

30

e. (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-propil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

- A una solución a base de 1,07 g (3,06 mmol) de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(3-hidroxi-propil)-9H-fluoreno-9-carboxílico en 50 ml de diclorometano se añaden 2,132
35 g (6,43 mmol) de tetrabromometano. A continuación, se añaden

1,687 g (6,43 mmol) de trifenilfosfina y la mezcla de reacción se agita durante 14 horas a la temperatura ambiente. Después, 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 = 3:1).

Rendimiento: 0,88 g (69,7% del teórico),
punto de fusión: 99°C

$C_{11}H_{11}BrF_3NO$ (M = 412,25)

10 Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 412/414

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 412/414

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

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

Rendimiento: 0,08 g (24,2% del teórico),
punto de fusión: 58°C

20 $C_{22}H_{21}F_3N_4O$ (M = 544,62)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 545

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 545

Ejemplo 122

25

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

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

30 Rendimiento: 0,12 g (36% del teórico),
punto de fusión: 68°C

$C_{22}H_{21}F_3N_4O$ (M = 544,62)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 551

35 Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 551

Ejemplo 123

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

- 5 Preparada análogamente al Ejemplo 2, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-propil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y 2-[1,4]diazepan-1-il-quinolina.

Rendimiento: 0,09 g (29,3% del teórico),

punto de fusión: 72°C

- 10 $C_{23}H_{23}F_3N_4O$ (M = 558,65)

Cal.: pico molar (M+H)⁺ : 559

Enc.: pico molar (M+H)⁺ : 559

Análogamente a los Ejemplos 100-120 se pueden preparar los siguientes compuestos:

15

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

20

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

25

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

30

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

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

35

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

Ejemplo 124

Comprimidos con 5 mg de principio activo por comprimido

5 Composición:

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

Preparación:

15 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.

20 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

25 Ejemplo 125

Cápsulas con 50 mg de principio activo por cápsula

Composición:

30

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

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 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 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 seco se añade después a través de tamices con anchuras de malla de 1,2 y 0,8 mm. Silicio muy disperso 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 gelatina dura del tamaño 1.

Ejemplo 126

Comprimidos con 200 mg de principio activo por comprimido

Composición:

Principio activo	200,0 mg
Lactosa monohidrato	167,0 mg
Celulosa microcristalina	80,0 mg
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

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 5 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.

10 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.

15 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.

20

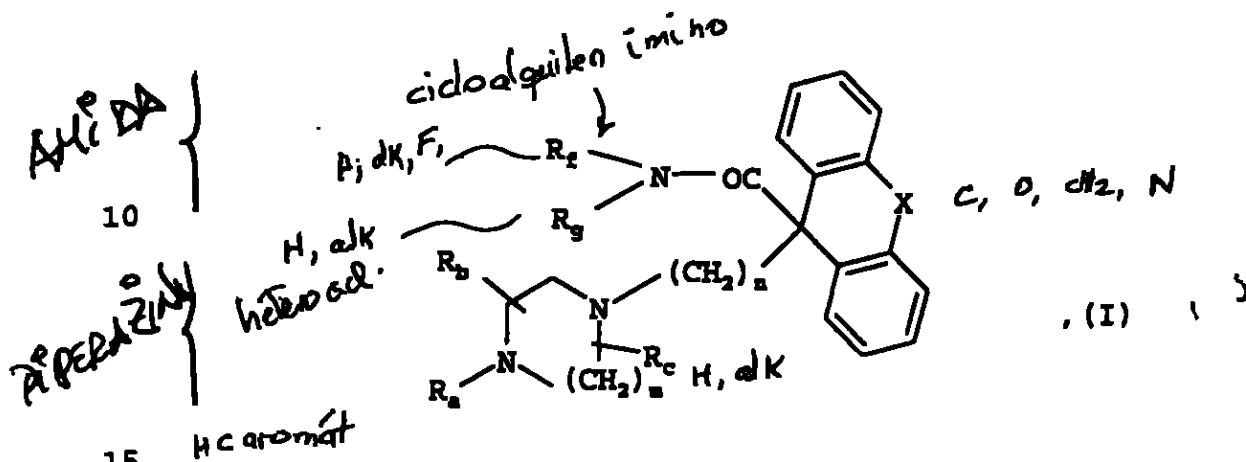
25

30

35

REIVINDICACIONES

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



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,
un grupo metileno, etileno, imino o N-(alquil C₁₋₃)-imino,
20 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

