Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 97654

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TRAMITE 02 EVENTO 01 ACTUACION 411

DATOS DEL SOLICITANTE

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

(I)

No de Identificacion

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio: Alemania

Departamento o Estado

Dirección: Boheringer. Ingelheim GmbH Binger Strasse 173

Ciudad: D 55216 Ingelheim am Rhein Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Direccion 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 Armin HECKEL
2 Thorsten LEHMANN LINTZ
3 Dr Leo THOMAS
4- Michael MARK

Identificacion

Direccion
1 Geschwister Scholl-Straße 71, 88400 Biberach, Alemania
2 Lindenweg 27, 88416 Ochsenhausen/Laubach, Alemania
3 Georg-Schinbain Straße 221, 88400 Biberach, Alemania
4 Hugo Haring-Straße 50, 88400 Biberach, Alemania

Ciudad

DE 1999 1063235 WO 01 47899

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Titulo de la Invencion: 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 Convencion de Paris	27 de Diciembre 1999	199 63 235 9

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

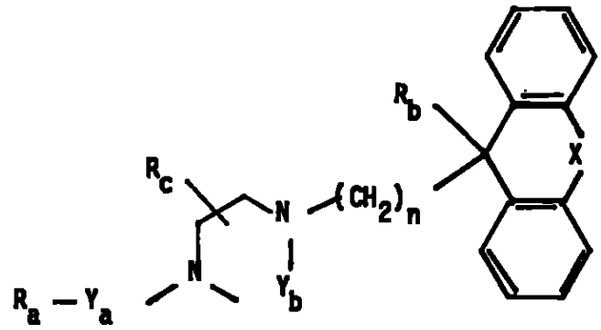
Colo 10903801 064 0 RCB/mrm ID 328

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 31/496, 31/352, 31/455

26 DIC. 2000

RESUMEN CON EL ÒBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

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



(I)

En la que
R_a a R_c, Y_a, Y_b R_f, X y n y 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 por v/r de $608.000.-	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica *prioridad Unionista*:	
Copia certificada de la primera solicitud: Alemania No. 19963 235-9	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

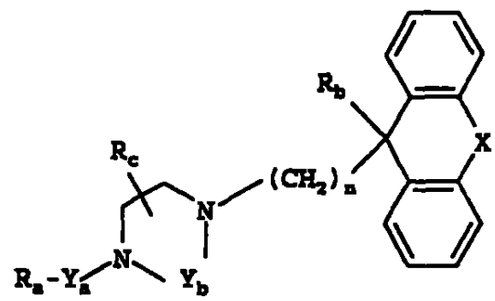
SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO 438.019 de Usaquén T.P.No. 31.929

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

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



, (I)

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

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

En la fórmula general I anterior

n significa el número 2, 3, 4 ó 5,

X significa un enlace carbono-carbono, un átomo de oxígeno, un grupo metileno, etileno, imino o N-(alquil C_{1-3})-imino,

Y_a significa un grupo carbonilo o sulfonilo,

Y_b significa el grupo $-(CH_2)_m-$, significando m el número 2 ó 3, y en el que un átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por un grupo alquilo C_{1-3}, o un grupo metileno enlazado con un átomo de nitrógeno puede estar reemplazado por un grupo carbonilo.

R_a significa un grupo alcoxi C_{1-6}, fenil-alcoxi C_{1-3} o amino.

pudiendo estar el grupo amino mono- o di-sustituido con grupos alquilo C_{1-3}, fenil-alquilo C_{1-4} o fenilo, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

un grupo fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenoxi o heteroarilo, un grupo alquilo C_{1-9}, eventualmente sustituido con un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-carb nilo o alquil C_{1-4}-carboniloxi, que en la parte de alquil puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, con uno o dos grupos fenilo, con un grupo naftilo, fluorenilo, fenoxi, heteroarilo o cicloalquilo C_{3-7}, o un grupo cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un grupo fenilo,

un grupo fenilcarbonilo, naftilcarbonilo, tetrahidronaftilcarbonilo, fenoxicarbonilo o heteroarilcarbonilo, un grupo alquil C_{1-9}-carbonilo, que en la parte de alquilo puede estar sustituido con uno o dos grupos fenilo, con un grupo naftilo, fluorenilo, fenoxi, heteroarilo o cicloalquilo C_{3-7}, un grupo cicloalquil C_{3-7}-carbonilo sustituido con un grupo fenilo,

pudiendo estar sustituidas todas las partes de fenilo, naftilo y heteroarilo precedentemente mencionadas bajo R_a en cada caso con los radicales R_1 y R_2,

representando R_1 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo ciano, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-4}, fenilo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, fenil-alcoxi C_{1-3}, carboxi, alcoxi C_{1-3}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}--aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, nitro, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, fenil-alquil (C_{1-3})-amino, N-(alquil C_{1-3})-fenil-alquil (C_{1-3})-amino, alquil C_{1-3}-carbonilamino, N-(alquil C_{1-3})--alquil C_{1-3}-carbonilamino, alquil C_{1-3}-sulfonilamino o N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3}-sulfonilamino y

R_2 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C_{1-3}, hidroxi o alcoxi C_{1-4}, pudiendo estar reemplazados los átomos de hidrógeno en las partes de alquilo y alcoxi de los radicales R_1 y R_2 precedentemente mencionadas. en cada caso en su

totalidad o en parte, por átomos de flúor, o

R_1 y R_2 juntos un grupo metilendioxi,

o pudiendo estar sustituidas todas las partes de fenilo mencionadas precedentemente bajo R_8 en cada caso con tres átomos de cloro o bromo o con tres a cinco átomos de flúor,

R_9 significa un grupo carboxi, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonil-alquil C_{1-3}-carbonilo, cicloalcoxi C_{3-7}-carbonilo o fenil-alcoxi C_{1-3}-carbonilo o un grupo R_3NR_4-CO, en el que

R_3 y R_4, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-6}, en los que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, y la parte de alquilo C_{1-3} de un un grupo alquil C_{1-3}-amino puede estar sustituida con un grupo carboxi o alcoxi C_{1-3}-carbonilo o, en posición 2 ó 3, también con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, un grupo cicloalquilo C_{3-7}, piridilo, piridinil-alquilo C_{1-3}, fenilo, naftil o fenil-alquilo C_{1-3}, pudiendo estar reemplazados los grupos fenilo precedentemente mencionados en cada cas con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo alquilo C_{1-3}, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-3}, carboxi, alcoxi C_{1-3}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo, N-N-di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo o N,N-di-(alquil C_{1-3})-amino, o

R_3 y R_4, junto con el átomo de nitrógeno situado entremedias, representan un grupo cicloalquilenimino de 3 a 7 miembros, pudiendo estar reemplazado el grupo metileno en la posición 4 de un grupo cicloalquilenimino de 6 ó 7 miembros adicionalmente por un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, imino o N-(alquil C_{1-3})-imino,

y R_5 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, pudiendo estar el grupo tricíclico en la fórmula general I

precedentemente mencionada mono- o di-sustituido adicionalmente con átomos de flúor o cloro, con grupos metilo o metoxi, y pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,

por los grupos heteroarilo precedentemente mencionados se ha de entender un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o

un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, un átomo de oxígeno o azufre, o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} y uno o dos átomos de nitrógeno, o

un átomo de oxígeno o azufre y un átomo de nitrógeno,

pudiendo estar condensado a los grupos heteroarilo precedentemente mencionados, a través de un grupo vinileno, en cada caso un anillo de fenilo,

y pudiendo estar reemplazado el grupo carboxi mencionado en la definición de los radicales precedentemente mencionados, además, por un grupo transformable in vivo en un grupo carboxi o por un grupo cargado negativamente en condiciones fisiológicas.

Por un grupo transformable in vivo en un grupo carboxi se ha de entender, por ejemplo, un grupo hidroximetilo, un grupo carboxi esterificado con un alcohol, en el que la parte alcohólica es preferiblemente un alcanol C_{1-6}, un fenil-alcanol C_{1-3}, un cicloalcanol C_{3-9}, pudiendo estar sustituido un cicloalcanol C_{5-8} adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3}, un cicloalcanol C_{5-8}, en el que un grupo metileno en posición 3 ó 4 está reemplazado por un átomo de oxígeno o por un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, fenil-alquilo C_{1-3}, fenil-alcoxi C_{1-3}-carbonilo o alcanoílo C_{2-6}, y la parte de cicloalcanol puede estar adicionalmente sustituida con uno o dos grupos alquilo C_{1-3}, un cicloalquenol C_{4-7}, un alquenol C_{3-5}, un fenil-alquenol C_{3-5}, un alquinol C_{3-5} o fenil-alquinol C_{3-5}, con la condición de que ningún enlace en el átomo de oxígeno parta de un átomo de carbono que porte

un doble o triple enlace, un cicloalquil C_{1-8}-alcanol C_{1-3}, un bicicloalcanol en total con 8 a 10 átomos de carbono que en la parte de bicicloalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-3}, un 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzafuranol o un alcohol de la fórmula

$$R_a - CO - O - (R_bCR_c) - OH,$$

en la que

R_a representa un grupo alquilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{5-7}, fenilo o fenil-alquilo C_{1-3},

R_b representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{5-7} o fenilo y

R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3},

y por un grupo cargado negativamente en condiciones fisiológicas se ha de entender un grupo carboxi, hidroxisulfonilo, fosfono, tetrazol-5-ilo, fenilcarbonilaminocarbonilo, trifluorometilcarbonilaminocarbonilo, alquil C_{1-6}-sulfonilamino, fenilsulfonilamino, bencilsulfonilamino, trifluorometilsulfonilamino, alquil C_{1-6}-sulfonilaminocarbonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo, bencilsulfonilaminocarbonilo o perfluoro-alquil C_{1-6}-sulfonilaminocarbonilo.

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

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

X, Y_a, Y_b y R_a a R_c están definidos como se menciona precedentemente y

n significa el número 3, 4 ó 5,

sus isómeros y sus sales.

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

n significa el número 3 ó 4.

X significa un enlace carbono-carbono o un átomo de oxígeno,
Y_a significa un grupo carbonilo o sulfonilo,
Y_b significa el grupo $-(CH_2)_m-$, significando m el número 2 ó 3, y en el que un átomo de hidrógeno puede estar reemplazad por un grupo alquilo C_{1-3}, o un grupo metileno enlazado con un átomo de nitrógeno puede estar reemplazado por un grupo carbonilo,
R_a significa un grupo alcoxi C_{1-4} o fenil-alcoxi C_{1-3},
un grupo amino monosustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, fenil-alquilo C_{1-3} o fenilo, o disustituido con un grupo alquilo C_{1-3} y un grupo fenil-alquilo C_{1-3} o fenilo, pudiendo ser las partes de alquilo de cadena lineal o ramificadas,
un grupo fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilo, fenoxi o heteroarilo,
un grupo alquilo C_{1-8},
un grupo alquilo C_{1-3} sustituido con un grupo cicloalquilo C_{5-7}, fenilo, fenoxi, 1-naftilo, 2-naftilo, fluoren-9-ilo o heteroarilo,
un grupo alquilo C_{1-3} disustituido con dos grupos fenil o con un grupo fenilo y un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-3}-carbonilo o alquil C_{1-3}-carboniloxi,
un grupo cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un grupo fenilo,
un grupo fenilcarbonilo o naftilcarbonilo,

pudiendo estar sustituidas todas las partes de fenilo precedentemente mencionadas bajo R_a, independientemente una de otra, con los radicales R_1 y R_2, y pudiendo estar sustituidas todas las partes de naftilo y heteroarilo precedentemente mencionadas bajo R_a con el radical R_2, representando

R_1 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo ciano, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{3-4}, fenilo, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, nitro, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, alquil C_{1-3}-carbonilamino o N--(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3}-carbonilamino, y

R_2 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C_{1-3}, hidroxi o alcoxi C_{1-3}, pudiendo

estar reemplazados los átomos de hidrógeno en las partes de alquilo y alcoxi de los radicales R_1 y R_2 precedentemente mencionadas, en cada caso en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, o

R_1 y R_2 juntos un grupo metilendioxi,

o pudiendo estar sustituidas todas las partes de fenilo mencionadas precedentemente bajo R_8 en cada caso con tres átomos de cloro o con tres a cinco átomos de flúor,

R_8 significa un grupo alcoxi C_{1-3}-carbonilo, alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquil C_{1-3}-carbonilo o un grupo R_3NR_4-CO, en el que

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} y

R_4 representa 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}, fenilo, naftilo, piridilo, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-3}, fenil-alquilo C_{1-3} o piridinil-alquilo C_{1-3},

pudiendo estar reemplazados los grupos fenilo precedentemente mencionados en cada caso con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo alquilo C_{1-3}, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con un grupo hidroxi o alcoxi C_{1-3},

y R_5 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, debiéndose entender por un grupo heteroarilo precedentemente mencionado un grupo piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, indolilo o bencimidazolilo, en los que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno puede estar reemplazado por un grupo alquilo C_{1-3}, y estando unidos los grupos heteroarilo monocíclicos de 5 miembros o condensados con benzo, que contienen al menos un grupo imino, a través de un átomo de carbono o de nitrógeno, pudiendo estar el grupo tricíclico en la fórmula general I

precedentemente mencionada sustituido adicionalmente con un átomo de flúor o cloro, con un grupo metilo o metoxi, y pudiendo ser todas las partes de alquilo y alcoxi saturadas, que contienen más de 2 átomos de carbono, precedentemente mencionadas, de cadena lineal o ramificadas, si no se mencionó de otro modo,
sus isómeros y sus sales.

Compuestos de la anterior fórmula general I muy particularmente preferidos son aquellos, en los que
n significa el número 4,
X significa un enlace carbono-carbono,
Y_a significa un grupo carbonilo,
Y_b significa el grupo $-(CH_2)_2-$,
R_a significa un grupo fenil-alquil C_{1-3}-amino,
un grupo alquilo C_{1-3} de cadena lineal o ramificado, sustituido con un grupo fenilo o fluoren-9-ilo,
un grupo fenilcarbonilo,
pudiendo estar sustituidas todas las partes de fenilo precedentemente mencionadas bajo R_a, independientemente una de otra, con los radicales R_1 y R_2, representando
R_1 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo ciano o alquilo C_{1-3}, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, y
R_2 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo,
R_b significa un grupo R_3NR_4-CO, en el que
R_3 representa un átomo de hidrógeno y
R_4 representa un grupo alquilo C_{1-3}, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, o un grupo fenil-alquilo C_{1-3},
pudiendo estar reemplazados los grupos fenilo precedentemente mencionados en cada caso con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo alquilo C_{1-3}, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte,

por átomos de flúor, con un grupo hidroxi o alcoxi C_{1-3},

y R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, sus isómeros y sus sales.

En calidad de compuestos particularmente valiosos se pueden mencionar, a título de ejemplo, los siguientes:

(1) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-[4-(4-fenilacetil-piperazino)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(2) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(3) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-{4-[4-(4-bromo-fenilacetil)-piperazino]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(4) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-{4-[4-(bencilcarbamoil)-piperazino]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(5) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[2-fenil-butiril]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(6) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-[4-(4-clorofenil-acetil-piperazino)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(7) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(4-fluorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(8) Bencil-amida de ácido 9-(4-{4-[fenilacetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(9) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(3-clorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(10) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[2-oxo-2--fenil-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(11) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(2,4-diclorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(12) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(2,4-difluorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

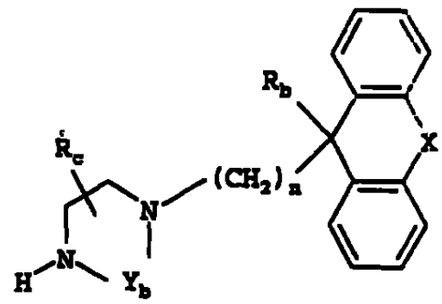
(13) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(fluoren--9-il)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(14) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(2,4-diclorofenil)-acetil]-(S)-2-metil-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y

(15) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(2,4-diclorofenil)-acetil]-(R)-2-metil-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,
así como sus sales.

