

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. März 2001 (08.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/16094 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 311/15, 317/14, C07D 295/02, 211/14, A61K 31/10, 31/435
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08027
- (22) Internationales Anmeldedatum:
17. August 2000 (17.08.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 41 540.4 1. September 1999 (01.09.1999) DE
100 27 611.3 6. Juni 2000 (06.06.2000) DE
- (71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt (DE).
- (72) Erfinder: KIRSCH, Reinhard; Steintorwall 17, D-38100 Braunschweig (DE). SCHAEFER, Hans-Ludwig; Steingasse 7, D-65239 Hochheim (DE). FALK, Eugen; Völklingerweg 15, D-60529 Frankfurt (DE). HEMMERLE, Horst; Oranienstr. 11a, D-65812 Bad Soden (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

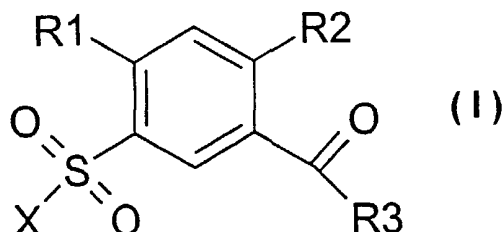
Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SULFONYL CARBOXAMIDE DERIVATIVES, METHOD FOR THEIR PRODUCTION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: SULFONYLCARBOXAMIDDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to sulfonyl carboxamide derivatives, in addition to their physiologically compatible salts and physiologically functional derivatives and to their use in the production of medicaments for preventing and treating hyperlipidemia and arteriosclerotic diseases. The invention relates to compounds of formula (I), wherein the radicals have the given meanings and to their physiologically compatible salts and physiologically functional derivatives. The compounds are suitable for use, e.g. as lipid-lowering substances.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Sulfonylcarboxamidderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate und deren Verwendung zur Herstellung von Medikamenten zur Prävention und Behandlung von Hyperlipidämie sowie arteriosklerotischer Erkrankungen. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebene Bedeutung haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Lipidsenker.



WO 01/16094 A1

Beschreibung

Sulfonylcarboxamidderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

5

Die Erfindung betrifft Sulfonylcarboxamidderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate und deren Verwendung zur Herstellung von Medikamenten zur Prävention und Behandlung von

10 Hyperlipidämie sowie arteriosklerotischer Erkrankungen.

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

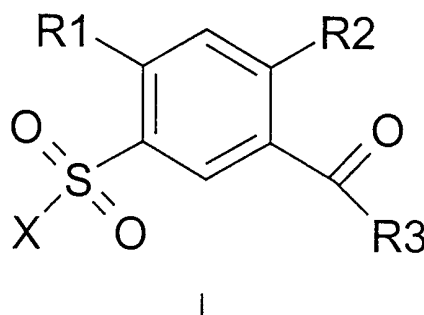
In DE 2145686 wurden bereits 2-Chlor-5-Sulfamylbenzoesäurederivate als

15 Lipidsenker beschrieben.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten. In diesem Zusammenhang bestand die Aufgabe insbesondere auch darin,

20 Verbindungen zu finden, bei denen die hypolipidämische Wirkung gegenüber den 2-Chlor-5-Sulfamylbenzoesäurederivaten aus DE 2145686 erhöht ist.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

- X, R1, R2, R3 unabhängig voneinander NR6R7, (CH₂)-Pyridyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NH₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂;
- (C₁-C₈)-Alkyl, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Piperazin-2-on, Morpholin, Tetrahydropyridin, Tetrahydrochinolin,
- Tetrahydroisochinolin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, -OH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der Phenyl-Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist mit F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, COO(C₃-C₆)Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, CONH(C₃-C₆)Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl;
- R6 und R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, (C₁-C₆)-Alkyl-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl-di-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-Phenyl, CHO, CO-Phenyl,
- (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 1- oder 2-Tetrahydrofuranyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 1-Pyrazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Oxopyridinyl, 2- oder 3-Pyrrolyl, 2- oder 3-Pyridazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 2-(1,3,5-Triazinyl), 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl, 1,2,4-Triazol-3-yl, 1,2,4-Triazol-5-yl, Tetrazol-5-yl, Indol-3-yl, Indol-5-yl