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
30 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 uno o dos átomos de nitrógeno, y un
- 15 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,
- un anillo de naftilo o un anillo de heteroarilo de 6
- 20 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 de fenilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros, en
- 35 cada caso condensado a través de los dos grupos vinileno presentes, que contiene uno, dos o tres átomos de nitró-

geno, 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,

- 5 pudiendo estar mono- o di-sustituídos los radicales bicíclicos y tricíclicos, precedentemente mencionados bajo R_a , adicionalmente en el esqueleto de carbonos, con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, con un grupo alquilo C_{1-3} , hidrox-
- 10 lo, alcoxi C_{1-3} , carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarboni-
- lo, 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
- 15 flúor,

R_b y R_c , independientemente uno de otro, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} ,

- R_d y R_e , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno o grupos alquilo C_{1-6} , en los que los átomos
- 20 de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, grupos cicloalquilo C_{1-7} , fenilo, alcoxi C_{1-3} -carbonil-alquilo C_{1-3} , carboxi-alquilo C_{1-3} , metoxi-alquilo C_{1-3} , heteroarilo, fenil-alquilo C_{1-3} o heteroaril-alquilo C_{1-3} ,

- 25 pudiendo estar mono-, di- o tri-sustituídos los grupos fenilo y heteroarilo precedentemente mencionados en el esqueleto de carbonos con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , en los que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en
- 30 cada caso, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con grupos hidrox-, carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C_{1-3})-amino, nitro o amino, pudiendo ser los sustituyentes iguales o
- 35 diferentes, y/o un átomo de hidrógeno unido a un átomo nitrógeno de los grupos heteroarilo precedentemente

mencionados puede estar reemplazado por un grupo alquilo C_{1-3} , en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en cada caso, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con un grupo alquil C_{1-3} -carbonilo o alcoxi C_{1-4} -carbonilo,

R_f y R_g , junto con el átomo de nitrógeno situado entremedias, significan 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, pudiendo estar mono- o di-sustituido el grupo tricíclico en la fórmula general I 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.

2.- Derivados de piperazina sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en la que n significa el número 3, 4 ó 5 y m, X, R_a , R_b , R_c , R_f y R_g están definidos como en la reivindicación 1, sus isómeros y sus sales.

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 carbono-carbono o un átomo de oxígeno, 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 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 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 uno o dos átomos de nitrógeno, y un
- 15 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,
- un anillo de naftilo o un anillo de heteroarilo de 6
- 20 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 de fenilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros, en
- 35 cada caso condensado a través de los dos grupos vinileno presentes, que contiene uno, dos o tres átomos de nitró-

geno, 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,

5 pudiendo estar mono- o di-sustituídos los radicales bicíclicos y tricíclicos, precedentemente mencionados bajo R_a , 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} , carboxi, alcoxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo,
10 lo, 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
15 flúor,

R_b y R_c , independientemente uno de otro, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_d significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en
20 su totalidad o en parte, por átomos de flúor, un grupo cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-3} -carbonil-alquilo C_{1-3} , carboxi-alquilo C_{1-3} , metoxi-alquilo C_{1-3} , fenilo, heteroarilo, fenil-alquilo C_{1-3} o heteroaril-alquilo C_{1-3} ,

pudiendo estar mono-, di- o tri-sustituídos los grupos
25 fenilo y heteroarilo precedentemente mencionados, en el esqueleto de carbonos, con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , en los que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en cada caso, en su totalidad o en parte, por átomos de
30 flúor, con grupos hidroxí, nitro o amino, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, y/o un átomo de hidrógeno unido a un átomo nitrógeno de los grupos heteroarilo precedentemente mencionados puede estar reemplazado por un grupo alquilo C_{1-3} , en el que los
35 átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en cada caso, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor,

con un grupo alquil C_{1-4} -carbonilo o alcoxi C_{1-4} -carbonilo,

R_y significa un átomo de hidrógeno,

pudiendo estar mono- o di-sustituido el grupo tricíclico en la fórmula general I 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 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_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 caso a través de un átomo de carbono contenido en el bicicl , con el átomo de nitrógeno del grupo piperazino contiguo,