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

a. Reacción de un compuesto de fórmula general



, (II)

en la que R_b, R_c, X, Y_b y n están definidos como se menciona al comienzo, con un compuesto de la fórmula general

$$R_a - Y_a - Z_1 \quad , \text{(III)}$$

en que

R_a e Y_a están definidos como se menciona al comienzo y Z_1 significa un grupo hidroxi, un grupo lábil nucleófugo tal como un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o yodo, o, también cuando Y_a representa un grupo carbonilo, junto con el átomo de hidrógeno de un grupo NH contiguo del radical R_a, significa otro enlace carbono-nitrógeno.

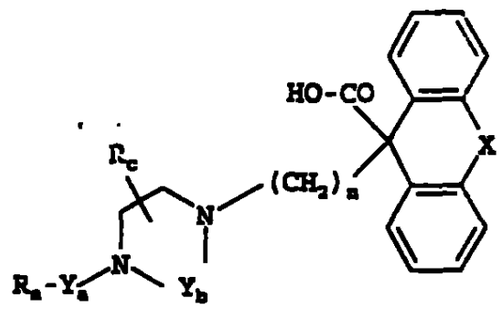
La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente o mezcla de disolventes tales como cloruro de metileno, dimetilformamida, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, benceno/tetrahidrofurano o dioxano, eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica y, eventualmente, en presencia de un agente sustractor de agua, convenientemente a temperaturas entre -50 y 150°C, preferiblemente a temperaturas entre -20 y 80°C.

Con un compuesto de la fórmula general III, en la que Z_1 representa un grupo lábil, la reacción se lleva a cabo eventualmente en un disolvente o mezcla de disolventes tales como cloruro de metileno, dimetilformamida, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, benceno/tetrahidrofurano o dioxano, convenientemente en presencia de una base orgánica

terciaria tal como trietilamina, piridina ó 2-dimetilaminopiridina, en presencia de N-etil-diisopropilamina (base de Hünig), pudiendo servir estas bases orgánicas al mismo tiempo también como disolvente, o en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o lejía de sosa, convenientemente a temperaturas entre -50 y 150°C, preferiblemente a temperaturas entre -20 y 80°C.

Con un compuesto de la fórmula general III, en la que Z_1 representa un grupo hidroxi, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente sustractor de agua, por ejemplo en presencia de éster isobutílico de ácido clorofórmico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, hexametildisilazano, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N.N',N'-tetrametiluronio, N,N'-diciclohexilcarbodiimida/hidroxisuccinimida ó 1-hidroxi-benzotriazol y, eventualmente, de manera adicional en presencia de 4-dimetilamino-piridina, N,N'-carbonildiimidazol o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono, convenientemente en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, clorobenceno, dimetilsulfóxido, etilenglicoldietiléter o sulfolano y, eventualmente, en presencia de un acelerador de la reacción tal como 4-dimetilaminopiridina, a temperaturas entre -50 y 150°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -20 y 80°C.

b. Para la preparación de un compuesto de fórmula general I, en la que R_3 representa un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, cicloalcoxi C_{3-7}-carbonilo o fenil-alcoxi C_{1-3}-carbonilo o un grupo R_3NR_4-CO, en el que R_3 y R_4 están definidos como se menciona al comienzo:
reacción de un compuesto de la fórmula general



, (IV)

en la que

R_a, R_c, X, Y_a, Y_b y n están definidos como se menciona al comienzo, con un compuesto de la fórmula general

$$H - R_b' \quad , (V)$$

en la que

R_b' significa un grupo alcoxi C_{1-6}, cicloalcoxi C_{3-7} o fenil--alcoxi C_{1-3}, o un grupo R_3NR_4, estando R_3 y R_4 definidos como se menciona al comienzo, o con sus derivados reactiv s.

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 trifenilfosfi-

na/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 amino o alquilamino, entonces éste se puede transformar, mediante acilación, en un correspondiente compuesto de acilo, o 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.

La posterior acilación se lleva a cabo convenientemente con un correspondiente halogenuro, anhídrido o isocianato 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/N-hidroxisuccinimida, TBTU 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.

La posterior reducción de un grupo nitro se lleva a cabo convenientemente por hidrogenolisis, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como platino, paladio/carbón o níquel Raney en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o ácido acético glacial, enventualmente 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 hierro(II), cloruro de estaño(II), sulfuro de sodio, hidrogenosulfito de sodio o ditionito de sodio, o con hidrazina en presencia de níquel Raney, a temperaturas entre 0 y 100°C, pero preferiblemente a temperaturas entre 20 y 60°C.

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.

Por ejemplo, como radical protector para un grupo hidroxi 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 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, etoxicarbonilo, 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 de 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 tratamiento con lejía de sosa, eventualmente en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano, a temperaturas entre 0 y 50°C.

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

Asi, por ejemplo, las mezclas cis/trans obtenidas se pueden separar 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 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 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 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. Acidos ópticamente activos particularmente habituales son, por ejemplo, las formas D y L de ácido tartárico o ácido dibenzoiltartárico, ácido di-o-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quinaico. Como alcohol ópticamente activo entra en consideración, por ejemplo, (+) ó (-)-mentol y como radical acilo ópticamente activo en amidas entra en consideración, por ejemplo, (+) ó (-)-mentiloxicarbonilo.

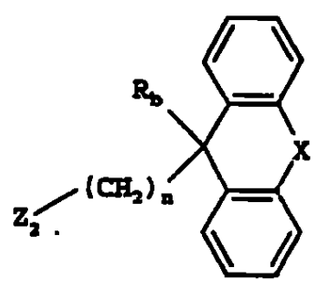
Además, los compuestos de la fórmula I obtenidos se pueden transformar en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran en consideración para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,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

fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Además, los nuevos compeustos 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 sus sales fisiológicamente compatibles. Como sales 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 VI utilizados como sustancias de partida son conocidos por la bibliografía o se obtienen según procedimientos conocidos por la bibliografía o bien se describen en los Ejemplos.

Un compuesto de la fórmula general II se obtiene, p r ejemplo, por reacción de un compuesto de la fórmula general



, (VI)

en la que

R_b, X y n están definidos como se ha definido al comienzo, y Z_2 representa un grupo lábil nucleófugo tal como un átomo de cloro o bromo, con una correspondiente piperazina u homopiperazina, en la que un grupo imino puede estar protegido convenientemente por un radical protector habitual, por ejemplo por un grupo terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, en la masa fundida o en un disolvente tal como etanol, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilformamida, en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato de

potasio y a temperaturas entre 0 y 130°C, pero preferiblemente a temperaturas entre 20 y 80°C. La subsiguiente separación de un grupo protector utilizado se efectúa según procedimientos conocidos por la bibliografía.

Un compuesto de la fórmula general IV se obtiene, por ejemplo, análogamente al procedimiento a), por reacción de un derivado de ácido carboxílico correspondientemente sustituido con un compuesto de la fórmula general III y, eventualmente, subsiguiente separación de un radical protector utilizado para la protección del grupo carboxi.

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 ejemplo, rata, cerdo) pueden utilizarse como fuente de MTP. Para la preparación de vesículas donantes y aceptoras, 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 s lución 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 mCi/mg). Para la preparación de vesículas aceptoras se utilizó una solución a base de fosfatidilcolina 1,2 mM, 5 μM de trioleína y 15 μM de [^{3}H]-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, vesículas aceptoras, así como la fuente de MTP en tampón de ensayo. Se añadieron sustancias a partir de soluciones patrón con contenido en DMSO concentradas y la concentración final en DMSO en el ensayo ascendió a 0,1%. La reacción se inició mediante la adición de MTP. Después de un correspondiente 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 [^{3}H] 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 vesículas aceptoras 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 apoliproteína B (apoB) aterógenas tales como quilomicrones y/o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), así como sus residuos tales como lipoproteínas de baja densidad (LDL) y/o lipoproteína (a) (Lp(a)), para el tratamiento de hiperlipidemias, para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis y de sus consecuencias clínicas, y para la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas tales como diabetes mellitus, adiposidad y pancreatitis, siendo preferida la administración por vía oral.

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

Para ello, los compuestos de la fórmula I preparados de acuerdo con la invención, eventualmente en combinación con otras sustancias activas tales como otros reductores de lípidos, por ejemplo con inhibidores de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la biosíntesis del colesterol tales como inhibidores de escualeno sintasa e inhibidores de escualeno ciclasa, resinas formadoras de 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:

Preparación de los productos de partida:

Ejemplo I

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

A una solución de 21 g (0,1 mol) de ácido 9-fluorenocarboxílico en 700 ml de tetrahidrofurano se añaden gota a gota, a 0°C y bajo nitrógeno, 89 ml (0,11 mol) de una solución de n-butil-litio 1,6 molar en hexano y se agita durante una hora. A continuación, se añaden, asimismo a 0°C, 13,13 ml (0,11 mol) de dibromobutano, y la solución se agita durante 30 horas a la temperatura ambiente. Después de este tiempo, se añaden 50 ml de agua y se agita durante 30 minutos. La solución se concentra, se mezcla con agua y se extrae con 250

ml de dietiléter. La fase ácuosa se acidifica con 150 ml de ácido clorhídrico 1N y se extrae tres veces en cada caso con 250 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina.
Rendimiento: 18,5 g (53,6% del teórico),
punto de fusión: 123°C

Análogamente al Ejemplo I se preparan los siguientes compuestos:

(1) Ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico

Preparado a partir de ácido xanteno-9-carboxílico y dibromobutano

(2) Éster metílico de ácido (3-bromo-propil)-9H-fluoreno-9--carboxílico

Preparado a partir de éster metílico de ácido fluoreno--9-carboxílico y dibromopropano.

Ejemplo II

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

23 g (0,067 mol) de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-flu reno--9-carboxílico se disuelven en 40 ml de diclorometano y se mezclan, bajo nitrógeno y a 0°C, con tres gotas de dimetilformamida y 6,96 ml (0,081 mol) de cloruro de oxalilo, disueltos en 10 ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se elimina y el producto bruto se hace reaccionar ulteriormente sin purificación adicional.
Rendimiento: 24 g (99% del teórico).

Análogamente al Ejemplo II se prepararon los siguientes compuestos:

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

(2) Cloruro de ácido 9-[3-(4-fenilacetil-piperazino)-propil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparado a partir de ácido 9-[3-(4-fenilacetil-piperazino)-propil]-9H-fluoreno-9-carboxílico.

Ejemplo III

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

A una solución de 9,35 g (0,069 mol) de hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetilamina y 26 ml (0,188 mol) de trietilamina en 550 ml de diclorometano se añaden gota a gota, a 0°C y bajo nitrógeno, 23 g (0,063 mol) de cloruro de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae en cada caso dos veces con agua, ácido clorhídrico 1N y solución de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación. La purificación se efectúa por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético = 8:1).
Rendimiento: 15,8 g (58,6% del teórico),
punto de fusión: 172°C

Análogamente al Ejemplo III se preparan los siguientes compuestos:

(1) (2,2,2-trifluoroetil)-amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico

(2) Propilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

(3) Bencilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

(4) Fenilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-

-carboxílico

(5) Ciclopentilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno--9-carboxílico

(6) N-metil-N-etilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Ejemplo IV

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-terc-butiloxicarbonil-piperazino)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Una solución de 1,6 g (8,59 mmol) de éster butílico terciario de ácido piperazin-1-carboxílico, 3,7 g (8,68 mmol) de (2,2,2-trifluoro-etil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H--fluoreno-9-carboxílico y 2,6 g (20,15 mmol) de etildiisopropilamina en 80 ml de DMF se agita durante 40 horas a 40°C. La DMF se separa por destilación en el evaporador rotatorio. El residuo se recoge en diclorometano y se extrae con una solución de hidróxido de amonio. 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: diclorometano/etanol = 19:1).
Rendimiento: 4,6 g (99,7% del teórico),
$C_{29}H_{36}F_3N_3O_3$ (M = 531,62)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 532
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 532

Análogamente al Ejemplo IV se preparan los siguientes compuestos:

(1) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-terc-butiloxicarbonil-piperazino)-butil]-9H-xanteno-9-carboxílico

(2) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-terc-butiloxicarbonil-(S)-2-metil-piperazino)-butil]-9H-fluoreno-9--carboxílico

(3) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-terc-butiloxicarbonil-(R)-2-metil-piperazino)-butil]-9H-fluoreno-9--carboxílico

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

(5) Éster metílico de ácido 9-[3-(4-terc-butiloxicarb nil--piperazino)propil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Ejemplo V

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)--9H-fluoreno-9-carboxílico

Una solución de 4,6 g (8,65 mmol) de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-terc-butiloxicarbonil-piperazino)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico y 20 ml de ácid trifluoroacético en 200 ml de diclorometano se agita durante dos horas a la temperatura ambiente. A continuación, la solución de reacción se concentra en el evaporador rotatorio, el residuo se recoge en diclorometano y se extrae con una solución de hidróxido de amonio. 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: diclorometano/etanol = 9:1).

Rendimiento: 3,6 g (96,4% del teórico),

$C_{24}H_{25}F_3N_3O$ (M = 431,50)

Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 432

Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 432

Análogamente al Ejemplo V se preparan los siguientes compuestos:

(1) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino--butil)-9H-xanteno-9-carboxílico

(2) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-((S)-2-metil--piperazino)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

(3) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-((R)-2-metil--piperazino)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

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

(5) Éster metílico de ácido 9-(3-piperazino-propil)-9H--fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 98% del teórico,
$C_{22}H_{26}N_2O_2$ (M = 350,46)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 351
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 351

Ejemplo VI

Ácido9-[3-(4-fenilacetil-piperazino)-propil]-9H-fluoreno-9--carboxílico

3,5 g de éster metílico de ácido 9-[3-(4-fenilacetil--piperazino)-propil]-9H-fluoreno-9-carboxílico (Ejemplo 12) se recogen en 80 ml de metanol/dioxano (1:1) y se agitan a 50°C durante 2 horas con 38 ml de lejía de sosa 1N. A continuación, se acidifica y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se concentra por evaporación rotatoria.
Rendimiento: 2,7 g

Ejemplo VII

Éster metílico de ácido 9-(4-{4-[fenil-acetil]-piperazin-2--on-1-il}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

1,4 g de 4-fenilacetil-piperazin-2-ona (preparada a partir de piperazin-2-ona y cloruro de ácido fenilacético) se disuelven en 30 ml de dimetilformamida y se agitan con 0,3 g de hidruro de sodio durante 1,5 h a la temperatura ambiente.

A continuación, se añaden en porciones 2,3 g de éster metílico de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y se agita durante otras 4 h a la temperatura ambiente. Después, el disolvente se separa por evaporación, el residuo se recoge en cloruro de metileno y se lava con agua. La fase orgánica se concentra por evaporación rotatoria y el residuo se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/etanol 19:1.
Rendimiento: 87% del teórico.