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

10

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

15

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

25

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

30

(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3- oder 5-Isloxazolyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3-

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

X, R3 unabhängig voneinander NR8R9, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin (C₁-C₈)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂;

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

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

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

- R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,
 (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, 2-, 3- oder
 4-Pyridyl, Piperidiny, Pyrrolidiny, 2-, 4- oder 5-Pyrimidiny, 2-, 3- oder
 4-Morpholiny sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann
 mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl,
 COOH, NH₂, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3 sein kann;
- X NR8R9, Piperazin, (C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein
 kann;
- R3 NR10R11, Piperazin;
- R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-
 C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-
 OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder
 Thienyl sein kann;
- R10, R11 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-
 C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-
 OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder
 Thienyl sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

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

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

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

- Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.
 Die Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyreste in den Substituenten X, R1, R2, R3, R6, R7, R8, R10 und R11 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

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

Glykol-, Isäthion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

5

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

10

Bevorzugt sind die Salze Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Maleinsäure und Phosphorsäure.

Besonders bevorzugt sind die Methansulfonate der Verbindungen der Formel I.

15

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

20

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

25

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

30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30

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

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

Beispiel A

Gelatineweichkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro Kapsel:

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

25

Beispiel B

Emulsion, enthaltend 60 mg Wirkstoff pro 5 ml:

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

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

5 Beispiel C

Rektale Arzneiform, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Suppositorium:

	pro Suppositorium
Wirkstoff	40 mg
Suppositoriengrundmasse	ad 2 g

10

Beispiel D

Tabletten, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Tablette:

	pro Tablette
Lactose	600 mg
15 Maisstärke	300 mg
lösliche Stärke	20 mg
Magnesiumstearat	<u>40 mg</u>
	1000 mg

Beispiel E

20 Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro Dragees:

	pro Dragee
Wirkstoff	50 mg
Maisstärke	100 mg
Lactose	60 mg
25 sec. Calciumphosphat	30 mg
lösliche Stärke	5 mg
Magnesiumstearat	10 mg
kolloidale Kieselsäure	<u>5 mg</u>
	260 mg

Beispiel F

Für die Herstellung des Inhalts von Hartgelatinekapselformen eignen sich die folgenden Rezepturen:

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

Beispiel G

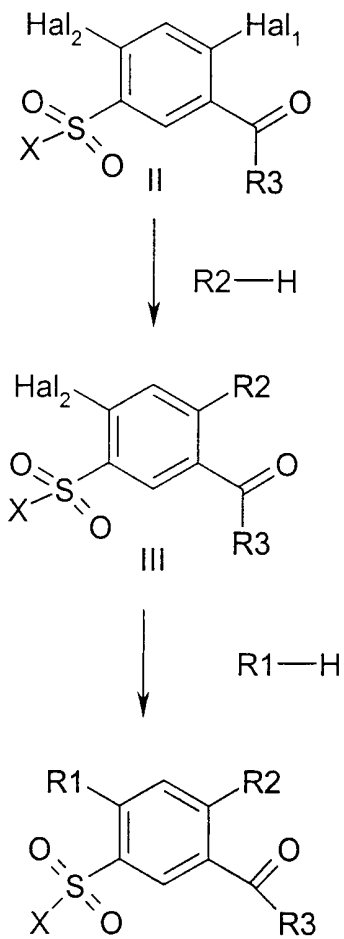
Tropfen können nach folgender Rezeptur hergestellt werden (100 mg Wirkstoff in

15 1 ml = 20 Tropfen):

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

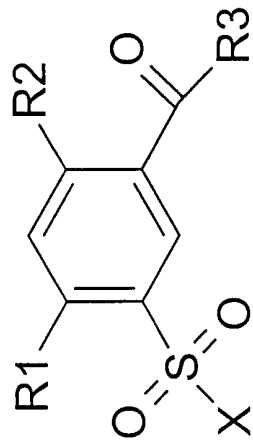
Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man

25 Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß folgendem Reaktionsschema darstellt:



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

Tabelle 1: Beispiele



Formel I

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

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

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

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

69	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	Piperidin-1-yl	CH ₃	C31 H45 N5 O3 S	567,8	568,4
70	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	benzyl	C35 H46 N4 O3 S	602,8	603,4
71	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl -3-OCH ₃	C36 H50 N4 O4 S	634,9	635,4
72	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl	C36 H50 N4 O3 S	618,9	619,4
73	Piperidin-1-yl-4-(p-F-phenyl)	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	benzyl	C36 H47 F N4 O3 S	634,9	635,2
74	Piperidin-1-yl-4-(p-OCH ₃ -phenyl)	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	benzyl	C37 H50 N4 O4 S	646,9	647,2
75	Piperidin-1-yl-4-(p-CH ₃ -phenyl)	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	benzyl	C37 H50 N4 O3 S	630,9	631,2
76	Piperidin-1-yl-4-(p-F-phenyl)	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-pentyl	benzyl	C36 H49 F N4 O3 S	636,9	637,2
77	Piperidin-1-yl-4-(p-OCH ₃ -phenyl)	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-pentyl	benzyl	C37 H52 N4 O4 S	648,9	649,3
78	Piperidin-1-yl-4-(p-CH ₃ -phenyl)	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-pentyl	benzyl	C37 H52 N4 O3 S	632,9	633,3
79	Piperidin-1-yl-4-hydroxy	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	benzyl	C30 H44 N4 O4 S	556,8	557,4
80	Piperidin-1-yl-4- phenoxy	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-pentyl	benzyl	C35 H48 N4 O4 S	620,8	621,4
81	Piperidin-1-yl-4- phenoxy	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	benzyl	C36 H48 N4 O4 S	632,9	633,4
82	Piperidin-1-yl-4- phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	2,4-F ₂ -benzyl	C35 H46 F2 N4 O3 S	640,8	641,4
83	Piperidin-1-yl-4- phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	4-CH ₃ -benzyl	C36 H48 N4 O3 S	616,9	617,4
84	Piperidin-1-yl-4- phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	3-OCH ₃ -benzyl	C36 H48 N4 O4 S	632,9	633,4
85	Piperidin-1-yl-4- phenyl	N(ethyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	3-OCH ₃ -benzyl	C38 H52 N4 O4 S	660,9	661,5
86	Piperidin-1-yl-4- benzyl	N(ethyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	3-OCH ₃ -benzyl	C39 H54 N4 O4 S	675,0	675,5
87	Piperidin-1-yl-4- phenyl	NH-propyl-N-(2-oxo-pyrrolidinyl)	N(ethyl) ₂	benzyl	C36 H46 N4 O4 S	630,9	631,4