pudiendo estar la parte de fenilo de los biciclos precedentemente mencionados monosustituida 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 los sustituyentes ser 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 y R_c , independientemente uno de otro, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_f significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, un grupo cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-3} -carbonil-alquilo C_{1-3} , carboxi-alquilo C_{1-3} , metoxi-alquilo C_{1-3} , fenilo, heteroarilo, fenil-alquilo C_{1-3} o heteroaril-alquilo C_{1-3} ,

pudiendo estar mono- o di-sustituidos los grupos fenilo

y heteroarilo precedentemente mencionados en cada caso con átomos de flúor, cloro o bromo, con grupos alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} , en los que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en cada caso, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con grupos hidroxilo, nitro o amino, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes, y/o un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de los grupos heteroarilo precedentemente mencionados puede estar reemplazado por un grupo alquilo C_{1-3} , en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados en cada caso, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, o con un grupo alquil C_{1-3} -carbonilo,

R_1 significa un átomo de hidrógeno, 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,

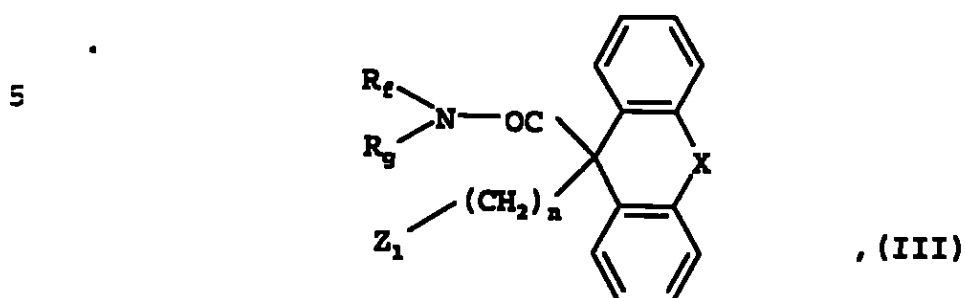
n significa el número 4,

X significa un enlace carbono-carbono o un átomo de oxígeno, R_2 significa un grupo naftilo, quinolinilo, quinazolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo o pirido-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_3 y R_4 , independientemente uno de otro, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_5 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, un grupo cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-3} -carbonil-alquilo C_{1-3} , carboxi-alquilo C_{1-3} , metoxi-alquilo C_{1-3} , fenilo, heteroarilo, fenil-alquilo C_{1-3} o heteroaril-alquilo C_{1-3} ,

a 5, con un compuesto de la fórmula general



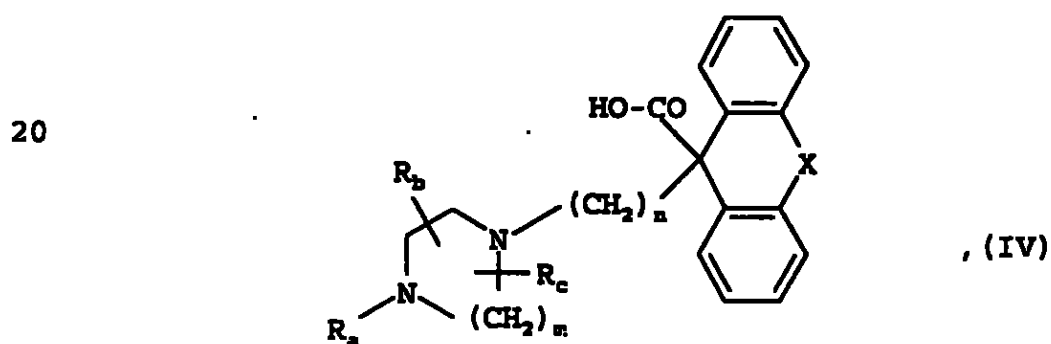
10

en la que

n, R_f , R_g , X y el anillo tricíclico están definidos como en las reivindicaciones 1 a 5 y

Z_1 significa un grupo lábil nucleófilo, o

15 b. se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



25

en la que

m, n, X, R_a , R_b , R_c y el anillo tricíclico están definidos como en las reivindicaciones 1 a 5, con una amina de la fórmula general

30



35

en la que

- R_1 y R_2 están definidos como en las reivindicaciones 1 a 5, 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 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
- 10 en caso necesario, se separa un radical protector utilizado durante las reacciones para la protección de grupos reactivos y/o un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se separa en sus estereoisómeros, y/o
- 15 un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, se transforma en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles con un ácido o una base inorgánico u orgánico.