Preparación de los productos finales:

Ejemplo 1

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-fenilacetil--piperazino)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

A una solución de 0,3 g (0,695 mmol) de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)-9H-fluoreno-9--carboxílico en 20 ml de diclorometano se añaden gota a gota, sucesivamente, 0,15 g (1,5 mmol) de trietilamina y 0,11 g (0,712 mmol) de cloruro de ácido fenilacético disueltos en 5 ml de diclorometano, y se agita durante una hora a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae con una solución de hidróxido de amonio. 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: diclorometano y, a continuación, diclorometano/etanol = 19:1).
Rendimiento: 0,25 g (65,4% del teórico),
$C_{32}H_{34}F_3N_3O_2$ (M = 549,64)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 550
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 550

Ejemplo 2

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-ciclohexilacetil-

-piperazino)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2--trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y cloruro de ciclohexilacetilo.
Rendimiento: 0,35 g (90,6% del teórico),
$C_{32}H_4OF_3N_3O_2$ (M = 555,69)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 556
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 556

Ejemplo 3

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-propionil-piperazino)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2--trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y cloruro de ácido propiónico.
Rendimiento: 0,3 g (88,5% del teórico),
$C_{27}H_{32}F_3N_3O_2$ (M = 487,57)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 488
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 488

Ejemplo 4

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-benzoil-piperazino)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2--trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y cloruro de benzoílo.
Rendimiento: 0,23 g (92,7% del teórico),
$C_{32}H_{32}F_3N_3O_2$ (M = 535,61)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 536
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 536

Ejemplo 5

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(4-fenil-buti-

ril)-piperazino]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y cloruro de ácido 4-fenilbutírico.

Rendimiento: 0,26 g (97,2% del teórico),

$C_{34}H_{38}F_3N_3O_2$ (M = 577,69)

Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 578

Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 578

Ejemplo 6

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(2,5-dimetoxi-fenilacetil)-piperazino]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y cloruro de ácido 2,5-dimetoxifenil-acético.

Rendimiento: 0,26 g (92,1% del teórico),

$C_{34}H_{38}F_3N_3O_4$ (M = 609,69)

Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 610

Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 610

Ejemplo 7

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(3,4-dimetoxi-fenilacetil)-piperazino]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)-amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y cloruro de ácido 3,4-dimetoxifenil-acético.

Rendimiento: 0,22 g (77,9% del teórico),

$C_{34}H_{38}F_3N_3O_4$ (M = 609,69)

Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 610

Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 610

Ejemplo 8

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-bencilsulfonil--piperazino-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2--trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)-9H--fluoreno-9-carboxílico y cloruro de ácido bencilsulfónico.
Rendimiento: (49% del teórico),
$C_{31}H_{34}F_3N_3O_3S$ (M = 585,69)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 586
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 586

Ejemplo 9

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-toluenosulfonil--piperazino-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2--trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y cloruro de ácido toluenosulfónico.
Rendimiento: (81% del teórico),
$C_{31}H_{34}F_3N_3O_3S$ (M = 585,69)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 586
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 586

Ejemplo 10

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-fenilacetil--piperazino-butil]-9H-xanteno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2--trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico y cloruro de ácido fenilacético.
Rendimiento: 0,4 g (91% del teórico),
$C_{32}H_{34}F_3N_3O_3$ (M = 565,64)
Cal.: pico molar $(M-H)^+$: 564
Enc.: pico molar $(M-H)^+$: 564

Ejemplo 11

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-clorofenilacetil--piperazino)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2--trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y cloruro de ácido 4-clorofenilacético.
Rendimiento: 0,3 g (69% del teórico),
$C_{32}H_{33}ClF_3N_3O_2$ (M = 584,09)
Cal.: pico molar $(M-H)^+$: 582/584
Enc.: pico molar $(M-H)^+$: 582/584

Ejemplo 12

Éster metílico de ácido 9-[3-(4-fenilacetil-piperazino)--propil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparado análogamente al Ejemplo 1, a partir de éster metílico de ácido 9-[(3-piperazino)-propil]-9H-fluoreno-9--carboxílico y cloruro de ácido fenilacético.
Rendimiento: 3,6 g (53% del teórico),
$C_{30}H_{32}N_2O_3$ (M = 468,60)
Cal.: pico molar $(M-H)^+$: 469
Enc.: pico molar $(M-H)^+$: 469

Ejemplo 13

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[4-(4-fenoxiacetil--piperazino-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de (2,2,2--trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y cloruro de ácido fenoxiacético.
Rendimiento: 0,3 g (89% del teórico),
$C_{32}H_{34}F_3N_3O_3$ (M = 565,64)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 566
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 566

Análogamente al Ejemplo 13 se preparan los siguientes

compuestos:

(1) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[(4-nitrofenil)--acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 57% del teórico,
$C_{32}H_{33}F_3N_4O_4$ (M = 594,63)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 595
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 595

(2) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[2,2-difenil-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 80% del teórico,
$C_{38}H_{38}F_3N_3O_2$ (M = 625,74)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 626
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 626

(3) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(4-fluorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 63% del teórico,
$C_{32}H_{33}F_4N_3O_2$ (M = 567,63)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 568
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 568

(4) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[2-fenil--butiril]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 97% del teórico,
$C_{34}H_{38}F_3N_3O_2$ (M = 577,69)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 578
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 578

(5) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[2-fenil-2--acetoxi-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 94% del teórico,
$C_{34}H_{36}F_3N_3O_4$ (M = 607,67)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 608
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 608

(6) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[fenil-acetil]-(S)-2-metil-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 79% del teórico,
$C_{33}H_{36}F_3N_3O_2$ (M = 563,66)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 564
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 564

(7) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[fenil-acetil]-(R)-2-metil-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 68% del teórico,
$C_{33}H_{36}F_3N_3O_2$ (M = 563,66)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 564
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 564

(8) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-(benciloxi-carbonil)-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 63% del teórico,
$C_{32}H_{34}F_3N_3O_3$ (M = 565,64)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 566
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 566

(9) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-(3-fenilpropionil)-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 84% del teórico,
$C_{33}H_{36}F_3N_3O_2$ (M = 563,66)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 564
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 564

(10) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-hexanoil-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 95% del teórico,
$C_{30}H_{38}F_3N_3O_2$ (M = 529,65)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 530
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 530

(11) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-(2-bromo-

-benzoil)-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 89% del teórico,
$C_{31}H_{31}BrF_3N_3O_2$ (M = 614,51)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 614/616
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 614/616

(12) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-(3-bromo--benzoil)-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 88% del teórico,
$C_{31}H_{31}BrF_3N_3O_2$ (M = 614,51)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 614/616
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 614/616

(13) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[N-metil--N-fenilcarbamoil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
(Preparada a partir de cloruro de N-metil-N-fenil-carbamoílo)
Rendimiento: 96% del teórico,
$C_{32}H_{35}F_3N_4O_2$ (M = 564,65)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 565
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 565

(14) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-(fenil-acetil)-[1,4]diazepan-1-il}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 52% del teórico,
$C_{32}H_{34}F_3N_3O_2$ (M = 563,66)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 564
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 564

Ejemplo 14

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(4-trifluorometil-fenilacetil)-piperazino]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Una solución de 0,3 g (0,695 mmol) de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico, 0,14 g (0,686 mmol) de ácido 4-(trifluorometil)-fe-

nilacético, 1,27 g (9,845 mmol) de N-etil-diisopropilamina y 0,45 g (1,402 mmol) de TBTU en 10 ml de dimetilformamida se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. A continuación, la solución de reacción se concentra en el evaporador rotatorio, el residuo se recoge en diclorometano y se extrae con una solución de hidróxido de amonio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación. La purificación se efectúa por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano, luego diclorometano/etanol = 19:1).

Rendimiento: 0,3 g (69,9% del teórico),

$C_{33}H_{33}F_6N_3O_2$ (M = 617,64)

Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 618

Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 618

Análogamente al Ejemplo 14 se preparan los siguientes compuestos:

(1) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(3-clorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Rendimiento: 49% del teórico,

$C_{32}H_{33}ClF_3N_3O_2$ (M = 584,08)

Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 584/586

Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 584/586

(2) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(3-trifluorometilfenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Rendimiento: 65% del teórico,

$C_{33}H_{33}F_6N_3O_2$ (M = 617,64)

Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 618

Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 618

(3) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(4-cianofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Rendimiento: 62% del teórico,

$C_{33}H_{33}F_3N_4O_2$ (M = 574,65)

Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 575
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 575

(4) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(4-metoximetil-fenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9--carboxílico
Rendimiento: 72% del teórico,
$C_{34}H_{38}F_3N_3O_3$ (M = 593,69)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 594
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 594

(5) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(2,6-diclorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 81% del teórico,
$C_{32}H_{32}Cl_2F_3N_3O_2$ (M = 618,53)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 616/618/620
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 616/618/620

(6) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(2,4-diclorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 81% del teórico,
$C_{32}H_{32}Cl_2F_3N_3O_2$ (M = 618,53)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 640/642/644
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 640/642/644

(7) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(2,3-difluorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 68% del teórico,
$C_{32}H_{32}F_5N_3O_2$ (M = 585,62)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 586
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 586

(8) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(2,3,6-tri-

clorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Rendimiento: 77% del teórico,

$C_{32}H_{31}Cl_2F_3N_3O_2$ (M = 652,97)

Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 652/654/656

Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 652/654/656

(9) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(3-bromofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Rendimiento: 98% del teórico,

$C_{32}H_{33}BrF_3N_3O_2$ (M = 628,53)

Cal.: pico molar $(M-H)^-$: 626/628

Enc.: pico molar $(M-H)^-$: 626/628

(10) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(3-fluorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Rendimiento: 98% del teórico,

$C_{32}H_{33}F_4N_3O_2$ (M = 567,63)

Cal.: pico molar $(M-H)^-$: 566

Enc.: pico molar $(M-H)^-$: 566

(11) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(3,5-difluorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Rendimiento: 77% del teórico,

$C_{32}H_{32}F_5N_3O_2$ (M = 585,62)

Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 586

Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 586

(12) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(2,5-difluorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Rendimiento: 98% del teórico,

$C_{32}H_{32}F_5N_3O_2$ (M = 585,62)

Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 586

Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 586

(13) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(2-hidroxifenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 38% del teórico,
$C_{32}H_{34}F_3N_3O_3$ (M = 565,64)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 566
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 566

(14) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(3,4-dihidroxifenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 44% del teórico,
$C_{32}H_{34}F_3N_3O_4$ (M = 581,64)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 582
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 582

(15) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(3,4-metilendioxi-fenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 86% del teórico,
$C_{33}H_{34}F_3N_3O_4$ (M = 593,65)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 594
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 594

(16) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(3,4-diclorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 88% del teórico,
$C_{32}H_{32}Cl_2F_3N_3O_2$ (M = 618,53)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 619
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 619

(17) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(4-metilfenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 63% del teórico,
$C_{33}H_{36}F_3N_3O_2$ (M = 563,66)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 564

Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 564

(18) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[2-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 87% del teórico,
$C_{32}H_{29}F_8N_3O_2$ (M = 639,59)
Cal.: pico molar $(M-H)^-$: 638
Enc.: pico molar $(M-H)^-$: 638

(19) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[2-(2L)-hidroxi-2-fenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 63% del teórico,
$C_{32}H_{34}F_3N_3O_2$ (M = 565,64)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 566
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 566

(20) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[2-(2D)-hidroxi-2-fenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 34% del teórico,
$C_{32}H_{34}F_3N_3O_2$ (M = 565,64)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 566
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 566

(21) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[2-oxo-2-fenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 46% del teórico,
$C_{32}H_{32}F_3N_3O_3$ (M = 563,62)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 564
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 564

(22) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[2-oxo-2-(3-clorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Rendimiento: 55% del teórico,
$C_{32}H_{31}ClF_3N_2O_3$ (M = 598,07)
Cal.: pico molar $(M-H)^-$: 596/598
Enc.: pico molar $(M-H)^-$: 596/598

(23) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[2,4-diclorofenil)-acetil]-(S)-2-metil-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 47% del teórico,
$C_{33}H_{34}Cl_2F_3N_3O_2$ (M = 632,55)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 632/634/636
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 632/634/636

(24) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[2,4-diclorofenil)-acetil]-(R)-2-metil-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 11% del teórico,
$C_{33}H_{34}Cl_2F_3N_3O_2$ (M = 632,55)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 632/634/636
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 632/634/636

(25) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[2-oxo-2-fenil)-acetil]-(S)-2-metil-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9--carboxílico
Rendimiento: 72% del teórico,
$C_{32}H_{34}F_3N_3O_3$ (M = 577,65)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 578
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 578

(26) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[2-oxo-2-fenil)-acetil]-(R)-2-metil-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9--carboxílico
Rendimiento: 43% del teórico,
$C_{32}H_{34}F_3N_3O_3$ (M = 577,65)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 578
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 578

(27) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-carbonil)-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 97% del teórico,
$C_{35}H_{38}F_3N_3O_2$ (M = 589,70)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 590
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 590

(28) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-(4-trifluorometil-benzoil)-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 90% del teórico,
$C_{32}H_{31}F_6N_3O_2$ (M = 603,61)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 604
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 604

(29) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-(4-(piridin-2-il-acetil)-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 78% del teórico,
$C_{31}H_{33}F_3N_4O_2$ (M = 550,62)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 551
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 551

(30) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-(4-(piridin-3-il-acetil)-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 77% del teórico,
$C_{31}H_{33}F_3N_4O_2$ (M = 550,62)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 551
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 551

(31) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-(4-(2-1H-indol-3-il-acetil)-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 61% del teórico,
$C_{34}H_{35}F_3N_4O_2$ (M = 588,67)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 589
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 589

(32) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(3-metil-fenil)-acetil)-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 71% del teórico,
$C_{32}H_{36}F_3N_3O_2$ (M = 563,66)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 564
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 564

(33) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[3-(3-ciano-fenil)-propionil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 73% del teórico,
$C_{34}H_{35}F_3N_4O_2$ (M = 588,67)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 589
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 589

(34) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[3-(4-ciano-fenil)-propionil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 68% del teórico,
$C_{34}H_{35}F_3N_4O_2$ (M = 588,67)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 589
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 589

(35) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(fluoren-9--il)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 60% del teórico,
$C_{39}H_{38}F_3N_3O_2$ (M = 637,75)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 638
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 638

Ejemplo 15

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(4-bromo-fenil-acetil)-piperazino]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 14, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)-

-9H-fluoreno-9-carboxílico y ácido 4-bromofenilacético.
Rendimiento: 0,15 g (34,3% del teórico),
$C_{32}H_{33}BrF_3N_3O_2$ (M = 628,53)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 628/630
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 628/630

Ejemplo 16

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(3-ciclohexil--propionil)-piperazinol-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 14, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)--9H-fluoreno-9-carboxílico y ácido 3-ciclohexil-propiónico.
Rendimiento: 0,2 g (50,5% del teórico),
$C_{32}H_{42}F_3N_3O_2$ (M = 569,71)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 570
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 570

Ejemplo 17

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(naftalin-2-il--acetil)-piperazinol-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 14, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)--9H-fluoreno-9-carboxílico y ácido naftalin-2-il-acético.
Rendimiento: 0,35 g (84% del teórico),
$C_{36}H_{34}F_3N_3O_2$ (M = 599,70)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 600
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 600

Ejemplo 18

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(bifenil-4-il--acetil)-piperazinol-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 14, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)-

-9H-fluoreno-9-carboxílico y ácido bifenil-4-il-acético.
Rendimiento: 0,35 g (60,5% del teórico),
$C_{38}H_{36}F_3N_3O_2$ (M = 625,74)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 626
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 626

Ejemplo 19

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

Preparada análogamente al Ejemplo 14, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)--9H-fluoreno-9-carboxílico y ácido 1-fenil-ciclopropanocarboxílico.
Rendimiento: 0,2 g (50% del teórico),
$C_{34}H_{36}F_3N_3O_2$ (M = 575,68)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 576
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 576

Ejemplo 20

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

Preparada análogamente al Ejemplo 14, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)--9H-fluoreno-9-carboxílico y ácido 1-fenil-ciclopentanocarboxílico.
Rendimiento: 0,2 g (43% del teórico),
$C_{36}H_{40}OF_3N_3O_2$ (M = 603,73)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 604
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 604

Ejemplo 21

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(4-piridil--acetil)-piperazino]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 14, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y ácido 4-piridilacético.
Rendimiento: 0,15 g (52% del teórico),
$C_{31}H_{33}F_3N_4O_2$ (M = 550,62)
Cal.: pico molar M^+ : 550
Enc.: pico molar M^+ : 550