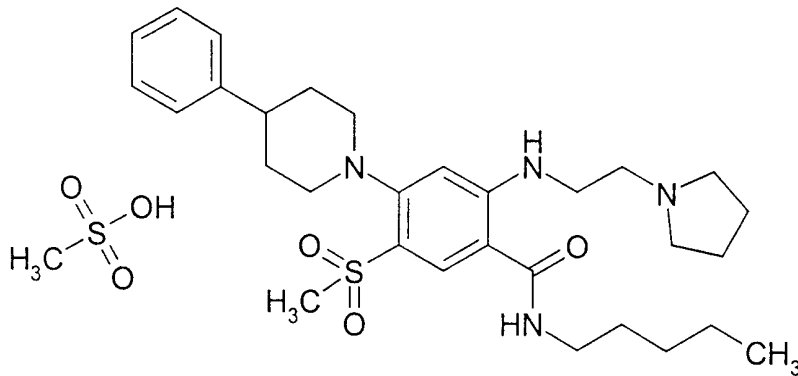
88	Piperidin-1-yl-4- phenyl	NH-(1-methyl-butyl)- N(ethyl) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl	C38 H54 N4 O3 S	646,9	647,5
89	Piperidin-1-yl-4- phenyl	NH-propyl-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	benzyl	C36 H48 N4 O3 S	616,8	617,4
90	Piperidin-1-yl-4- phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH(ethyl)	benzyl	C33 H42 N4 O3 S	574,8	575,3
91	Piperidin-1-yl-4- phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	3-(OCF ₃)-benzyl	C36 H45 F3 N4 O4 S	686,8	687,2
92	Piperidin-1-yl-4- phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	2,4-di-F-benzyl	C35 H44 F2 N4 O3 S	638,8	639,4
93	Piperidin-1-yl-4- phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH ₂	benzyl	C31 H38 N4 O3 S	546,7	547,3
94	Piperidin-1-yl-4- phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-butyl	benzyl	C35 H46 N4 O3 S	602,8	603,3
95	Piperidin-1-yl-4- phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-hexyl	benzyl	C37 H50 N4 O3 S	630,9	631,3
96	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	3,5-(OMe ₂)-benzyl	C37 H54 N4 O5 S	666,2	667,
97	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	butyl	C32 H50 N4 O3 S	570,8	571,3
98	Piperidin-1-yl-4- phenyl	N(ethyl)-ethyl-N- pyrrolidinyl	NH-butyl	benzyl	C37 H50 N4 O3 S	630,9	631,3
99	Piperidin-1-yl-4- phenyl	N(ethyl)-ethyl-N- pyrrolidinyl	NH-hexyl	benzyl	C39 H54 N4 O3 S	658,9	659,4
100	Piperidin-1-yl-4- phenyl	N(ethyl)-ethyl-N- pyrrolidinyl	NH-ethyl	benzyl	C35 H46 N4 O3 S	602,8	603,2
101	Piperidin-1-yl-4- phenyl	N(ethyl)-ethyl-N- pyrrolidinyl	Piperidin-1-yl-4- phenyl	benzyl	C44 H56 N4 O3 S	718	719,3
102	NH-propyl-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	methyl	C28 H42 N4 O3 S	514,7	515,3
103	NH-butyl-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	methyl	C29 H44 N4 O3 S	528,8	529,3
104	NH-1-ethyl-2,2(phenyl) ₂	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	methyl	C33 H44 N4 O3 S	576,8	577,3
105	NH-(p-t-butyl-benzyl)	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	methyl	C30 H46 N4 O3 S	542,8	543,4
106	Piperidin-1-yl-4- phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-ethyl	methyl	C27 H38 N4 O3 S	498,7	499,3

107	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-pentyl-5-hydroxy	benzyl	C36 H50 N4 O4 S	634,9	635,3
108	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(CH ₃)-ethyl-NHCH ₃	NH-pentyl	benzyl	C34 H46 N4 O3 S	590,8	591,3
109	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(CH ₃)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-pentyl	benzyl	C35 H48 N4 O3 S	604,9	605,3
110	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(CH ₃)-ethyl-NHCH ₃	NH-pentyl-5-OH	benzyl	C34 H46 N4 O4 S	606,8	607,3
111	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl-3-OCF ₃	C36 H47 F3 N4 O4 S	688,9	689,2
112	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	-CH ₂ -pyrid-3-yl	C34 H47 N5 O3 S	605,8	606,3
113	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl-4-CF ₃	C36 H47 F3 N4 O3 S	672,9	673,3
114	NH-butyl-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidiny	NH-ethyl	methyl	C26 H38 N4 O3 S	486,7	487,3
115	Piperidin-1-yl-4- benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidiny	NH-ethyl	methyl	C28 H40 N4 O3 S	512,7	513,3
116	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl-4-cyano	C36 H47 N5 O3 S	629,9	630,3
117	NH-1-ethyl-2,2(phenyl) ₂	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl-4-CF ₃	C39 H47 F3 N4 O3 S	708,9	709,0
118	NH-butyl-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl-4-cyano	C35 H47 N5 O3 S	617,9	618,3
119	NH-butyl-phenyl	N(methyl)-ethyl-N-pyrrolidiny	NH-pentyl	methyl	C30 H46 N4 O3 S	542,8	543,3
120	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(methyl)-ethyl-NH-ethyl	NH-pentyl	benzyl	C35 H48 N4 O3 S	604,9	605,3
121	1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl	N(methyl)-ethyl-N-pyrrolidiny	NH-pentyl	methyl	C29 H42 N4 O3 S	526,7	527,3
122	1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl	NH-ethyl-N-pyrrolidiny	N(ethyl) ₂	benzyl-3-OCH ₃	C34 H44 N4 O4 S	604,8	605,3
123	Piperidin-1-yl-4-benzyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl-4-CH ₃	C37 H52 N4 O3 S	632,9	633,4
124	1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl-4-CH ₃	C34 H46 N4 O3 S	590,8	591,5
125	1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl	NH-ethyl-N-pyrrolidiny	NH-propyl-OCH ₃	methyl	C27 H38 N4 O4 S	514,7	515,3