20

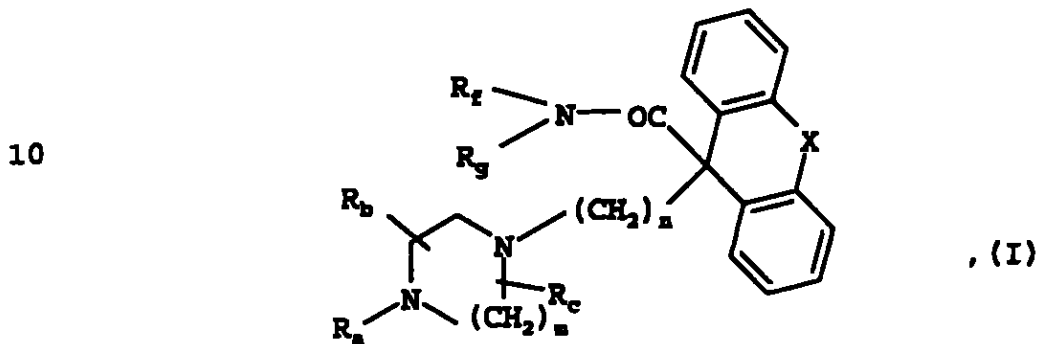
25

30

35

Resumen

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



en la que
 R_a , R_b , R_c , R_f , R_g , 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
 20 valiosos 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.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

0276

LA SUSCRITA CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

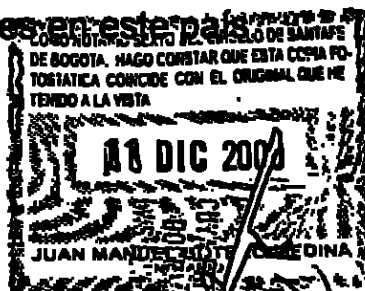
Que el señor Dr. Hanns Paul Tüttenberg ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Mainz en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Boehringer Ingelheim Pharma KG; es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Dieter Laudien y Dr. Heinz Gerd Kläs, quienes en su calidad de apoderados, y cuya firma fue autenticada ante el Notario señor Alfred Fuchs, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Abril 30, 1998

Teresita Garcia Romero
TERESITA GARCIA ROMERO
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1058
Teresita

Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 6.00
US\$ 100.00

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 MAY 11:32
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

LUZ ARPIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arpiaga de Herber
Resolución No.589 Minjusticia

CONSI-
RA

COMO SE HAN ENTO DEL CIRCULO DE SANTIAGO
DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOSTATICA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA

88 DIC 2000

JUAN MANUEL BOTE



110

Für Patente, Modelle, Muster, Warenzeichen,
Dienstleistungsmarken, Handelsnamen und
Embleme.

Para patentes, modelos y dibujos; marcas de fábrica
y de servicios; nombres comerciales y enseñas.

VERTRETUNG UND VOLLMACHT

ICH (wir) Unterzeichnende (r) / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

Boehringer Ingelheim Pharma KG
wohnhaft in / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o al tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declaran su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos;