Ejemplo 22

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(bencilcarbamoil)-piperazino]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico

Una solución de 0,2 g de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico en 20 ml de cloruro de metileno se agita durante 2 horas a temperatura ambiente con 0,062 g de isocianato de bencilo en 5 ml de cloruro de metileno. A continuación, el disolvente se concentra por evaporación rotatoria y el residuo se mezcla triturando con éter de petróleo y se seca.
Rendimiento: 0,23 g (88% del teórico),
$C_{32}H_{35}F_3N_4O_2$ (M = 564,65)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 565
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 565

Análogamente al Ejemplo 22 se preparan los siguientes compuestos:

(1) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[fenilcarbamoil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 94% del teórico,
$C_{31}H_{33}F_3N_4O_2$ (M = 550,62)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 551
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 551

(2) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[4-trifluoro-fenilcarbamoil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Rendimiento: 93% del teórico,
$C_{33}H_{33}F_4N_4O_2$ (M = 619,62)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 619
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 619

(3) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[fenilcarbamoil]-[1,4]diazepan-1-il}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico
Rendimiento: 65% del teórico,
$C_{32}H_{35}F_3N_4O_2$ (M = 564,65)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 565
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 565

Ejemplo 23

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-{4-[4-(α,α-dimetil-3--isopropenil-bencilcarbamoil)-piperazino]-butil}-9H-fluoreno--9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 22, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-piperazino-butil)--9H-fluoreno-9-carboxílico e isocianato de α,α-dimetil-3-isopropenil-bencilo.
Rendimiento: 0,2 g (82% del teórico),
$C_{37}H_{43}F_3N_4O_2$ (M = 632,78)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 633
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 633

Ejemplo 24

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[fenil-acetil]--2,6-dimetil)-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo IV, a partir de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-bromo-butil)--9H-fluoreno-9-carboxílico y 4-fenilacetil-2,6-dimetilpiperazina.
Rendimiento: 14% del teórico.
$C_{34}H_{39}F_3N_3O_2$ (M = 577,69)

Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 578
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 578

Análogamente al Ejemplo 24 se preparan los siguientes compuestos:

(1) Propil-amida de ácido 9-(4-{4-[fenil-acetil]-piperazino}--butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada a partir de propilamida de ácido 9-(4-bromo--butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y fenilacetil-piperazina.
Rendimiento: 48% del teórico,
$C_{33}H_{39}N_3O_2$ (M = 509,69)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 510
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 510

(2) Bencil-amida de ácido 9-(4-{4-[fenil-acetil]-piperazino}--butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada a partir de bencilamida de ácido 9-(4-bromo--butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y fenilacetil-piperazina.
Rendimiento: 54% del teórico,
$C_{37}H_{39}N_3O_2$ (M = 557,74)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 558
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 558

(3) Fenil-amida de ácido 9-(4-{4-[fenil-acetil]-piperazino}--butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada a partir de fenilamida de ácido 9-(4-bromo--butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y fenilacetil-piperazina.
Rendimiento: 55% del teórico,
$C_{36}H_{37}N_3O_2$ (M = 543,71)
Cal.: pico molar $(M-H)^-$: 542
Enc.: pico molar $(M-H)^-$: 542

(4) Ciclopentil-amida de ácido 9-(4-{4-[fenil-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada a partir de ciclopentilamida de ácido 9-(4--bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y fenilacetil-

-piperazina.
Rendimiento: 66% del teórico.
$C_{35}H_{41}N_3O_2$ (M = 535,73)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 536
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 536

(5) N-metil-N-etil-amida de ácido 9-(4-{4-[fenil-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Preparada a partir de N-metil-N-etilamida de ácido 9-(4-bromo-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y fenilacetil-piperazina.
Rendimiento: 30% del teórico,
$C_{33}H_{39}N_3O_2$ (M = 509,69)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 510
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 510

Ejemplo 25

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-[3-(4-fenilacetil-piperazino)-propil]-9H-fluoreno-9-carboxílico

1,3 g de cloruro de ácido 9-[3-(4-fenilacetil-piperazino)-propil]-9H-fluoreno-9-carboxílico se disuelven en 20 ml de cloruro de metileno y, a 0°C, se añaden gota a gota a una solución de 0,4 g de hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetilamina con 0,9 g de trietilamina en 30 ml de cloruro de metileno. Después de una hora, se lava con agua y la fase orgánica se concentra por evaporación rotatoria. La purificación se efectúa por cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano/etanol = 19:1).
Rendimiento: 0,8 g (57% del teórico),
$C_{32}H_{32}F_3N_3O_2$ (M = 535,62)
Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 536
Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 536

Ejemplo 26

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(4-aminofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

0,5 g de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[2-(4-nitrofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico se recogen en 20 ml de metanol y se hidrogenan durante 2,5 h a través de 0,3 g de níquel Raney a la temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 5 bar. A continuación, el catalizador se filtra con succión y la solución se concentra.

Rendimiento: 95% del teórico,

$C_{32}H_{35}F_3N_4O_2$ (M = 564,65)

Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 565

Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 565

Ejemplo 27

(2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(4-acetilaminofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

0,4 g de (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[2-(4-aminofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico se disuelven en 20 ml de cloruro de metileno y se agitan durante 1 h a la temperatura ambiente con 0,1 g de cloruro de acetilo. A continuación, se lava con agua y amoníaco diluido y la fase orgánica se concentra por evap ración.

Rendimiento: 90% del teórico,

$C_{34}H_{37}F_3N_4O_3$ (M = 606,69)

Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 607

Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 607

Ejemplo 28

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

Éster metílico de ácido 9-(4-{[4-fenilacetil]-piperazin-2-on-1-il}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico se saponifica

análogamente al Ejemplo VI. y luego se hace reaccionar para dar cloruro de ácido 9-(4-{[4-fenil-acetil]-piperazin-2-on--1-il}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico análogamente al Ejemplo II. 1,5 g de cloruro de ácido 9-(4-{[4-fenil-acetil]--piperazin-2-on-1-il}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico se disuelven en 30 ml de cloruro de metileno. A esta solución se añaden 0,4 g de hidrocloruro de 2,2,2-trifluoroetilamina y 0,9 g de trietilamina en 20 ml de cloruro de metileno y se deja agitar durante una noche a la temperatura ambiente. Luego se lava con agua, la fase orgánica se concentra por evaporación rotatoria y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/etanol = 20:1.

Rendimiento: 73% del teórico,

$C_{32}H_{32}F_3N_3O_3$ (M = 563,62)

Cal.: pico molar $(M+H)^+$: 564

Enc.: pico molar $(M+H)^+$: 564

Análogamente a los Ejemplos precedentes se pueden preparar los siguientes compuestos:

(1) Etilamida de ácido 9-[4-(4-fenilacetil-piperazino)--butil]-9H-fluoren-9-carboxílico

(2) n-butilamida de ácido 9-[4-(4-fenilacetil-piperazino)--butil]-9H-fluoren-9-carboxílico

(3) Metilamida de ácido 9-[4-(4-fenilacetil-piperazino)--butil]-9H-fluoren-9-carboxílico

(4) Dimetilamida de ácido 9-[4-(4-fenilacetil-piperazino)--butil]-9H-fluoren-9-carboxílico

(5) N-etil-metilamida de ácido 9-[4-(4-fenilacetil-piperazino)-butil]-9H-fluoren-9-carboxílico

(6) Ciclohexilamida de ácido 9-[4-(4-fenilacetil-piperazi-

no)-butil]-9H-fluoren-9-carboxílico

(7) (2-metoxicarbonil-etil)-amida de ácido 9-[4-(4-fenilacetil-piperazino)-butil]-9H-fluoren-9-carboxílico

(8) N-metoxicarbonil-metilamida de ácido 9-[4-(4-fenilacetil--piperazino)-butil]-9H-fluoren-9-carboxílico

(9) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[2-fenil-2--hidroxi-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

(10) (2,2,2-trifluoroetil)amida de ácido 9-(4-{4-[(4-imidazolil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico

Ejemplo 29

Comprimidos con 5 mg de principio activo por comprimido

Composición:

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

Preparación:

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.

La mezcla acabada se prensa en una prensa para comprimidos para formar comprimidos redondos y planos con una faceta. Diámetro del comprimido: 7 mm

Peso de un comprimido: 120 mg

Ejemplo 30

Cápsulas con 50 mg de principio activo por cápsula

Composición:

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

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 mintuos 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 secado 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 31

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.

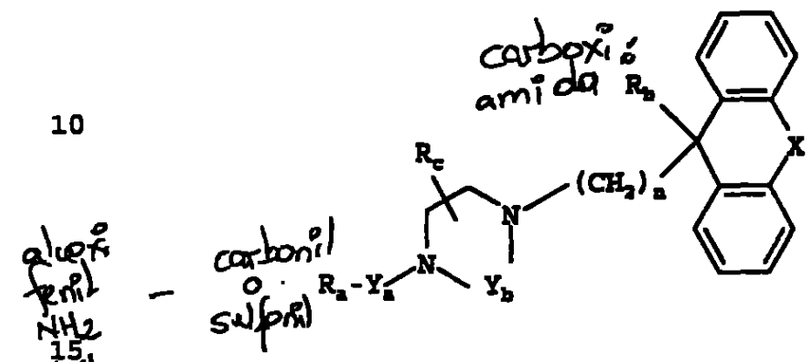
El principio activo se mezcla previamente en un mezclador adecuado durante 5 minutos con lactosa monohidrato y celulosa microcristalina. Se añade la solución en HPMC y se continúa la mezcladura hasta que se obtenga una masa húmeda homogénea. La masa húmeda se añade a través de un tamiz con una anchura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

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.

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

REIVINDICACIONES

1.- Derivados de piperazina sustituidos de la fórmula general



, (I)

en la que

n significa el número 2, 3, 4 ó 5,

X significa un enlace carbono-carbono, un átomo de oxígeno, un grupo metileno, etileno, imino o N-(alquil C_{1-3})-imin ,

Y_a significa un grupo carbonilo o sulfonilo,

Y_b significa el grupo $-(CH_2)_m-$, significando m el número 2 ó 3, y en el que un átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por un grupo alquilo C_{1-3}, o un grupo metileno enlazado con un átomo de nitrógeno puede estar reemplazado por un grupo carbonilo,

R_a significa un grupo alcoxi C_{1-6}, fenil-alcoxi C_{1-3} o amino, pudiendo estar el grupo amino mono- o di-sustituido con grupos alquilo C_{1-3}, fenil-alquilo C_{1-4} o fenilo, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

un grupo fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenoxi o heteroarilo, un grupo alquilo C_{1-9}, eventualmente sustituido con un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-carbonilo o alquil C_{1-4}--carboniloxi, que en la parte de alquilo puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, con uno o dos grupos fenilo, con un grupo naftilo, fluorenilo, fenoxi, heteroarilo o cicloalquilo C_{3-7}, o un grupo cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un

grupo fenilo,
un grupo fenilcarbonilo, naftilcarbonilo, tetrahidronaftilcarbonilo, fenoxicarbonilo o heteroarilcarbonilo, un grupo alquil C_{1-9}-carbonilo, que en la parte de alquilo puede estar sustituido con uno o dos grupos fenilo, con un grupo naftilo, fluorenilo, fenoxi, heteroarilo o cicloalquilo C_{3-7}, o un grupo cicloalquil C_{3-7}-carbonilo sustituido con un grupo fenilo,

pudiendo estar sustituidas todas las partes de fenilo, naftilo y heteroarilo precedentemente mencionadas bajo R_a en cada caso con los radicales R_1 y R_2,

representando R_1 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo ciano, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-4}, fenilo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, fenil-alcoxi C_{1-3}, carboxi, alcoxi C_{1-3}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}--aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, nitro, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, fenil-alquil (C_{1-3})-amino, N-(alquil C_{1-3})-fenil-alquil (C_{1-3})-amino, alquil C_{1-3}-carbonilamino, N-(alquil C_{1-3})--alquil C_{1-3}-carbonilamino, alquil C_{1-3}-sulfonilamino N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3}-sulfonilamino y

R_2 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C_{1-3}, hidroxi o alcoxi C_{1-4}, pudiendo estar reemplazados los átomos de hidrógeno en las partes de alquilo y alcoxi de los radicales R_1 y R_2 precedentemente mencionadas, en cada caso en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, o

R_1 y R_2 juntos un grupo metilendioxi,

o pudiendo estar sustituidas todas las partes de fenilo mencionadas precedentemente bajo R_a en cada cas con tres átomos de cloro o bromo o con tres a cinco átomos de flúor,

R_b significa un grupo carboxi, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonil-alquil C_{1-3}-carbonilo, cicloalcoxi C_{3-7}-carbonilo o fenil-alcoxi C_{1-3}-carbonilo o un grupo R_3NR_4-CO, en el que

R_3 y R_4, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-6}, en los que

los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, y la parte de alquilo C_{1-3} de un un grupo alquil C_{1-3}-amino puede estar sustituida con un grupo carboxi o alcoxi C_{1-3}-carbonilo o, en posición 2 ó 3, también con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, un grupo cicloalquilo C_{3-7}, piridilo, piridinil-alquilo C_{1-3}, fenilo, naftilo o fenil-alquilo C_{1-3}, pudiendo estar reemplazados los grupos fenilo precedentemente mencionados en cada cas con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo alquilo C_{1-3}, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-3}, carboxi, alcoxi C_{1-3}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo, N-N-di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo o N,N-di-(alquil C_{1-3})-amino, o

R_3 y R_4, junto con el átomo de nitrógeno situado entremedias, representan un grupo cicloalquilenimino de 3 a 7 miembros, pudiendo estar reemplazado el grupo metileno en la posición 4 de un grupo cicloalquilenimino de 6 ó 7 miembros adicionalmente por un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, imino o N--(alquil C_{1-3})-imino,

y R_6 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, pudiendo estar el grupo tricíclico en la fórmula general I precedentemente mencionada mono- o di-sustituido adicionalmente con átomos de flúor o cloro, con grupos metilo o metoxi, y pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,

por los grupos heteroarilo precedentemente mencionados se ha de entender un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o

un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, un átomo de oxígeno o azufre, o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo

C_{1-3} y uno o dos átomos de nitrógeno, o un átomo de oxígeno o azufre y un átomo de nitrógeno,

pudiendo estar condensado a los grupos heteroarilo precedentemente mencionados, a través de un grupo vinileno, en cada caso un anillo de fenilo,

y pudiendo estar reemplazado el grupo carboxi mencionado en la definición de los radicales precedentemente mencionados, además, por un grupo transformable in vivo en un grup carboxi o por un grupo cargado negativamente en condiciones fisiológicas,

y todas las partes de alquilo y alcoxi saturadas, precedentemente mencionadas, que contienen más de 2 átomos de carbono, pueden ser de cadena lineal o ramificadas, si no se mencionó de otro modo,

sus isómeros y sus sales.

2.- Derivados de piperazina sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en la que

X, Y_a, Y_b y R_a a R_c están definidos como en la reivindicación 1 y

n significa el número 3, 4 ó 5,

sus isómeros y sus sales.