126	1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-yl	N(ethyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	benzyl-3-OCH ₃	C36 H48 N4 O4 S	632,9	633,6
127	NH-1-ethyl-2,2(phenyl) ₂	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	methyl	C32 H42 N4 O4 S	578,8	579,3
128	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-butyl	benzyl-4-CH ₃	C36 H48 N4 O3 S	616,9	617,6
129	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(butyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	methyl	C34 H52 N4 O3 S	596,9	597,3
130	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(butyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	methyl	C33 H50 N4 O3 S	582,9	583,2
131	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-propyl-N-pyrrolidinyl	N(butyl) ₂	methyl	C34 H52 N4 O3 S	596,9	597,2
132	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(butyl) ₂	methyl	C35 H54 N4 O3 S	610,9	611,2
133	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-piperidinyl	NH(pentyl)	methyl	C31 H46 N4 O3 S	554,8	555,3
134	Piperidin-1-yl-4-phenyl-4-NH ₂	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	methyl	C30 H45 N5 O3 S	555,8	556,3
135	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-butyl	benzyl-3,5(OCH ₃) ₂	C37 H50 N4 O5 S	662,9	663,6
136	Piperidin-1-yl-4-(4-NH ₂ -phenyl)	N(butyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	methyl	C33 H51 N5 O3 S	597,9	598,5
137	Piperidin-1-yl-4-(4-NH ₂ -phenyl)	N(ethyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-butyl	methyl	C31 H47 N5 O3 S	569,8	570,4
138	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-hexyl	methyl	C31 H46 N4 O3 S	554,8	555,4
139	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	benzyl-3-NH ₂	C36 H49 N5 O3 S	631,9	632,4
140	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-pentyl-NH ₂	benzyl	C36 H51 N5 O3 S	633,9	634,4

Beispiel 141: Methansulfonat von Beispiel 54

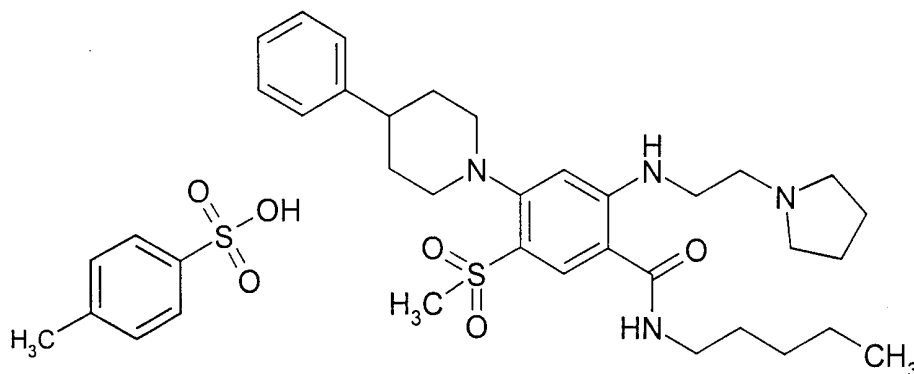
2-[NH-ethyl-N-pyrrolidiny]-NH-penthyl-5-methylsulfonyl-4-(4-phenyl-piperidin-1-yl)benzamid