ernenne(n) hiermit in Übereinstimmung mit Abs. 1 des Artikels 543 des Handelsgesetzbuches GERMAN CAVELIER (Rechtsanwaltsausweis Nr. 832), GONZALO PERDOMO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 831), EMILIO FERRERO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 31929) und LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (Rechtsanwaltsausweis Nr. 23555), mit Geschäftssitz in Bogotá/Kolumbien, Carrera 4ª N° 72-35 zu meinen (unseren) Prozeßbevollmächtigten (Germán CAVELIER zum Hauptbevollmächtigten, die anderen - in der genannten Reihenfolge - zu seinen Stellvertretern) in allen Angelegenheiten, die das Gewerbliche Eigentum betreffen. Sie sind befugt, Zustellungen entgegenzunehmen und Prozeßbevollmächtigten und außergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter hat Herrn GERMAN CAVELIER bei dessen Abwesenheit oder im Falle einer vorübergehenden oder endgültigen Verhinderung zu vertreten. Dasselbe gilt, wenn der zweite Stellvertreter den ersten, oder aber der dritte den zweiten, zu vertreten hat. In diesen Fällen wird der Hauptvertreter, oder gegebenenfalls der erste oder zweite Stellvertreter, oder beide, in Form einer durch einen Notar (in Kolumbien) oder durch einen Notar oder sonstigen öffentlichen Beamten oder Konsul von Kolumbien (im Ausland) beglaubigten Erklärung seine Absicht, die Vertretung nicht auszuüben, zum Ausdruck bringen. Sollte eine Verhinderung der Grund dafür sein, ist die entsprechende Bescheinigung beizufügen. Sollte einer der Ernannten endgültig ausscheiden, nimmt der Nachfolgende seine Stelle ein. Bei Beendigung der Amtszeit der Bevollmächtigten des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters, können GERMAN CAVELIER oder jeder der anderen, die entsprechenden Stellvertreter, die Vertretung ohne weiteres wieder übernehmen und die jeweilige Bevollmächtigung ist als aufgehoben.

Außerdem erteile ich (erteilen wir) den oben genannten Rechtsanwälten die Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerblichen Eigentums und bei Unterbreitung von Wettbewerbs zu erlangen. Zu diesem Zweck ermächtige wir die genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor sämtlichen Stellen oder Personen, gleichgültig ob diese rechtsprechende Gewalt ausüben oder nicht, vor allem vor den Verwaltungsbehörden, vor der Verwaltungsgerichtsbarkeit und Gerichten, als auch vor den Schiedsgerichten und zwar in allen Fragen, die sich auf folgende Angelegenheiten beziehen: a) Erlangung von Patenten für Erfindungen, Gebrauchsmustern, Industriezeichnungen, die Eintragung von Warenzeichen, Verbandszeichen, Defensivmarken, Dienstleistungsmarken, Werbeslogans, Handelsnamen und Emblemen, Gemüsearten und



CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-11 (MINUTA N° 12.1.14.1.a)

Weiter —>

acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

Herkunftsbezeichnungen, ihre Erneuerung, Übertragung, Änderung des Namens oder des Geschäftssitzes, den freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nutzungslicenzen für diese Rechte; b) Klagen wegen Unlauterem Wettbewerb, Verbraucherschutz, Widersprüchen und Einsprüchen, verwaltungsrechtlicher und gerichtlicher Löschung, Nichtigkeit, einstweiligen Verfügungen Konzessionen von Lizenzen, der "tutela" und allgemein für zivil-, straf- und verwaltungsrechtlichen und verwaltungsgerichtlichen Prozessen, die mit diesen Rechten in Verbindung stehen und die wir betreiben oder die gegen uns anhängig gemacht werden. Wir ermächtigen sie ebenfalls dazu, in allen oben genannten Angelegenheiten einen Unterbeauftragten einzusetzen, Vergleiche abzuschließen, zu schlichten, Prozeßsachverhalte anzuerkennen, zurückzutreten, zu quittieren, in Empfang zu nehmen, Verzicht zu erklären und die Rechtsgeschäfte nicht bevollmächtigter Personen zu genehmigen.

Geschehen und unterzeichnet am/Dado y firmado hoy February 25th, 1998

In/en Ingelheim am Rhein

Boehringer Ingelheim Pharma KG

ppa.

ppa.

Unterschrift

Firma

Dr. Laudien

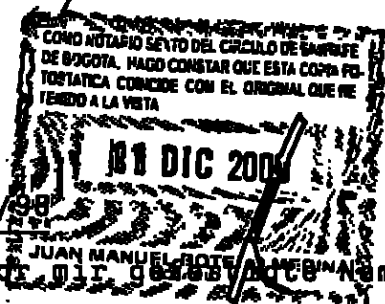
Dr. Kläs

LEGALIZACION

BEGLAUBIGUNG

Es necesaria la legalización con certificado consular sobre la existencia legal de la compañía, que éste ejerce su objeto social y que la persona que otorga el poder está autorizada para ello. A este efecto les solicitamos que muestren al Cónsul las pruebas que acreditan estos hechos.