3.- Derivados de piperazina sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en la que

n significa el número 3 ó 4,

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

Y_a significa un grupo carbonilo o sulfonilo,

Y_b significa el grupo $-(CH_2)_m-$, significando m el número 2 ó 3, y en el que un átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por un grupo alquilo C_{1-3}, o un grupo metileno enlazado con un átomo de nitrógeno puede estar reemplazado por un grupo carbonilo,

R_a significa un grupo alcoxi C_{1-4} o fenil-alcoxi C_{1-3}, un grupo amino monosustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, fenil-alquilo C_{1-3} o fenilo, o disustituido con un grupo alquilo C_{1-3} y un grupo fenil-alquilo C_{1-3} o fenilo, pudiendo ser las partes de alquilo de cadena lineal o ramificadas,

un grupo fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilo, fenoxi o heteroarilo,
un grupo alquilo C_{1-5},
un grupo alquilo C_{1-3} sustituido con un grupo cicloalquilo C_{5-7}, fenilo, fenoxi, 1-naftilo, 2-naftilo, fluoren-9-ilo o heteroarilo,
un grupo alquilo C_{1-3} disustituido con dos grupos fenilo o con un grupo fenilo y un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-3}-carbonilo o alquil C_{1-3}-carboniloxi,
un grupo cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un grupo fenilo,
un grupo fenilcarbonilo o naftilcarbonilo,

pudiendo estar sustituidas todas las partes de fenilo precedentemente mencionadas bajo R_a, independientemente una de otra, con los radicales R_1 y R_2, y pudiendo estar sustituidas todas las partes de naftilo y heteroarilo precedentemente mencionadas bajo R_a con el radical R_2, representando

R_1 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo ciano, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{3-4}, fenilo, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, nitro, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, alquil C_{1-3}-carbonilamino o N--(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3}-carbonilamino, y

R_2 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C_{1-3}, hidroxi o alcoxi C_{1-3}, pudiendo estar reemplazados los átomos de hidrógeno en las partes de alquilo y alcoxi de los radicales R_1 y R_2 precedentemente mencionadas, en cada caso en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, o

R_1 y R_2 juntos un grupo metilendioxi,

o pudiendo estar sustituidas todas las partes de fenilo mencionadas precedentemente bajo R_a en cada caso con tres átomos de cloro o con tres a cinco átomos de flúor,

R_b significa un grupo alcoxi C_{1-3}-carbonilo, alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquil C_{1-3}-carbonilo o un grupo R_3NR_4-CO, en el que

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} y

R_4 representa 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}, fenilo, naftilo, piridilo, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-3}, fenil-alquilo C_{1-3} o piridinil-alquilo C_{1-3}, pudiendo estar reemplazados los grupos fenilo precedentemente mencionados en cada caso con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo alquilo C_{1-3}, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con un grupo hidroxi o alcoxi C_{1-3},

y R_5 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, debiéndose entender por un grupo heteroarilo precedentemente mencionado un grupo piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, indolilo o bencimidazolilo, en los que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno puede estar reemplazado por un grupo alquilo C_{1-3}, y estando unidos los grupos heteroarilo monocíclicos de 5 miembros o condensados con benzo, que contienen al menos un grupo imino, a través de un átomo de carbono o de nitrógeno, pudiendo estar el grupo tricíclico en la fórmula general I precedentemente mencionada sustituido adicionalmente con un átomo de flúor o cloro, con un grupo metilo o metoxi,
y pudiendo ser todas las partes de alquilo y alcoxi saturadas, que contienen más de 2 átomos de carbono, precedentemente mencionadas, de cadena lineal o ramificadas, si no se mencionó de otro modo,
sus isómeros y sus sales.

4.- Derivados de piperazina sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en la que
n significa el número 4,
X significa un enlace carbono-carbono,
Y_n significa un grupo carbonilo,

Y_b significa el grupo $-(CH_2)_2-$,

R_a significa un grupo fenil-alquil C_{1-3}-amino,

un grupo alquilo C_{1-3} de cadena lineal o ramificado, sustituido con un grupo fenilo o fluoren-9-ilo,

un grupo fenilcarbonilo,

pudiendo estar sustituidas todas las partes de fenilo precedentemente mencionadas bajo R_a, independientemente una de otra, con los radicales R_1 y R_2, representando

R_1 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo ciano o alquilo C_{1-3}, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, y

R_2 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo,

R_b significa un grupo R_3NR_4-CO, en el que

R_3 representa un átomo de hidrógeno y

R_4 representa un grupo alquilo C_{1-3}, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, o un grupo fenil-alquilo C_{1-3},

pudiendo estar reemplazados los grupos fenilo precedentemente mencionados en cada caso con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo alquilo C_{1-3}, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con un grupo hidroxi o alcoxi C_{1-3},

y R_c significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, sus isómeros y sus sales.

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

(1) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-[4-(4-fenilacetil-piperazino)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(2) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-

-carboxílico,

(3) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-{4-[4-(4-bromo--fenilacetil)-piperazino]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(4) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-{4-[4-(bencilcarbamoil)-piperazino]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(5) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[2-fenil--butiril]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(6) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-[4-(4-clorofenilacetil-piperazino)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(7) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(4-fluorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(8) Bencil-amida de ácido 9-(4-{4-[fenilacetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(9) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(3-clorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(10) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[2-oxo-2--fenil-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(11) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(2,4-diclorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(12) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(2,4-difluorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(13) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(fluoren--9-il)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(14) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(2,4-diclorofenil)-acetil]-(S)-2-metil-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y

(15) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(2,4-diclorofenil)-acetil]-(R)-2-metil-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,
así como sus sales.

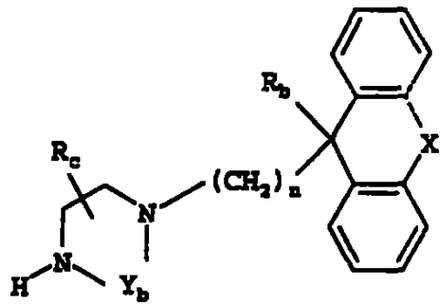
6.- Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 5.

7.- Medicamento, que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal según la reivindicación 6, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

8.- Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal según la reivindicación 6, para la preparación de un medicamento con un efecto reductor sobre el nivel en plasma de las lipoproteínas aterógenas.

9.- Procedimiento para preparar un medicamento según la reivindicación 7, caracterizado porque, por vía no química, se incorpora un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal según la reivindicación 6, en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

10.- Procedimiento para preparar los compuestos según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque
a. se hace reaccionar un compuesto de fórmula general



, (II)

en la que

R_b, R_c, X, Y_b y n están definidos como en las reivindicaciones 1 a 5, con un compuesto de la fórmula general

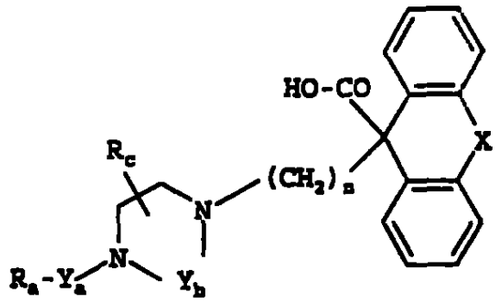
$$R_a - Y_a - Z_1 \quad , \text{(III)}$$

en que

R_a e Y_a están definidos como se menciona al comienzo y

Z_1 significa un grupo hidroxi, un grupo lábil nucleófugo o, también cuando Y_a representa un grupo carbonilo, junto con el átomo de hidrógeno de un grupo NH contiguo del radical R_a, significa otro enlace carbono-nitrógeno,

b. para la preparación de un compuesto de fórmula general I, en la que R_b representa un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, cicloalcoxi C_{3-7}-carbonilo o fenil-alcoxi C_{1-3}-carbonilo o un grupo R_3NR_4-CO, en el que R_3 y R_4 están definidos como en las reivindicaciones 1 a 5, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



, (IV)

en la que

R_a, R_c, X, Y_a, Y_b y n están definidos como en las reivindicaciones 1 a 5, con un compuesto de la fórmula general

$$H - R_b' \quad , (V)$$

en la que

R_b' significa un grupo alcoxi C_{1-6}, cicloalcoxi C_{3-7} o fenil--alcoxi C_{1-3}, o un grupo R_3NR_4, estando R_3 y R_4 definidos como en las reivindicaciones 1 a 5, o con sus derivados reactivos, y

en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo amino o alquilamino, se transforma, mediante acilación, en un correspondiente compuesto de acilo, y/o

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

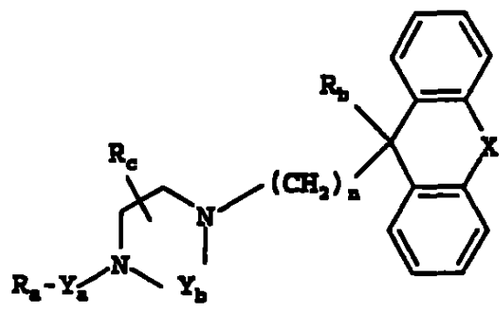
en caso necesario, se separa un radical protector utilizado durante las reacciones para la protección de grupos reactivos y/o

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

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.

Resumen

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



, (I)

en la que

R_a a R_c, Y_a, Y_b, X 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.

10703
00569
67

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 constituída de acuerdo con las leyes de la República Federal d 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
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
141058
CUYA FIRMA APARECE
DOCUMENTO RECEMPLAZADO
LAS FUNCIONES INDICADAS
DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 DIC 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO
08 MAY 14 AM 11:32
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre: US$ 6.00
Fondo Rotatorio: US$ 100.00

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

11 DIC 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER ABOGADOS

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

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

REPRESENTACION Y PODER

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 Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento 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 el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán 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 Nº 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 Abwesenheit oder Verhinderung des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters, können GERMAN CAVELIER oder [illegible] Fall die entsprechenden Stellvertreter die Vertretung [illegible] Weiteres wieder übernehmen und die jeweilige Stellvertretung gilt als aufgehoben.

Außerdem erteile ich (erteilen wir) den oben genannten Rechtsanwälten die Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerblichen Eigentums und den Unlauteren Wettbewerb zu erlangen. Zu diesem Zweck [illegible] genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor [illegible] 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

14 DIC 2000

Ver al dorso →

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, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Herkunftsbezeichnungen, ihre Erneuerung, Übertragung, Änderung des Namens oder des Geschäftssitzes, den freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nutzungslizenzen 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

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.

BEGLAUBIGUNG

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.

COVO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

28 DIC 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA NOTARIO

UR.Nr. 449/98

Vorstehende, mir gefertigte 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

Alfred Fuchs Notar in Ingelheim am Rhein

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.

Landgericht Mainz

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 1.000.-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861
DM 20.-
Mainz, den - 8. MRZ. 1998
Amtsinspektor

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notars Alfred Fuchs in Ingelheim am Rhein und die Echtheit des beigedrückten Dienststempels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Mainz, den sechsten März
neunzehnhundertachtundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Landgericht Mainz

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
1 DIC 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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.

CONO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

01 DIC 2000

JUAN MANUEL OTERO MEDINA
NOTARIO

Protocolo notarial No. 891/98

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

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Quimico
   domiciliado en 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,

LUZ ARMAGA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 M.Justicia

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/jö

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

BGBl. I Pag. 861

DM 20,-

Mainz, 8 de marzo de 1998

Fdo.: firma ilegible

Inspector

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

11 DIC 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

72

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 antecedentes por el Consulado de Colombia en Frankfurt am Main bajo el No. 0276 del 30 de abril de 1998 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 141058 del 14 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 ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.598 Minjusticia

CO[illegible]
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) [illegible]

CORRIGIÓ(E) CON LA [illegible] EL (LLEGO) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA
14 JUL. 1998

[illegible]

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 15 [illegible] 12 17
[illegible] RELACIONES [illegible]

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
[illegible] 1949

[illegible] SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TEMBÓ A LA VISTA

11 DIC 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER
ABOGADOS

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

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

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.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE OBTENIDO A VISTA
11 DIC 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. Nº 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

10 JUN. 1998

2877924

438019

832 — 31929

11 DIC 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Folio 74 tarjeta propia
75 a 78 tarjeta. tercero

Folio 79-80 Extracto de publicación Octubre 15 2002
202050

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

81
74

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:	199 63 235.9
Anmeldetag:	27. Dezember 1999
Anmelder/Inhaber:	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG, Ingelheim/DE
Bezeichnung:	Substituierte Piperazinderivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel
IPC:	C 07 D, A 61 K

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

München, den 07. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hoiß

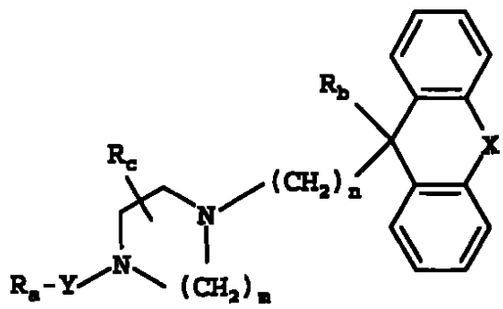
A 9161
06/00
EDV-L

Boehringer Ingelheim Pharma KG
D-55216 Ingelheim/Rhein

Case 5/1281-Fl
Prioritätstext

Substituierte Piperazinderivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



, (I)

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

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

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 2, 3, 4 oder 5,

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

Y eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

R_a eine C_{1-6}-Alkoxy-, Phenyl-C_{1-3}-alkoxy- oder Aminogruppe, wobei die Aminogruppe durch C_{1-3}-Alkyl-, Phenyl-C_{1-4}-alkyl- oder Phenylgruppen mono- oder disubstitiuiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenyl-, Naphthyl-, Phenoxy- oder Heteroarylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy, C_{1-3}-Alkoxy- oder C_{1-4}-Alkoxycarbonylgruppe substituierte C_{1-9}-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C_{1-3}-Alkyl-, Phenyl-, Heteroaryl- oder C_{3-7}-Cycloalkylgruppe substituiert sein kann, oder eine durch eine Phenylgruppe substituierte C_{3-7}-Cycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten Phenyl-, Naphthyl- und Heteroteile jeweils durch die Reste R_1 und R_2 substituiert sein können, wobei

R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C_{1-4}-Alkoxy-, Phenyl-C_{1-3}-alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino-, Phenyl-C_{1-3}-alkylamino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-phenyl-C_{1-3}-alkylamino-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{1-3}-alkylcarbonylamino-, C_{1-3}-Alkylsulfonylamino- oder N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{1-3}-alkylsulfonylaminogruppe und

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-4}-Alkoxygruppe, wobei in den vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteilen der Reste R_1 und R_2 die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

R_1 und R_2 zusammem eine Methylendioxygruppe darstellen,

R_b eine Carboxy-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{3-7}-Cycloalkoxycarbonyl- oder Phenyl-C_{1-3}-alkoxycarbonylgruppe oder eine R_3NR_4-Gruppe, in der

R_3 und R_4, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C_{1-6}-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können und der C_{1-3}-Alkylteil einer C_{1-3}-Alkylaminogruppe durch eine Carboxy- oder C_{1-3}-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C_{1-3}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, C_{3-7}-Cycloalkyl-, Pyridyl-, Pyridinyl-C_{1-3}-alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder Phenyl-C_{1-3}-alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C_{1-3}-Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

R_3 und R_4 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C_{1-3}-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellen,

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

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

85
78

Unter den vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen ist eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, enthaltend eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome zu verstehen.

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

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

X, Y und R_a bis R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind und n die Zahl 3, 4 oder 5 bedeutet,

deren Isomere und deren Salze.