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

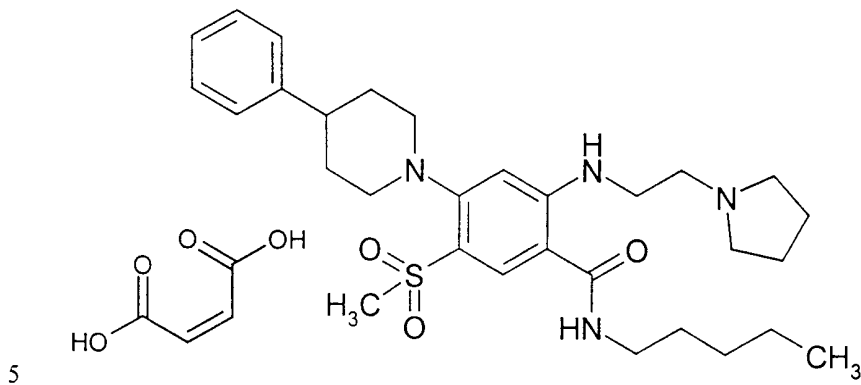
Beispiel 142: Toluolsulfonat von Beispiel 54

- 2-[NH-ethyl-N-pyrrolidiny]-NH-penthyl-5-methylsulfonyl-4-(4-phenyl-piperidin-1-yl)benzamid
- 15



Beispiel 143: Maleinat von Beispiel 54

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



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

10

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

15

20

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

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

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

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

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

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

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

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

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

Cholesterinsenkenden Wirkung von LDL-Rezeptorinduktoren bei hyperlipämischen Hamstern

5

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

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

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

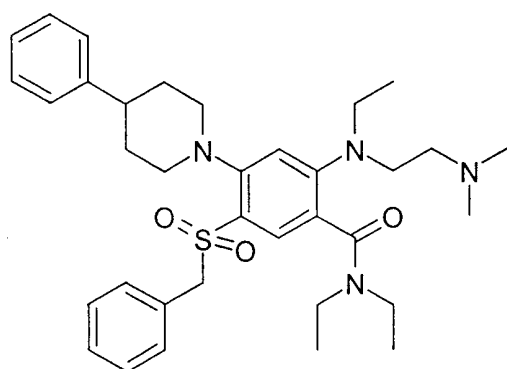
Tabelle 3:

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

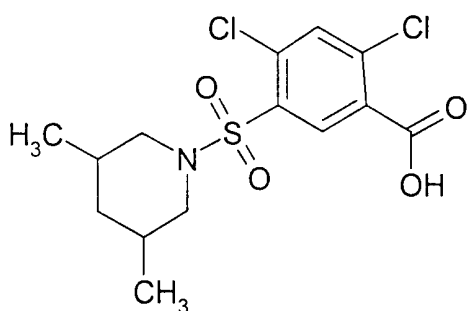
- 5 Aus der deutlichen Senkung von Total-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceriden ist die gute lipidsenkende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen abzulesen.

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

- 10 Verbindung aus Beispiel 42 durchgeführt.



Beispiel 42



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

Luziferase Assay:

LDL-Rezeptor Induktion in % gegenüber der Kontrolle

10

Substanz	4µM	1.5 µM	0.15 µM	0.05 µM
Beispiel 42	278	250	219	204
2,4-Dichlor-5-(3,5-dimethyl-piperidinosulfamoyl)-benzoesäure	100	90	90	94

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

- 15 sulfamoyl)-benzoesäure.

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

Ausführungsbeispiel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1,26 g (1,2 Äquivalente) NaOH-Plätzchen werden in 40 ml Wasser gelöst und mit
15 11 g (26,3 mmol) 4-Chlor-2-fluor-5-phenylmethansulfonyl-benzoesäurebenzylester, gelöst in 40 ml Tetrahydrofuran, versetzt. Die Reaktionslösung wird unter Rühren 3 Stunden bei 20 °C belassen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3,5 g (7,3 mmol) 4-Chloro-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-N,N-diethyl-5-phenylmethansulfonylbenzamid aus Versuchsbeschreibung 6. werden mit 5.9 g 4-Phenylpiperidin (5 Äquivalente), hergestellt mittels Hydrierung von käuflichem 4-
25 Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin, vermischt und 5 Stunden bei 150 °C gerührt. Anschließend wird in 150 ml Dichlormethan gelöst und mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung sowie Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung des Rohproduktes wird
30 unter Verwendung von Ethylacetat/Methanol, Mischungsverhältnis 2:1, an