Es wird eine Beglaubigung und eine Konsularbescheinigung darüber benötigt, daß die Gesellschaft rechtlich besteht, daß sie ihren Gesellschaftszweck erfüllt und daß die Person, die die Vollmacht erteilt, dazu rechtlich befugt ist. Zu diesem Zweck bitten wir Sie höflich, dem Konsul die entsprechenden Nachweise vorlegen zu wollen.



UR.Nr. 449

Vorstehende, von Dr. Gerd Kläs Namensunterschriften von:

1. Herrn Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,
2. Herrn Dr. Heinz Gerd K l ä s, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55599 Gau Bickelheim, Ludwig-Jahn-Str.16,

mir bekannt,

beglaubige ich hiermit.

Ingelheim am Rhein, den 25. Februar 1998/hö



N o t a r

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

den
inzen
werb,
chen,
ung,
von
und
ichen
und
acht
oben
agten
iten,
zu
die
zu



Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisa-
tion
(Wert: DM 1.00.-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBI. I S. 881
DM 20.-
Mainz, 6. MRZ. 1998

[Handwritten signature]

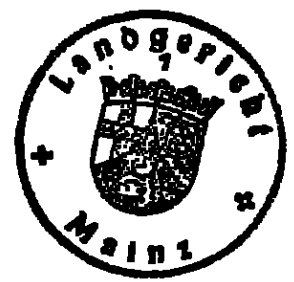
Amtsleiter

210 E 1

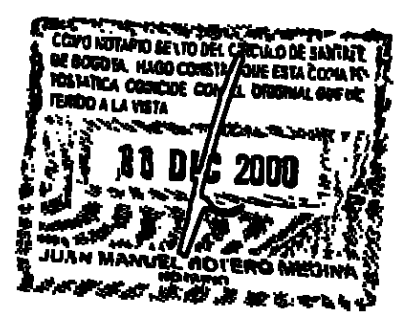
Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
N tars Alfred Fuchs in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedrückten Dienst-
stempels werden hierdurch bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
gesetzlich befugt war.

Mainz, den sechsten März
neunzehnhundertachtundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(*Dr. Hanns Paul Tüttenberg*)
Dr. Hanns Paul Tüttenberg



gung
B sie
die
weck
nden



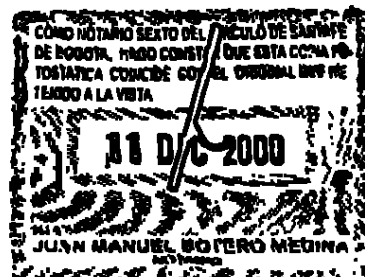
TRADUCCION OFICIAL No. 6543

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente

(A continuación de un documento escrito en español y alemán, por medio del cual los señores Dr. Dieter Ludien y Dr. Heinz Gerd Kläs, obrando en nombre de la firma Boehringer Ingelheim Pharma KG, domiciliada en Ingelheim am Rhein, Alemania, nombran como representantes y otorgan poder a favor de GERMAN CAVELIER, tpa 832, GONZALO PERDOMO, tpa 831, EMILIO FERRERO, tpa 31929, y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4° No. 72-35, Bogotá:)

Dado y firmado el 25 de febrero de 1998 en Ingelheim am Rhein, RFA.

Protocolo notarial No. 891/98



Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puesta ante mí por los señores

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Químico

domiciliado en 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,

LUZ APARICA DE HERBER
TRADUCCIONES E INTERPRETES OFICIAL

Resolución No. 599 de 1994

2. Dr. Heinz Gerd Kläs, , Dipl. Químico
 domiciliado en 55599 Gau Bickelheim,
 Ludwig-Jahn-Str. 16
 a quienes conozco en persona.

Ingelheim am Rhein, 25 de febrero de 1998/jø

Fdo.: firma ilegible

Notario

(sello redondo en tinta:)

Alfred Fuche - Notario de Ingelheim am Rhein

Costas

Derechos de legalización

Valor: DM 5.000)

JVKosto de 26.7.1967

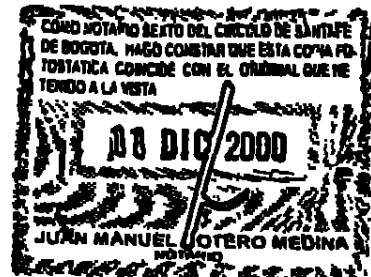
BGBI. I Pag. 861

DM 20,-

Mainz, 8 de marzo de 1998

Fdo.: firma ilegible

Inspector



LUZ ABRILCA DE HERBER
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
 Resolución No.565 Minjusticia