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

n die Zahl 3 oder 4,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

Y eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

R_a eine Phenylgruppe oder eine in 1-Stellung durch eine Phenylgruppe substituierte C_{3-5}-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Acetoxygruppe substituierte geradkettige oder verzweigte C_{1-5}-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C_{3-7}-Cycloalkyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Phenoxy- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

wobei die bei der Definition des Restes R_a vorstehend erwähnten Phenylteile jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Nitro- oder Trifluormethylgruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituiert ist, oder

eine Phenyl-C_{1-4}-alkylamino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-phenyl-C_{1-4}-alkylamino-, Phenylamino- oder Diphenylaminogruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch eine Methyl- oder C_{2-4}-Alkenylgruppe substituiert sein kann, und

R_b eine Carboxy-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl-, Cyclohexylaminocarbonyl-, Benzylaminocarbonyl- oder Phenylaminocarbonylgruppe, wobei jeweils die Wasserstoffatome der vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und

R_c ein Wasserstoffatom bedeuten,

insbesondere die allgemeinen Formel I, in denen

n die Zahl 3 oder 4,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

Y eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

R_a eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Phenylgruppe substituierte C_{3-5}-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Acetoxy- oder Hydroxygruppe substituierte geradkettige oder verzweigte C_{1-5}-Alkylgruppe, die zusätzlich durch eine Cyclohexyl-, Naphthyl-, Phenoxy-, Imidazolyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4}-Alkylgruppe, die durch eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe mono- oder disubstituierte Phenylgruppe substituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenyl-C_{1-4}-alkylamino- oder N-(C_{1-3}-Alkyl)-phenyl-C_{1-4}-alkylaminogruppe, in der jeweils der Phenylteil durch eine Methyl- oder Isoprenylgruppe substituiert sein kann, und

R_b eine Carboxy-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl- oder C_{1-3}-Alkylaminocarbonylgruppe, wobei die Wasserstoffatome des Alkylteils der C_{1-3}-Alkylaminocarbonylgruppe ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und

R_c ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Als besonders wertvolle Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

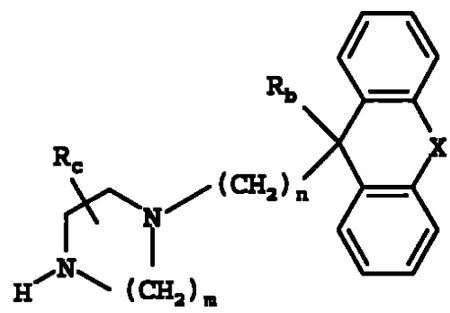
9-[4-(4-Phenylacetyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

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

sowie deren Salze.

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

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



,(II)

in der
R_b, R_c, X, m und n wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$R_a - Y - Z_1 \qquad ,(III)$$

in der
R_a und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und
Z_1 eine Hydroxygruppe, eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder auch, wenn Y eine Carbonylgruppe darstellt, zusammen mit dem Wasserstoffatom einer benachbarten NH-Gruppe des Restes R_a eine wietere Kohlenstoff-Stichstoffbindung bedeutet.

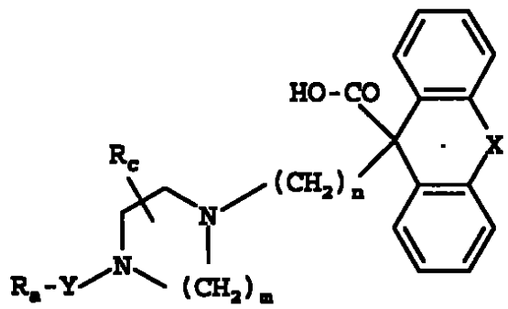
Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart einer anor-

ganischen oder organischen Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Z_1 eine Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zeckmäßigerweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, Pyridin oder 2-Dimethylaminopyridin, in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Z_1 eine Hydroxygruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, Hexamethyldisilazan, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie 4-Dimethylaminopyridin bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

b. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (IV)

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

$$H - R_b \qquad , (V)$$

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

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid der allgemeinen Formel IV in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwi-

89

schen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe

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

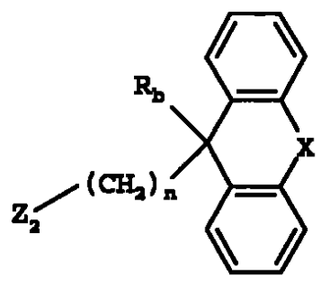
Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthyloxycarbonyl in Betracht.

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

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

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

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (VI)

in der
R_b, X und n wie eingangs erwähnt definiert sind und
Z_2 eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Chlor- oder Bromatom darstellt, mit einem entsprechenden Piperazin oder Homopiperazin, in dem eine Iminogruppe zeckmäßigerweise durch einen üblichen Schutzrest geschützt sein kann, beispielsweise durch eine tert.Butoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe, in der Schmelze oder in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Kaliumkarbonat und bei Temperaturen zwischen 0 und 130°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C. Die anschließende Abspaltung einer

verwendeten Schutzgruppe erfolgt nach literaturbekannten Verfahren.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel IV erhält man beispielsweise analog Verfahren a) durch Umsetzung eines entsprechend substituierten Carbonsäurederivats mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines zum Schutze der Carboxygruppe verwendeten Schutzrestes.

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

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

Inhibitoren von MTP wurden durch einen zellfreien MTP-Aktivitätstest identifiziert. Solubilisierte Lebermikrosomen aus verschiedenen Spezies (z.B. Ratte, Schwein) können als MTP-Quelle benutzt werden. Zur Herstellung von Donor- und Akzeptorvesikeln wurden in organischen Lösungsmitteln gelöste Lipide in einem geeigneten Verhältnis gemischt und durch Verblasen des Lösungsmittels im Stickstoffstrom als dünne Schicht auf eine Glasgefäßwand aufgebracht. Die zur Herstellung von Donorvesikeln verwendete Lösung enthielt 400 μM Phosphatidylcholin, 75 μM Cardiolipin und 10 μM [^{14}C]-Triolein (68,8 μCi/mg). Zur Herstellung von Akzeptorvesikeln wurde eine Lösung aus 1,2 mM Phosphatidylcholin, 5 μM Triolein und 15 μM [^{3}H]-Dipalmitoylphosphatidylcholin (108 mCi/mg) verwendet. Vesikel entstehen durch Benetzung der getrockneten Lipide mit Testpuffer und anschließende Ultrabeschallung. Vesikelpopulationen einheitlicher Größe wurden durch Gelfiltration der ultrabeschallten Lipide erhalten. Der MTP-Aktivitätstest enthält

Donorvesikel, Akzeptorvesikel sowie die MTP-Quelle in Testpuffer. Substanzen wurden aus konzentrierten DMSO-haltigen Stammlösungen zugegeben, die Endkonzentration an DMSO im Test betrug 0,1%. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MTP gestartet. Nach entsprechender Inkubationszeit wurde der Transferprozeß durch Zugabe von 500 µl einer SOURCE 30Q Anionenaustauscher-Suspension (Pharmacia Biotech) gestoppt. Die Mischung wurde für 5 Minuten geschüttelt und die an das Anionenaustauschermaterial gebundenen Donorvesikel durch Zentrifugation abgetrennt. Die sich im Überstand befindende Radioaktivität von [3H] und [14C] wurde durch Flüssigkeits-Szintillations-Messung bestimmt und daraus die Wiederfindung der Akzeptorvesikel und die Triglyzerid-Transfer-Geschwindigkeit berechnet.

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

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

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie anderen Lipidsenker, beispielsweise mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Cholesterolbiosynthese-Inhibitoren wie Squalensynthase-Inhibitoren und Squalenzyklase-Inhi-

bitoren, Gallensäure-bindende Harze, Fibrate, Cholesterol-Resorptions-Inhibitoren, Niacin, Probucol, CETP Inhibitoren und ACAT Inhibitoren zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/-Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung nähers erläutern:

91

Herstellung der Ausgangsprodukte:

Beispiel I

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

Zu einer Lösung von 21 g (0,1 Mol) 9-Fluorencarbonsäure in 700 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C unter Stickstoff 89 ml (0,11 Mol) einer 1,6 molaren n-Butyl-lithiumlösung in Hexan zugetropft und eine Stunde gerührt. Im Anschluß werden ebenfalls bei 0°C 13,13 ml (0,11 Mol) Dibrombutan zugesetzt und die Lösung 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden 50 ml Wasser zugesetztund 30 Minuten gerührt. Die Lösung wird eingeengt, mit Wasser versetzt und mit 250 ml Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 150 ml 1N Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 250 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens entfernt.
Ausbeute: 18,5 g (53,6 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 123°C

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure
Hergestellt aus Xanthen-9-carbonsäure und Dibrombutan

(2) (3-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-methylester
Hergestellt aus Fluoren-9-carbonsäure-methylester und Dibrombutan

Beispiel II

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

23 g (0,067 Mol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure werden in 40 ml Dichlormethan gelöst, mit drei Tropfen Dimethylformamid und 6,96 ml (0,081 Mol) Oxalychlorid, gelöst in 10 ml Dichlormethan, unter Stickstoff bei 0°C versetzt. Es

wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.
Ausbeute: 24 g (99 % der Theorie)

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäurechlorid

(2) 9-[3-(4-Phenylacetyl-piperazino)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid
Hergestellt aus 9-[3-(4-Phenylacetyl-piperazino)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure

Beispiel III

9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluorethyl)-amid

Zu einer Lösung von 9,35 g (0,069 Mol) 2,2,2-Trifluorethylamin-hydrochlorid und 26 ml (0,188 Mol) Triethylamin in 550 ml Dichlormethan werden bei 0°C unter Stickstoff 23 g (0,063 Mol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid zugetropft und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird je zweimal mit Wasser, 1N Salzsäure und Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäuerethylester = 8:1).
Ausbeute: 15,8 g (58,6 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 172°C

Analog Beispiel III wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluorethyl)-amid

Beispiel IV

9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Lösung von 4,6 g (8,65 mMol) 9-[4-(1-tert.Butyloxycarbonyl-piperazino)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 20 ml Trifluoressigsäure in 200 ml Dichlormethan wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit einer Ammoniumhydroxidlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol = 9:1).
Ausbeute: 3,6 g (96,4 % der Theorie),
$C_{24}H_{28}F_3N_3O$ (M = 431,50)
Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 432
Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 432

Analog Beispiel IV wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Beispiel V

9-(3-Piperazino-propyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-methylester

14 g 9-[3-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazino)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-methylester werden in 300 ml Methylenchlorid gelöst und mit 60 ml Trifluoressigsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zur Trockene einrotiert.
Ausbeute: 11,2 g (98 % der Theorie),
$C_{22}H_{26}N_2O_2$ (M = 350,46)
Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 351
Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 351

101
99

Beispiel VI

9-[3-(4-Phenylacetyl-piperazino)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure

3,5 g 9-[3-(4-Phenylacetyl-piperazino)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-methylester werden in 80 ml Methanol/Dioxan (1:1) aufgenommen und mit 38 ml 1N Natronlauge bei 50°C 2 Stunden gerührt. Anschließend wird sauer gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird einrotiert.

Ausbeute: 2,7 g

Herstellung der Endprodukte:

Beispiel 1

9-[4-(4-Phenylacetyl-piperazino)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Zu einer Lösung von 0,3 g (0,695 mMol) 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid in 20 ml Dichlormethan werden nacheinander 0,15 g (1,5 mMol) Triethylamin und 0,11 g (0,712 mMol) Phenylessigsäuerchlorid, gelöst in 5 ml Dichlormethan, zugetropft und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit einer Ammoniumhydroxidlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan und anschließend Dichlormethan/Ethanol = 19:1).

Ausbeute: 0,25 g (65,4 % der Theorie),

$C_{32}H_{34}F_3N_3O_2$ (M = 549,64)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 550

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 550

Beispiel 2

9-[4-(4-Cyclohexylacetyl-piperazino)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und Cyclohexylacetylchlorid.

Ausbeute: 0,35 g (90,6 % der Theorie),

$C_{32}H_{40}F_3N_3O_2$ (M = 555,69)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 556

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 556

103
96

Beispiel 3

9-[4-(4-Propionyl-piperazino)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und Propionsäurechlorid.

Ausbeute: 0,3 g (88,5 % der Theorie),

$C_{27}H_{32}F_3N_3O_2$ (M = 487,57)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 488

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 488

Beispiel 4

9-[4-(4-Benzoyl-piperazino)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und Benzoylchlorid.

Ausbeute: 0,23 g (92,7 % der Theorie),

$C_{31}H_{32}F_3N_3O_2$ (M = 535,61)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 536

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 536

Beispiel 5

9-{4-[4-(2-Phenyl-butyryl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-Phenylbuttersäurechlorid.

Ausbeute: 0,26 g (97,2 % der Theorie),

$C_{34}H_{38}F_3N_3O_2$ (M = 577,69)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 578

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 578

Beispiel 6

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

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2,4-Dimethoxy-phenylessigsäurechlorid.

Ausbeute: 0,26 g (92,1 % der Theorie),

$C_{34}H_{38}F_3N_3O_4$ (M = 609,69)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 610

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 610

Beispiel 7

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

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 3,4-Dimethoxy-phenylessigsäurechlorid.

Ausbeute: 0,22 g (77,9 % der Theorie),

$C_{34}H_{38}F_3N_3O_4$ (M = 609,69)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 610

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 610

Beispiel 8

9-[4-(4-Benzylsulfonyl-piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und Benzylsulfonsäurechlorid.

Ausbeute: (49% der Theorie),

$C_{31}H_{24}F_3N_3O_3S$ (M = 585,69)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 586

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 586

105
98

Beispiel 9

9-[4-(4-Toluolsulfonyl-piperazino)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und Toluolsulfonsäurechlorid.

Ausbeute: (81 % der Theorie),

$C_{31}H_{24}F_3N_3O_3S$ (M = 585,69)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 586

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 586

Beispiel 10

9-[4-(4-Phenylacetyl-piperazino)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und Phenylessigsäurechlorid.

Ausbeute: 0,4 g (91 % der Theorie),

$C_{32}H_{34}F_3N_3O_3$ (M = 565,64)

Ber.: Molpeak $(M-H)^+$: 564

Gef.: Molpeak $(M-H)^+$: 564

Beispiel 11

9-[4-(4-Chlorphenylacetyl-piperazino)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 4-Chlorphenylessigsäurechlorid.

Ausbeute: 0,3 g (69 % der Theorie),

$C_{32}H_{33}ClF_3N_3O_2$ (M = 584,09)

Ber.: Molpeak $(M-H)^+$: 582/584

Gef.: Molpeak $(M-H)^+$: 582/584

106
99

Beispiel 12

9-[3-(4-Phenylacetyl-piperazino)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(3-Piperazino)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäuremethylester und Phenylessigsäurechlorid.

Ausbeute: 3,6 g (53 % der Theorie),

$C_{30}H_{32}N_2O_3$ (M = 468,60)

Ber.: Molpeak $(M-H)^+$: 469

Gef.: Molpeak $(M-H)^+$: 469

Beispiel 13

9-[4-(4-Phenoxyacetyl-piperazino)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und Phenoxyessigsäurechlorid.

Ausbeute: 0,3 g (89 % der Theorie),

$C_{32}H_{34}F_3N_3O_3$ (M = 565,64)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 566

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 566

Beispiel 14

9-{4-[4-(4-Trifluormethyl-phenylacetyl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Lösung von 0,3 g (0,695 mMol) 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid, 0,14 g (0,686 mMol) 4-(Trifluormethyl)-phenylessigsäure, 1,27 g (9,845 mMol) N-Ethyl-diisopropylamin und 0,45 g (1,402 mMol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N.N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat in 10 ml Dimethylformamid wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand in Dichlormethan auf-

genommen und mit einer Ammoniumhydroxidlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Dichlormethan, dann Dichlormethan/Ethanol = 19:1).

Ausbeute: 0,3 g (69,9 % der Theorie),

$C_{33}H_{33}F_6N_3O_2$ (M = 617,64)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 618

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 618

Beispiel 15

9-{4-[4-(4-Brom-phenylacetyl)-piperazino]-butyl})-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 14 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 4-Brom-phenylessigsäure.

Ausbeute: 0,15 g (34,3 % der Theorie),

$C_{32}H_{33}BrF_3N_3O_2$ (M = 628,53)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 628/630

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 628/630

Beispiel 16

9-{4-[4-(3-Cyclohexyl-propionyl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 14 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 3-Cyclohexyl-propionsäure.

Ausbeute: 0,2 g (50,5 % der Theorie),

$C_{33}H_{42}F_3N_3O_2$ (M = 569,71)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 570

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 570

Beispiel 17

9-{4-[4-(Naphthalin-2-yl-acetyl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 14 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und Naphthalin-2-yl-essigsäure.

Ausbeute: 0,35 g (84 % der Theorie),

$C_{36}H_{36}F_3N_3O_2$ (M = 599,70)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 600

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 600

Beispiel 18

9-{4-[4-(Biphenyl-4-yl-acetyl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 14 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und Biphenyl-4-yl-essigsäure.

Ausbeute: 0,35 g (80,5 % der Theorie),

$C_{38}H_{38}F_3N_3O_2$ (M = 625,74)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 626

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 626

Beispiel 19

9-{4-[4-(1-Phenyl-cyclopropancarbonyl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 14 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 1-Phenyl-cyclopropancarbonsäure.

Ausbeute: 0,2 g (50 % der Theorie),

$C_{34}H_{36}F_3N_3O_2$ (M = 575,68)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 576

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 576

709
102

Beispiel 20

9-{4-[4-(1-Phenyl-cyclopentancarbonyl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 14 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 1-Phenyl-cyclopentancarbonsäure.

Ausbeute: 0,2 g (43 % der Theorie),

$C_{36}H_{40}F_3N_3O_2$ (M = 603,73)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 604

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 604

Beispiel 21

9-{4-[4-(4-Pyridyl-acetyl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 14 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 4-Pyridylessigsäure.

Ausbeute: 0,15 g (52 % der Theorie),

$C_{31}H_{33}F_3N_4O_2$ (M = 550,62)

Ber.: Molpeak M^+: 550

Gef.: Molpeak M^+: 550

Beispiel 22

9-{4-[4-(Benzylcarbamoyl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Lösung von 0,2 g 9-(4-Piperazin-1-yl-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid in 20 ml Methylenchlorid werden mit 0,062 g Benzylisocyanat in 5 ml Methylenchlorid 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel einrotiert und der Rückstand mit Petrolether verrieben und getrocknet.

Ausbeute: 0,23 g (88 % der Theorie),

$C_{32}H_{35}F_3N4O_2$ (M = 564,65)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 565

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 565

Beispiel 23

9-{4-[4-(α,α-Dimethyl-3-isopropenyl-benzylcarbamoyl)-piperazino]-butyl}-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 9-(4-Piperazino-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und α,α-Dimethyl-3-isopropenyl-benzylisocyanat.

Ausbeute: 0,2 g (82 % der Theorie),

$C_{37}H_{43}F_3N_4O_2$ (M = 632,78)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 633

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 633

Beispiel 24

9-[4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazino)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel IV aus 9-(3-Brom-propyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-methylester und 1-tert.Butoxycarbonyl-piperazin.

Ausbeute: 14 g (93 % der Theorie),

$C_{27}H_{34}N_2O_4$ (M = 450,58)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 451

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 451

Beispiel 25

9-[3-(4-Phenylacetyl-piperazino)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

1,3 g 9-[3-(4-Phenylacetyl-piperazino)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von 0,4 g 2,2,2-Trifluorethylaminhydrochlofid mit 0,9 g Triethylamin in 30 ml Methylenchlorid

getropft. Nach einer Stunde wird mit Wasser gewaschen und die organische Phase einrotiert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol = 19:1).
Ausbeute: 0,8 g (57 % der Theorie),
$C_{31}H_{32}F_3N_3O_2$ (M = 535,62)
Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 536
Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 536

Beispiel 26

9-[4-(4-tert.Butyloxycarbonyl-piperazino)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Eine Lösung von 1,6 g (8,59 mMol) 1-tert.Butoxycarbonyl-piperazin, 3,7 g (8,68 mMol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2,6 g (20,15 mMol) N-Ethyl-diisopropylamin in 80 ml Dimethylformamid wird 40 Stunden bei 40°C gerührt. Das Dimethylformamid wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit einer Ammoniumhydroxidlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol = 19:1).
Ausbeute: 4,6 g (99,7 % der Theorie),
$C_{29}H_{36}F_3N_3O_3$ (M = 531,62)
Ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 532
Gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 532

Analog Beispiel 26 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 9-[4-(4-tert.Butyloxycarbonyl-piperazino)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

112.
105

(1) 9-(4-{4-[1-Benzyloxycarbonyl-piperazino}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

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

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

(4) 9-[4-(4-Phenylacetyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-ethylamid

(5) 9-[4-(4-Phenylacetyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-n-butylamid

(6) 9-[4-(4-Phenylacetyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-methylamid

(7) 9-[4-(4-Phenylacetyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-dimethylamid

(8) 9-[4-(4-Phenylacetyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-N-ethyl-methylamid

(9) 9-[4-(4-Phenylacetyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-benzylamid

(10) 9-[4-(4-Phenylacetyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-phenylamid

(11) 9-[4-(4-Phenylacetyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-cyclohexylamid

(12) 9-[4-(4-Phenylacetyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid

(13) 9-[4-(4-Phenylacetyl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-N-methoxycarbonyl-methylamid

(14) 9-(4-{4-[2-(4-Nitrophenyl)-acetyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(15) 9-(4-{4-[2-Phenyl-2-acetoxy-acetyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(16) 9-(4-{4-[2-Phenyl-2-hydroxy-acetyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(17) 9-(4-{4-[2-(3,4-Dichlorphenyl)-acetyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(18) 9-(4-{4-[2-(3,4-Dichlorphenyl)-acetyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(19) 9-(4-{4-[2-(4-Imidazolyl)-acetyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(20) 9-(4-{4-[2-(3-Pyridyl)-acetyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(21) 9-(4-{4-[2-(2-Pyridyl)-acetyl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(22) 9-(4-{4-[3-Phenyl-butyryl]-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(23) 9-(4-{4-[(4-Trifluormethyl-benzoyl)-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(24) 9-(4-{4-[(3-Brom-benzoyl)-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

107

(25) 9-(4-{4-[(2-Brom-benzoyl)-piperazin-1-yl}-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Beispiel 26

Tabletten mit 5 mg Wirkstoff pro Tablette

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

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

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden, flachen Tabletten mit Facette verpreßt.
Durchmesser der Tablette: 7 mm
Gewicht einer Tablette: 120 mg

Beispiel 27

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff pro Kapsel

Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
Lactose-monohydrat	130,0 mg
Maisstärke	65,0 mg

Siliciumdioxid hochdispers	2,5 mg
Magnesiumstearat	2,5 mg

Herstellung:

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

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

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

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

Beispiel 28

Tabletten mit 200 mg Wirkstoff pro Tablette

Zusammensetzung:

Wirkstoff	200,0 mg
Lactose-mMonohydrat	167,0 mg
Microkristalline Cellulose	80,0 mg
Hydroxypropyl-methylcellulose, Typ 2910	10,0 mg

Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon, unlöslich quervernetzt	20,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg

Herstellung:

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

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

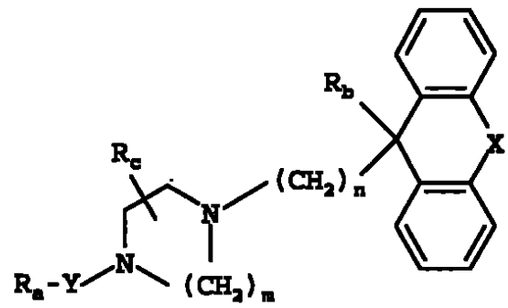
Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschenweite 1,2 und 0,8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblongförmigen Tabletten verpreßt (16,2 x 7,9 mm).
Gewicht einer Tablette: 480 mg

110

Patentansprüche

1. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



, (I)

in der

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 2, 3, 4 oder 5,

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

Y eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

R_a eine C_{1-6}-Alkoxy-, Phenyl-C_{1-3}-alkoxy- oder Aminogruppe, wobei die Aminogruppe durch C_{1-3}-Alkyl-, Phenyl-C_{1-4}-alkyl- oder Phenylgruppen mono- oder disubstitiuiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenyl-, Naphthyl-, Phenoxy- oder Heteroarylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy, C_{1-3}-Alkoxy- oder C_{1-4}-Alkoxycarbonylgruppe substituierte C_{1-9}-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C_{1-3}-Alkyl-, Phenyl-, Heteroaryl- oder C_{3-7}-Cycloal-

kylgruppe substituiert sein kann, oder eine durch eine Phenylgruppe substituierte C_{3-7}-Cycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten Phenyl-, Naphthyl- und Heteroteile jeweils durch die Reste R_1 und R_2 substituiert sein können, wobei

R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3}-Alkyl-, C_{2-4}-Alkenyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C_{1-4}-Alkoxy-, Phenyl-C_{1-3}-alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C_{1-3}-Alkylamino-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-amino-, Phenyl-C_{1-3}-alkylamino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-phenyl-C_{1-3}-alkylamino-, C_{1-3}-Alkylcarbonylamino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{1-3}-alkylcarbonylamino-, C_{1-3}-Alkylsulfonylamino- oder N-(C_{1-3}-Alkyl)-C_{1-3}-alkylsulfonylaminogruppe und

R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3}-Alkyl- oder C_{1-4}-Alkoxygruppe, wobei in den vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteilen der Reste R_1 und R_2 die Wasserstoffatome jeweils ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, oder

R_1 und R_2 zusammem eine Methylendioxygruppe darstellen,

R_b eine Carboxy-, C_{1-6}-Alkoxycarbonyl-, C_{3-7}-Cycloalkoxycarbonyl- oder Phenyl-C_{1-3}-alkoxycarbonylgruppe oder eine R_3NR_4-Gruppe, in der

R_3 und R_4, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C_{1-6}-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können und der C_{1-3}-Alkylteil einer C_{1-3}-Alkylaminogruppe durch eine Carboxy- oder C_{1-3}-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C_{1-3}-Alkylamino- oder Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, C_{3-7}-Cycloalkyl-, Pyridyl-, Pyridinyl-C_{1-3}-alkyl-, Phenyl-, Naph-

thyl- oder Phenyl-C_{1-3}-alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C_{1-3}-Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

R_3 und R_4 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C_{1-3}-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellen,

und R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3}-Alkylgruppe bedeuten,

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

unter den vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, enthaltend eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3}-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome zu verstehen ist, und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnte Carboxygruppe außerdem durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein kann,

deren Isomere und deren Salze.

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

X, Y und R_a bis R_g wie im Anspruch 1 definiert sind und n die Zahl 3, 4 oder 5 bedeutet,

deren Isomere und deren Salze.

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

n die Zahl 3 oder 4,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

Y eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

R_a eine Phenylgruppe oder eine in 1-Stellung durch eine Phenylgruppe substituierte C_{3-5}-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Acetoxygruppe substituierte geradkettige oder verzweigte C_{1-5}-Alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C_{3-7}-Cycloalkyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Phenoxy- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

wobei die bei der Definition des Restes R_a vorstehend erwähnten Phenylteile jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Nitro- oder Trifluormethylgruppe mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituiert ist, oder

eine Phenyl-C_{1-4}-alkylamino-, N-(C_{1-3}-Alkyl)-phenyl-C_{1-4}-alkylamino-, Phenylamino- oder Diphenylaminogruppe, in denen jeweils der Phenylteil durch eine Methyl- oder C_{2-4}-Alkenylgruppe substituiert sein kann, und

R_b eine Carboxy-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4}-Alkylaminocarbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3}-Alkyl)-aminocarbonyl-, Cyclohexylaminocarbonyl-, Benzylaminocarbonyl- oder Phenylaminocarbonylgruppe, wobei jeweils die Wasserstoffatome der vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und

R_c ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

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

n die Zahl 3 oder 4,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

Y eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

R_a eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Phenylgruppe substituierte C_{3-5}-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Acetoxy- oder Hydroxygruppe substituierte geradkettige oder verzweigte C_{1-5}-Alkylgruppe, die

zusätzlich durch eine Cyclohexyl-, Naphthyl-, Phenoxy-, Imidazolyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4}-Alkylgruppe, die durch eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Nitrogruppe mono- oder disubstituierte Phenylgruppe substituiert ist, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenyl-C_{1-4}-alkylamino- oder N-(C_{1-3}-Alkyl)-phenyl-C_{1-4}-alkylaminogruppe, in der jeweils der Phenylteil durch eine Methyl- oder Isoprenylgruppe substituiert sein kann, und

R_b eine Carboxy-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl- oder C_{1-3}-Alkylaminocarbonylgruppe, wobei die Wasserstoffatome des Alkylteils der C_{1-3}-Alkylaminocarbonylgruppe ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, und

R_c ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

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

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

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

sowie deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

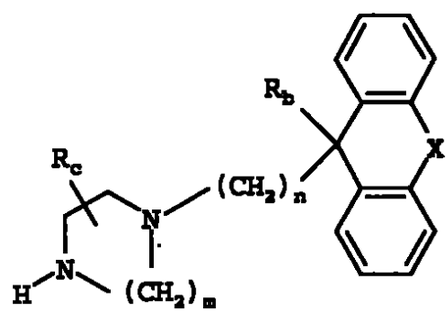
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer senkenden Wirkung auf die Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (II)

in der
R_b, R_c, X, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

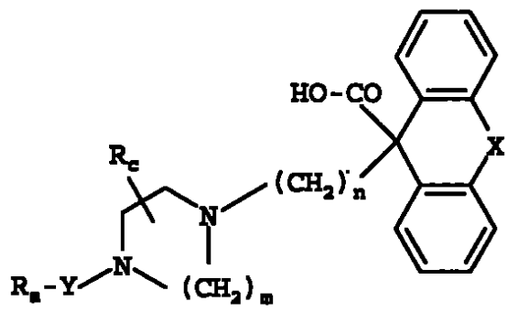
$$R_a - Y - Z_1 \qquad , (III)$$

in der
R_a und Y wie eingangs erwähnt definiert sind und

124
117

Z_1 eine Hydroxy- oder nukleofuge Austrittsgruppe oder auch, wenn Y eine Carbonylgruppe darstellt, zusammen mit dem Wasserstoffatom einer benachbarten NH-Gruppe des Restes R_a eine wietere Kohlenstoff-Stichstoffbindung bedeutet, umgesetzt wird oder

b. eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (IV)

in der
R_a, R_c, X, Y, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$H - R_b \qquad , (V)$$

in der
R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird und

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

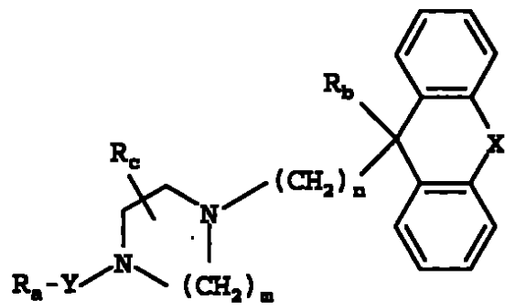
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

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

48

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



, (I)

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

TRADUCCION: Se traduce la carátula, ly las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente Alemana No. 199 63 235.9 escrita en Alemán, para el invento denominado: DERIVADOS DE PIPERAZINA SUSTITUIDOS, SU PREPARACION Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS.

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

(emblema)

CERTIFICADO DE PRIORIDAD REFERENTE A LA PRESENTACION DE UNA SOLICITUD DE PATENTE

Expediente No.	:	199 63 235.9
Fecha de presentación	:	27 DE DICIEMBRE DE 1999
Nombre del Solicitante	:	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Ingelheim/Alemania.
Título del Invento	:	DERIVADOS DE PIPERAZINA SUSTITUIDOS, SU PREPARACION Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS
Clasificación	:	C07D, A61K

Las piezas anexas son una reproducción fiel y exacta de la documentación original de esta solicitud.

Munich, el día 07 de Septiembre de 2000

OFICINA ALEMANA DE PATENTES Y MARCA

El Presidente

Por Delegación

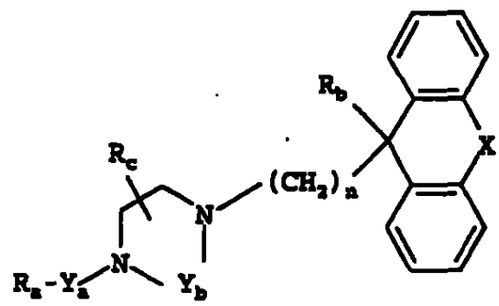
((firma ilegibble))

Hoiß

Cinta tricolor y Sello de Oblea

REIVINDICACIONES

1.- Derivados de piperazina sustituidos de la fórmula general



, (I)

en la que

n significa el número 2, 3, 4 ó 5,

X significa un enlace carbono-carbono, un átomo de oxígeno, un grupo metileno, etileno, imino o N-(alquil C_{1-3})-imino,

Y_a significa un grupo carbonilo o sulfonilo,

Y_b significa el grupo $-(CH_2)_m-$, significando m el número 2 ó 3, y en el que un átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por un grupo alquilo C_{1-3}, o un grupo metileno enlazado con un átomo de nitrógeno puede estar reemplazado por un grupo carbonilo,

R_a significa un grupo alcoxi C_{1-6}, fenil-alcoxi C_{1-3} o amino, pudiendo estar el grupo amino mono- o di-sustituido con grupos alquilo C_{1-3}, fenil-alquilo C_{1-4} o fenilo, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

un grupo fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenoxi o heteroarilo, un grupo alquilo C_{1-9}, eventualmente sustituido con un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-carbonilo o alquil C_{1-4}--carboniloxi, que en la parte de alquilo puede estar sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, con uno o dos grupos fenilo, con un grupo naftilo, fluorenilo, fenoxi, heteroarilo o cicloalquilo C_{3-7}, o un grupo cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un

grupo fenilo,
un grupo fenilcarbonilo, naftilcarbonilo, tetrahidronaftilcarbonilo, fenoxicarbonilo o heteroarilcarbonilo, un grupo alquil C_{1-9}-carbonilo, que en la parte de alquilo puede estar sustituido con uno o dos grupos fenilo, con un grupo naftilo, fluorenilo, fenoxi, heteroarilo o cicloalquilo C_{1-7}, o un grupo cicloalquil C_{3-7}-carbonilo sustituido con un grupo fenilo,
pudiendo estar sustituidas todas las partes de fenilo, naftilo y heteroarilo precedentemente mencionadas bajo R_a en cada caso con los radicales R_1 y R_2,
representando R_1 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo ciano, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-4}, fenilo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, fenil-alcoxi C_{1-3}, carboxi, alcoxi C_{1-3}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}--aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, nitro, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, fenil-alquil (C_{1-3})-amino, N-(alquil C_{1-3})-fenil-alquil (C_{1-3})-amino, alquil C_{1-3}-carbonilamino, N-(alquil C_{1-3})--alquil C_{1-3}-carbonilamino, alquil C_{1-3}-sulfonilamino N-(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3}-sulfonilamino y
R_2 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C_{1-3}, hidroxi o alcoxi C_{1-4}, pudiendo estar reemplazados los átomos de hidrógeno en las partes de alquilo y alcoxi de los radicales R_1 y R_2 precedentemente mencionadas, en cada caso en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, o
R_1 y R_2 juntos un grupo metilendioxi,
o pudiendo estar sustituidas todas las partes de fenilo mencionadas precedentemente bajo R_a en cada caso con tres átomos de cloro o bromo o con tres a cinco átomos de flúor,

R_b significa un grupo carboxi, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonil-alquil C_{1-3}-carbonilo, cicloalcoxi C_{3-7}-carbonilo o fenil-alcoxi C_{1-3}-carbonilo o un grupo R_3NR_4-CO, en el que
R_3 y R_4, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-6}, en los que

los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, y la parte de alquilo C_{1-3} de un un grupo alquil C_{1-3}-amino puede estar sustituida con un grupo carboxi o alcoxi C_{1-3}-carbonilo o, en posición 2 ó 3, también con un grupo amino, alquil C_{1-3}-amino o di-(alquil C_{1-3})-amino, un grupo cicloalquilo C_{3-7}, piridilo, piridinil-alquilo C_{1-3}, fenilo, naftilo o fenil-alquilo C_{1-3}, pudiendo estar reemplazados los grupos fenilo precedentemente mencionados en cada cas con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo alquilo C_{1-3}, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-3}, carboxi, alcoxi C_{1-3}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3}-aminocarbonilo, N-N-di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo o N,N-di-(alquil C_{1-3})-amino, o

R_3 y R_4, junto con el átomo de nitrógeno situado entremedias, representan un grupo cicloalquilenimino de 3 a 7 miembros, pudiendo estar reemplazado el grupo metileno en la posición 4 de un grupo cicloalquilenimino de 6 ó 7 miembros adicionalmente por un átomo de oxígeno o azufre, por un grupo sulfinilo, sulfonilo, imino o N--(alquil C_{1-3})-imino,

y R_5 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, pudiendo estar el grupo tricíclico en la fórmula general I precedentemente mencionada mono- o di-sustituido adicionalmente con átomos de flúor o cloro, con grupos metilo o metoxi, y pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes,

por los grupos heteroarilo precedentemente mencionados se ha de entender un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, o

un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, un átomo de oxígeno o azufre, o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo

C_{1-3} y uno o dos átomos de nitrógeno, o un átomo de oxígeno o azufre y un átomo de nitrógeno,

pudiendo estar condensado a los grupos heteroarilo precedentemente mencionados, a través de un grupo vinileno, en cada caso un anillo de fenilo,

y pudiendo estar reemplazado el grupo carboxi mencionado en la definición de los radicales precedentemente mencionados, además, por un grupo transformable in vivo en un grupo carboxi o por un grupo cargado negativamente en condiciones fisiológicas,

y todas las partes de alquilo y alcoxi saturadas, precedentemente mencionadas, que contienen más de 2 átomos de carbono, pueden ser de cadena lineal o ramificadas, si no se mencionó de otro modo,

sus isómeros y sus sales.

2.- Derivados de piperazina sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en la que

X, Y_a, Y_b y R_a a R_c están definidos como en la reivindicación 1 y

n significa el número 3, 4 ó 5,

sus isómeros y sus sales.

3.- Derivados de piperazina sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en la que

n significa el número 3 ó 4,

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

Y_a significa un grupo carbonilo o sulfonilo,

Y_b significa el grupo $-(CH_2)_m-$, significando m el número 2 ó 3, y en el que un átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por un grupo alquilo C_{1-3}, o un grupo metileno enlazado con un átomo de nitrógeno puede estar reemplazado por un grupo carbonilo,

R_a significa un grupo alcoxi C_{1-4} o fenil-alcoxi C_{1-3}, un grupo amino monosustituido con un grupo alquilo C_{1-3}, fenil-alquilo C_{1-3} o fenilo, o disustituido con un grupo alquilo C_{1-3} y un grupo fenil-alquilo C_{1-3} o fenilo, pudiendo ser las partes de alquilo de cadena lineal o ramificadas,

un grupo fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilo, fenoxi o heteroarilo,
un grupo alquilo C_{1-8},
un grupo alquilo C_{1-3} sustituido con un grupo cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, fenoxi, 1-naftilo, 2-naftilo, fluoren-9-ilo o heteroarilo,
un grupo alquilo C_{1-3} disustituido con dos grupos fenilo o con un grupo fenilo y un grupo hidroxi, alcoxi C_{1-3}-carb nilo o alquil C_{1-3}-carboniloxi,
un grupo cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un grupo fenilo,
un grupo fenilcarbonilo o naftilcarbonilo,

pudiendo estar sustituidas todas las partes de fenilo precedentemente mencionadas bajo R_a, independientemente una de otra, con los radicales R_1 y R_2, y pudiendo estar sustituidas todas las partes de naftilo y heteroarilo precedentemente mencionadas bajo R_a con el radical R_2, representando

R_1 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo ciano, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{3-4}, fenilo, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, nitro, amino, alquil C_{1-3}-amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, alquil C_{1-3}-carbonilamino o N--(alquil C_{1-3})-alquil C_{1-3}-carbonilamino, y

R_2 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C_{1-3}, hidroxi o alcoxi C_{1-3}, pudiendo estar reemplazados los átomos de hidrógeno en las partes de alquilo y alcoxi de los radicales R_1 y R_2 precedentemente mencionadas, en cada caso en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, o

R_1 y R_2 juntos un grupo metilendioxi,

o pudiendo estar sustituidas todas las partes de fenilo mencionadas precedentemente bajo R_a en cada cas con tres átomos de cloro o con tres a cinco átomos de flúor,

R_b significa un grupo alcoxi C_{1-3}-carbonilo, alcoxi C_{1-3}-carbonil-alquil C_{1-3}-carbonilo o un grupo R_3NR_4-CO, en el que

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} y

R_4 representa 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}, fenilo, naftilo, piridilo, cicloalquil C_{3-7}-alquilo C_{1-3}, fenil-alquilo C_{1-3} o piridinil-alquilo C_{1-3}, pudiendo estar reemplazados los grupos fenilo precedentemente mencionados en cada caso con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo alquilo C_{1-3}, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con un grupo hidroxi o alcoxi C_{1-3},

y R_5 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, debiéndose entender por un grupo heteroarilo precedentemente mencionado un grupo piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, indolilo o bencimidazolilo, en los que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno puede estar reemplazado por un grupo alquilo C_{1-3}, y estando unidos los grupos heteroarilo monocíclicos de 5 miembros o condensados con benzo, que contienen al menos un grupo imino, a través de un átomo de carbono o de nitrógeno, pudiendo estar el grupo tricíclico en la fórmula general I precedentemente mencionada sustituido adicionalmente con un átomo de flúor o cloro, con un grupo metilo o metoxi,
y pudiendo ser todas las partes de alquilo y alcoxi saturadas, que contienen más de 2 átomos de carbono, precedentemente mencionadas, de cadena lineal o ramificadas, si no se mencionó de otro modo,
sus isómeros y sus sales.

4.- Derivados de piperazina sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en la que
n significa el número 4,
X significa un enlace carbono-carbono,
Y_a significa un grupo carbonilo,

Y_b significa el grupo $-(CH_2)_2-$,

R_a significa un grupo fenil-alquil C_{1-3}-amino,

un grupo alquilo C_{1-3} de cadena lineal o ramificado, sustituido con un grupo fenilo o fluoren-9-ilo,

un grupo fenilcarbonilo,

pudiendo estar sustituidas todas las partes de fenilo precedentemente mencionadas bajo R_a, independientemente una de otra, con los radicales R_1 y R_2, representando

R_1 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo ciano o alquilo C_{1-3}, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, y

R_2 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo,

R_b significa un grupo R_3NR_4-CO, en el que

R_3 representa un átomo de hidrógeno y

R_4 representa un grupo alquilo C_{1-3}, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, o un grupo fenil-alquilo C_{1-3},

pudiendo estar reemplazados los grupos fenilo precedentemente mencionados en cada caso con un átomo de flúor, cloro o bromo, con un grupo alquilo C_{1-3}, en el que los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor, con un grupo hidroxi o alcoxi C_{1-3},

y R_c significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3}, sus isómeros y sus sales.

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

(1) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-[4-(4-fenilacetil-piperazino)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(2) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-

-carboxílico,

(3) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-{4-[4-(4-bromo--fenilacetil)-piperazino]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(4) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-{4-[4-(bencilcarbamoil)-piperazino]-butil}-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(5) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[2-fenil--butiril]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(6) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-[4-(4-clorofenilacetil-piperazino)-butil]-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(7) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(4-fluorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(8) Bencil-amida de ácido 9-(4-{4-[fenilacetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(9) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(3-clorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(10) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[2-oxo-2--fenil-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(11) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(2,4-diclorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(12) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(2,4-difluorofenil)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(13) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(fluoren--9-il)-acetil]-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,

(14) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(2,4-diclorofenil)-acetil]-(S)-2-metil-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico y

(15) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 9-(4-{4-[(2,4-diclorofenil)-acetil]-(R)-2-metil-piperazino}-butil)-9H-fluoreno-9-carboxílico,
así como sus sales.

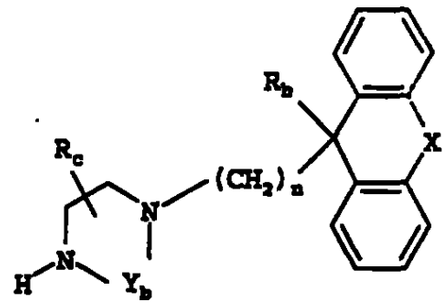
6.- Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 5.

7.- Medicamento, que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal según la reivindicación 6, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

8.- Empleo de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal según la reivindicación 6, para la preparación de un medicamento con un efecto reductor sobre el nivel en plasma de las lipoproteínas aterógenas.

9.- Procedimiento para preparar un medicamento según la reivindicación 7, caracterizado porque, por vía no química, se incorpora un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal según la reivindicación 6, en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

10.- Procedimiento para preparar los compuestos según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque
a. se hace reaccionar un compuesto de fórmula general



, (II)

en la que

R_b, R_c, X, Y_b y n están definidos como en las reivindicaciones 1 a 5, con un compuesto de la fórmula general

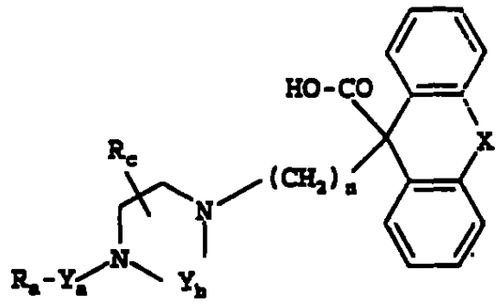
$$R_a - Y_a - Z_1 \quad , \text{(III)}$$

en que

R_a e Y_a están definidos como se menciona al comienzo y

Z_1 significa un grupo hidroxi, un grupo lábil nucleófugo o, también cuando Y_a representa un grupo carbonilo, junto con el átomo de hidrógeno de un grupo NH contiguo del radical R_a, significa otro enlace carbono-nitrógeno,

b. para la preparación de un compuesto de fórmula general I, en la que R_b representa un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo, cicloalcoxi C_{3-7}-carbonilo o fenil-alcoxi C_{1-3}-carbonilo o un grupo R_3NR_4-CO, en el que R_3 y R_4 están definidos como en las reivindicaciones 1 a 5, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



, (IV)

en la que

R_a, R_c, X, Y_a, Y_b y n están definidos como en las reivindicaciones 1 a 5, con un compuesto de la fórmula general

$$H - R_b' \quad , (V)$$

en la que

R_b' significa un grupo alcoxi C_{1-6}, cicloalcoxi C_{3-7} o fenil--alcoxi C_{1-3}, o un grupo R_3NR_4, estando R_3 y R_4 definidos como en las reivindicaciones 1 a 5, o con sus derivados reactivos, y

en caso deseado, un compuesto de la fórmula general I, así obtenido, que contiene un grupo amino o alquilamino, se transforma, mediante acilación, en un correspondiente compuesto de acilo, y/o

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

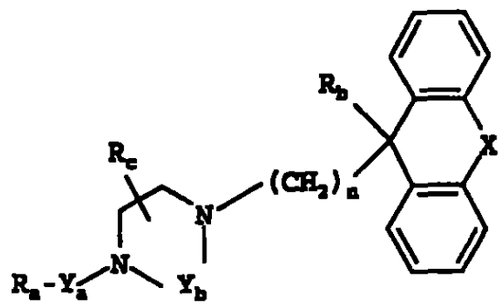
en caso necesario, se separa un radical protector utilizado durante las reacciones para la protección de grupos reactivos y/o

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

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.

Resumen

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



, (I)

en la que

R_a a R_c, Y_a, Y_b, X 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.

139
132

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 73,072
FECHA : NOVIEMBRE 27 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	V.. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2825223	40,929,500.00

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._____

Cob 10903-801-064-5

Boehringer Ingelheim Pharma
COLO: 10903 801 064-5

133

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADM

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] **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:_____.

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

141
134

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	00-97654
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0800
	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

29 MAR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

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