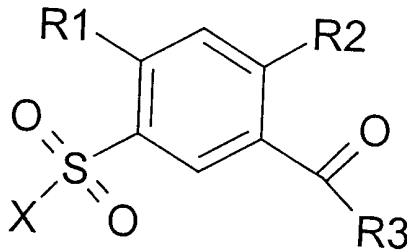
Kieselgel (40 -63 μ Korngröße, Fa. Merck Darmstadt) als stationärer Phase chromatographiert.

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

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

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



5

worin bedeuten

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

15

(C₁-C₈)-Alkyl, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Piperazin-2-on,
 Morpholin, Tetrahydropyridin, Tetrahydrochinolin,
 Tetrahydroisochinolin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können
 mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, -OH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH,
 O-Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der
 20 Phenyl-Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist
 mit F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl,
 SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl,
 COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, COO(C₃-C₆)Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-
 C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, CONH(C₃-C₆)Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-
 25 (C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl;

25

R6 und R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-
 Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-

Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl-O-Phenyl, CHO, CO-Phenyl,

(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl,
 5 1- oder 2-Naphthyl, 1- oder 2-Tetrahydrofuranlyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl,
 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-
 Oxazolyl, 1-Pyrazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl,
 Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Oxopyridinyl, 2- oder 3-Pyrrolyl, 2- oder 3-
 Pyridazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 2-(1,3,5-Triazinyl),
 10 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl,
 1,2,4-Triazol-3-yl, 1,2,4-Triazol-5-yl, Tetrazol-5-yl, Indol-3-yl, Indol-5-yl
 oder N-Methyl-imidazol-2-, 4- oder -5-yl sein kann und Ar bis zu
 zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-
 Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-
 15 Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, COO(C₃-
 C₆)Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂,
 CONH(C₃-C₆)Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl,
 Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-
 piperazin-1-yl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-
 20 (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch I, dadurch gekennzeichnet,
 25 daß darin bedeuten

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

CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl;

- 5 R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,
 10 (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3- oder 5-Isoxazolyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl oder Indol-3-yl, Indol-5-yl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, COO(C₃-C₆)Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, NH₂, NH-CO-Phenyl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann;
- 15
- 20 X, R3 unabhängig voneinander NR8R9, Pyrrolodin, Piperidin, Morpholin (C₁-C₈)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂;
- 25
- R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann und Ar bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH-CO-Phenyl,
- 30

$(\text{CH}_2)_n$ -Phenyl, O- $(\text{CH}_2)_n$ -Phenyl, S- $(\text{CH}_2)_n$ -Phenyl, SO₂- $(\text{CH}_2)_n$ -Phenyl, wobei n = 0-2, substituiert sein kann,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5

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

- R1, R2 unabhängig voneinander NR6R7, Piperidin, Piperazin,
10 Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl;
- R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-
15 Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,
(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, COOH, NH₂, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3 sein kann;
20
- X NR8R9, Piperazin, (C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann;
- R3 NR10R11, Piperazin;
25
- R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann;
30
- R10, R11 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-

OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5

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

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

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

20

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

R3 NR10R11, Piperazin;

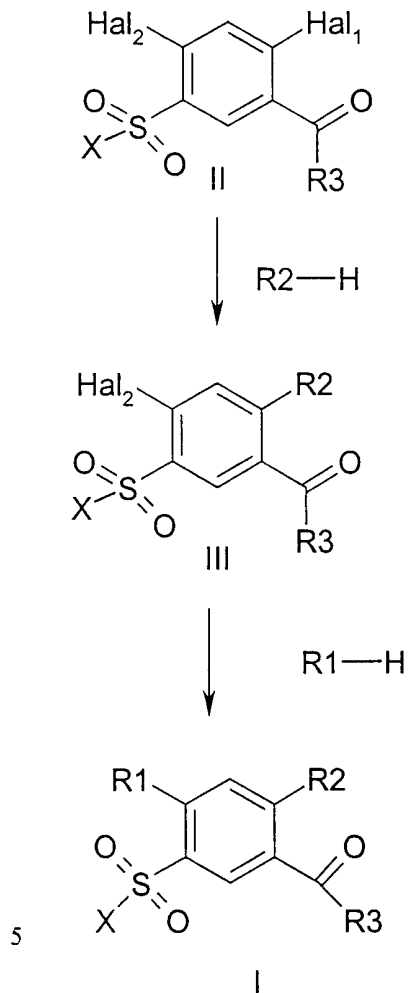
25 R10, R11 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0 – 6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann;

30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und einen oder mehrere Lipidsenker.
- 5 7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung der Hyperlipidämie.
8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur
10 Anwendung als Medikament zur Behandlung der Arteriosklerose.
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger
15 vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.
10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der
20 Hyperlipidämie.
11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der Arteriosklerose.

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



5

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

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/08027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C311/15 C07C317/14 C07D295/02 C07D211/14 A61K31/10
A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 25 17 183 A (HOECHST AG) 28 October 1976 (1976-10-28) examples 3,27,28	1-9, 12
A	DE 21 45 686 A (PFIZER) 20 April 1972 (1972-04-20) cited in the application the whole document	1-12

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 October 2000

Date of mailing of the international search report

02/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goetz, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No PCT/EP 00/08027

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2517183 A	28-10-1976	BE 840911 A	20-10-1976
		DK 173476 A	19-10-1976
		FR 2307536 A	12-11-1976
		JP 51131886 A	16-11-1976
		LU 74788 A	07-02-1977
		NL 7603905 A	20-10-1976
DE 2145686 A	20-04-1972	AT 323187 B	25-06-1975
		AT 329072 B	26-04-1976
		AT 1025773 A	15-07-1975
		AU 468590 B	15-01-1976
		AU 3308471 A	08-03-1973
		BE 772381 A	09-03-1972
		CA 983489 A	10-02-1976
		CH 569706 A	28-11-1975
		CH 552575 A	15-08-1974
		ES 394830 A	01-12-1974
		ES 421977 A	01-05-1976
		FR 2106514 A	05-05-1972
		GB 1353357 A	15-05-1974
		JP 55012422 B	02-04-1980
		KE 2573 A	31-10-1975
		MY 25375 A	31-12-1975
		NL 7112598 A, B,	16-03-1972
		SE 401673 B	22-05-1978
		US 4138399 A	06-02-1979
		ZA 7105851 A	31-05-1972

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen
PCT/EP 00/08027

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07C311/15 C07C317/14 C07D295/02 C07D211/14 A61K31/10 A61K31/435		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07C C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 25 17 183 A (HOECHST AG) 28. Oktober 1976 (1976-10-28) Beispiele 3,27,28 -----	1-9,12
A	DE 21 45 686 A (PFIZER) 20. April 1972 (1972-04-20) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-12
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
17. Oktober 2000		02/11/2000
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Goetz, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/08027

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2517183 A	28-10-1976	BE 840911 A	20-10-1976
		DK 173476 A	19-10-1976
		FR 2307536 A	12-11-1976
		JP 51131886 A	16-11-1976
		LU 74788 A	07-02-1977
		NL 7603905 A	20-10-1976
DE 2145686 A	20-04-1972	AT 323187 B	25-06-1975
		AT 329072 B	26-04-1976
		AT 1025773 A	15-07-1975
		AU 468590 B	15-01-1976
		AU 3308471 A	08-03-1973
		BE 772381 A	09-03-1972
		CA 983489 A	10-02-1976
		CH 569706 A	28-11-1975
		CH 552575 A	15-08-1974
		ES 394830 A	01-12-1974
		ES 421977 A	01-05-1976
		FR 2106514 A	05-05-1972
		GB 1353357 A	15-05-1974
		JP 55012422 B	02-04-1980
		KE 2573 A	31-10-1975
		MY 25375 A	31-12-1975
		NL 7112598 A, B,	16-03-1972
		SE 401673 B	22-05-1978
		US 4138399 A	06-02-1979
		ZA 7105851 A	31-05-1972