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario Alfred Fuchs, de Ingelheim am Rhein, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, 6 de marzo de mil novecientos noventa y ocho

El Presidente del Tribunal Regional

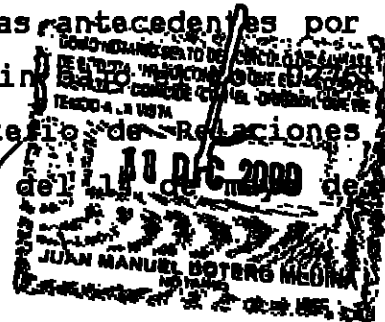
Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hans Paul Tüttenberg)

(sello redondo en tinta:)

Tribunal Regional de Mainz

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedente es por el Consulado de Colombia en Frankfurt am Main del 30 de abril de 1998 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 141058 del 11 de mayo de 1998.



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

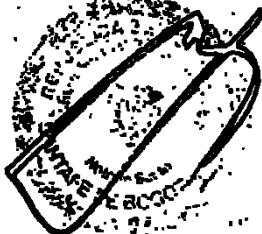
Santafé de Bogotá, 10 de julio de 1998.

LUZ AFFRAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
Luz Affraga de Herber
Resolución No. 599 de 1998

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFÉ DE BOGOTÁ.

14 JUL 1998



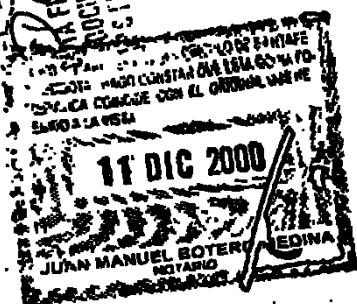
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

12:17

53 JUL 15 1998
NOT. DE LEG. NOTARIA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

457949
FIRMA REGISTRADA
DOCUMENTO REGISTRADO



CAVELIER
ABOGADOS

115

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISMI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4993

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG ✓

Poder conferido el: 25-02-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

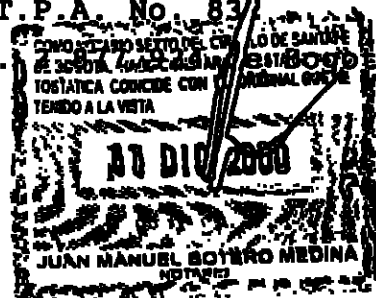
Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 83/
C.C. No. 438.019 de Usaquén



Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

Retirado
Folio 127 y 122
para
202050 publicación
octubre 3102

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
ACTOS DE FECHO Y PRESENTACIÓN PERSONAL
BOGOTÁ, D.C. 10 JUN. 1998

Juan Manuel Botero Acevedo
Firma

2877924
438019

852 — 3.1929

... que las(s) firmas...
... con el original de la...
11 DIC 2000
JUAN MANUEL BOTERO ACEVEDO

Buenos Aires

Emilio...

... prop folio 116
... folios 17 a 120
42

123
116

NIT : 800176089-2
Radicacion : 55797533 00000000
Fecha (C.D.) : 2000-12-28 17:31:00
Trmite : 002 PATENTES (1 RESISTIDO / 411 PRESENTADO)
Ejecutoria : EN DIVISION DE PLAZAS CREDITO - 00

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 74,509
FECHA : DICIEMBRE 4 DE 2000

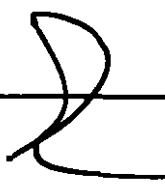
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2825227	30,085,500.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

✓

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Pob 109103-601-062-7

REQUISITOS MINIMOS PARA AC

INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 00057633 100.0000 Folios: 123
Fecha (GJ): 2000-12-22 17:04:00
Trámite: 1 100 PATENTES 1 1 REGISTRO AL. PRESENCIA
Dependencia: 8000 EXISTENTE DE LEYES PATENTES

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

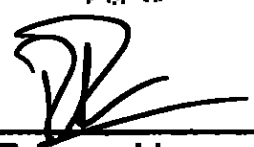
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha: _____

AC 118 22

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

REFERENCIA:

Radicación No.	00-97653
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio No.	0799
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el Inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).
- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia