

67



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

FCT

04-83779

21 EXPEDIENTE No

54 TITULO "3-fenil-5-alcov-1,3,4-oxadiazol-2-onas
sustituidas, su producción y su uso en medica-
mentos"

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 271/113 // A61K31/4245

71 SOLICITANTE Aventis Rhorma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74 APODERADO Gustavo Hollmann Prestepo

22 BOGOTA, D C, 26 de agosto de 2004

202099

(SS)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REGISTRO Y COMERCIO

Reducción: 04/13/79 (223662)

Folios: 79

Fecha (BPA): 2004-07-26 17:19:17

Tramite: 1 B11 PCT-PATENT 179 FASE BPA 411 PRESENTING
Dependencia: 2003 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: AYENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH

Dirección: Bruningstrasse 50,
65929 Frankfurt, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono

Fax

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

Dirección: Cra 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163878

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual

Número 2.878.023 TP 5903

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: SCHOENAFINGER Karl

Dirección: Holunderweg 8,

Nacionalidad o Domicilio: 63755 Alzenau, Alemania

⑤ PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/01484 Fecha: Febrero 14 de 2003

Publicación Internacional No. WO 03/072555 A1 Fecha: Septiembre 4 de 2003

Título (54) "3-FENIL-5-ALCOXI-1,3,4-OXADIAZOL-2-ONAS SUSTITUIDAS, SU PRODUCCION Y SU USO EN MEDICAMENTOS".

Clasificación Internacional (51) C07D 271/113 // A61K31/4245

⑥ PRIORIDAD

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

(32) Fecha

Febrero 28, 2002

(31) Número de Solicitud

102 08 987.6

⑦

Comprobante de pago No.

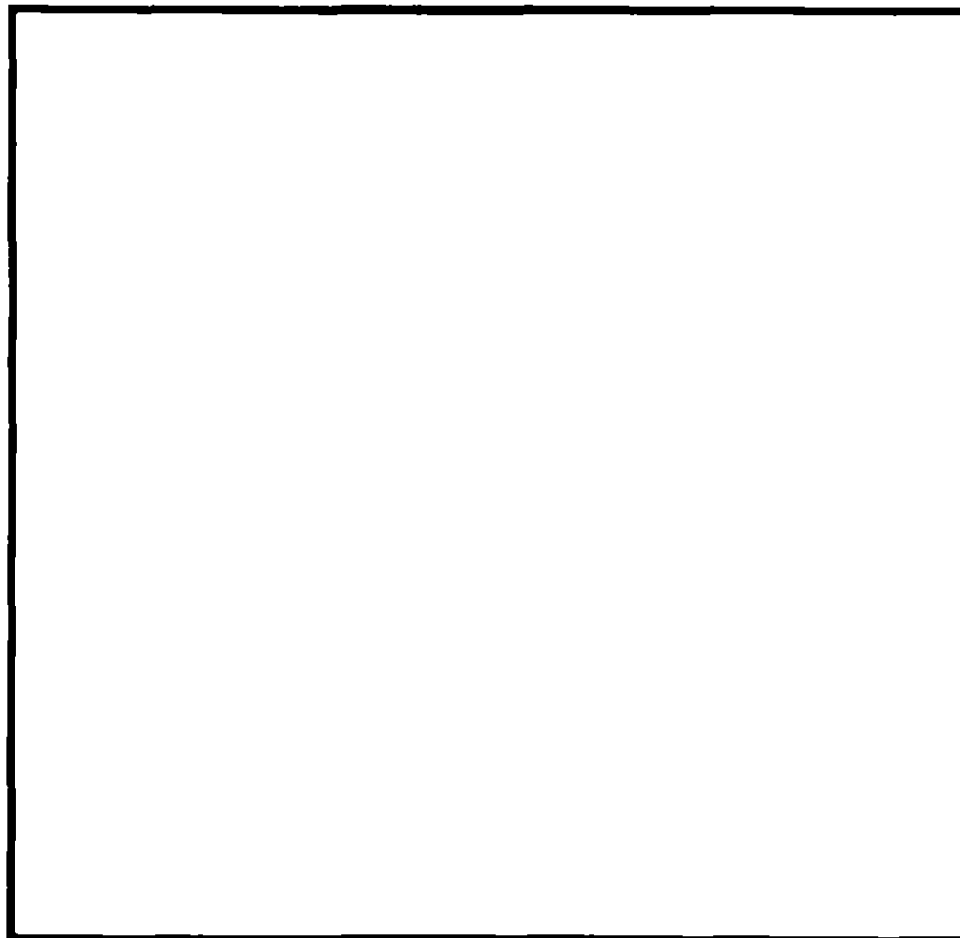
Fecha

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA


C.C. 878.023 Bogotá T.P. 1903

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
PETRY Stefan	Johannesallee 12,	65929 Frankfurt, Alemania
MUELLER Guenter	Im Handell 1b	65843 Sulzbach, Alemania
BALER Armin	Obere Borngasse 2c	65843 Sulzbach, Alemania
HEUER Hubert Otto	Am Sportfeld 74,	55270 Schwabenheim Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud

Formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud PCT internacional

Formulario PCT/IB/304 notificación relativa a la presentación o transmisión del documento de prioridad

7146 7 4 96 (1)

HOLLMANN RESTREP
ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS
FOR PATENTS TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

constituted in

D-65926 Frankfurt am Main
Germany

Company's
Domestic

hereby appoints

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

constituted in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers, to
in apply to the administrative, judicial and police authorities
of the Republic of Colombia, in any business or appeal,
for obtaining letters patent, industrial designs and models,
trademark registrations, registration of commercial names as
well as their assignments, extensions, renewals and changes
of name; 2) to prepare, apply for obtain, execute and register
contracts, licenses, authorizations and registrations of
any kind; 3) intervene as plaintiff or defendant, in
any instance or appeal, before any judge, court, tribunal,
corporation, public office or authority in any judicial,
administrative or police action, such as actions dealing
with commercial names, oppositions against trademark
registrations, validity and nullity actions, recovery actions,
actions arising from obtaining and exploitation of
licenses; actions dealing with unfair competition criminal
actions; actions claiming indemnity for damages, claims or
reparations on patent applications, industrial designs and
models; the performance of precautionary measures, and
in any other similar actions measures or appeals related
to industrial property matters.

By this effect, I (we) hereby authorize him (them) to
file applications, make descriptions, amendments, protests,
declarations, oppositions, nullifications, appeals and claims;
to pay taxes, quotas and fees as provided by law; to
waive or abandon granted rights or rights in process of
being granted, to receive all kind of documents and
securities to issue the respective releases and, in general,
to take, before said authorities, pertinent steps to the
above mentioned purposes and take all measures he (they)
may deem convenient to protect my (our) interests with
all other necessary legal securities, and I (we) hereby
declare as good and valid whatever the Attorneys should
do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm
on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of
receiving decisions, transacting, compromising, substituting
and revoking substitutions, taking objections and appointing
judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt am Main

On the 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi)
- Notary -

Signature(s)
Firm(s)

Telesignatory

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

Representante a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

Constituido en Bogotá, República de Colombia, en
la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308

apoderado verdadero y legal con poder especial amplio
y suficiente 1) Para recaudar de las oficinas y autoridades
administrativas, administrativas judiciales y de policía, en
cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de
invención, de dibujos y modelos industriales, registro de
marcas, depósito de nombres comerciales y marcas, así
como sus traslados, prórrogas, renovaciones y cambios de
nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar,
ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y
registros de cualquier clase; 3) intervenir como demandante
o como demandado en cualquier instancia y recurso
y ante cualquier juez, entidad corporativa, funcionario
público o autoridad en acciones judiciales, administrativas
y de policía, tales como acciones derivadas del nombre
comercial, oposición al registro de marcas, acciones de
falsedad y nulidad, acciones reivindicatorias, acciones derivadas
de la obtención o explotación de licencias, acciones de
competencia desleal, demandas penales y civiles, acciones de
indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a
los datos de patentes, modelos y dibujos industriales; en el
ejercicio de acciones cautelares y en otras acciones, medidas
e recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, yo (nos) faculto (amos) para que el (ellos)
formular descripciones, modificaciones, protestas, declaraciones,
oposiciones, nulificaciones, apelaciones y reclamos; para
pagar impuestos, cuotas y tasas como lo exige la ley; para
renunciar o abandonar derechos o derechos en proceso de
ser concedidos, para recibir todo tipo de documentos y
seguros para expedir las respectivas liberaciones y, en general,
para tomar, ante dichas autoridades, los pasos necesarios
para el cumplimiento de los fines antes mencionados y
las medidas que crea necesarias para la defensa de mis
(nuestros) intereses en el presente asunto, y por este documento
declaro como buena y válida toda actuación que el (ellos)
hicieren en mi beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar
en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de
recibir resoluciones, transigir, comprometer, substituir y
revocar substituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados
judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

CONSULAR CERTIFICATION

CERTIFICACION

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

Dr. Markus Jacob
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) a (the) (the) signature(s) as present all (the) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company of

of Avenue Pharmaz Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power and that said company exists and is organized in D-65626 Frankfurt am Main Fed. Rep. of Germany in accordance with the laws of

Fed. Rep. of Germany

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

Signed in
Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

CERTIFICACION

El undersigned Consul certifies that the preceding signature(s) reading:

is (are) a (the) (the) signature(s) as present all (the) the position of

de

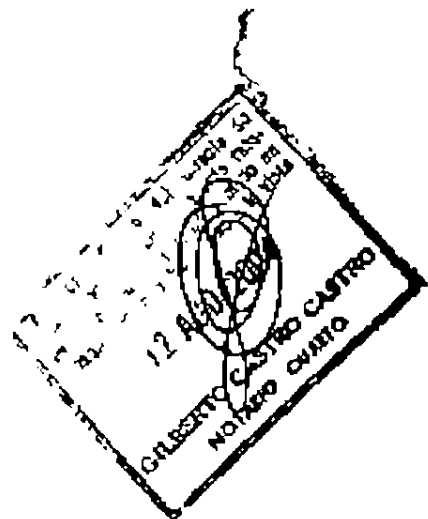
que (ellos) facultad para otorgar este poder y que dicha empresa existe y está organizada en

conforme a las leyes de

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

Firmado en

el día de



It is officially certified
heraby that

Die umstehenden heute vor
mir anerkannter Unterschriften
von der

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

personally known to me -
have signed this document

- persönlich bekannt -
werden hiermit beglaubigt

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

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

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

und der zu 2 Genannte
auf Grund der vorliegenden
Handlungsvollmacht vom
Juni 1997 handlungsbefught
und zugleich mit einem
anderen Zeichnungsbe-
rechtigten der Firma zur Ver-
tretung dieser Firma berech-
tigt ist

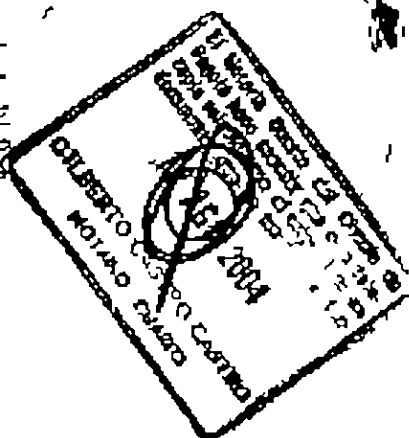
Frankfurt am Main den 11. Februar 2000


Notary Public
N O T A R

Kostenberechnung
Geschäftswert DM 10 000 --
Gebühr §§ 141 32 45 KofStG
Gebühr § 150 KofStG
15% Mehrwertsteuer

DM 20 --
DM 20 --
DM 6 40
DM 46 40
=====

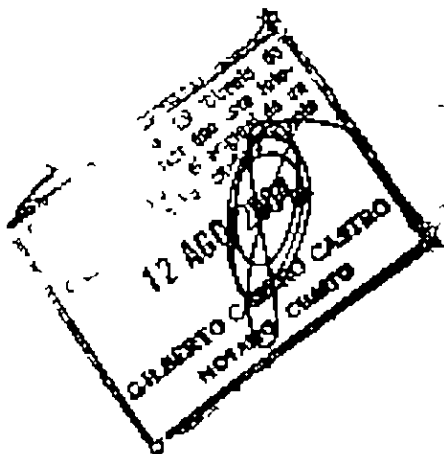

N O T A R

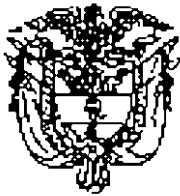


11. \(\frac{1}{2}\) Stunde



Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Forstemberger Str 223, 60325 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-0656660 Fax: 49-69-0962080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

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

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

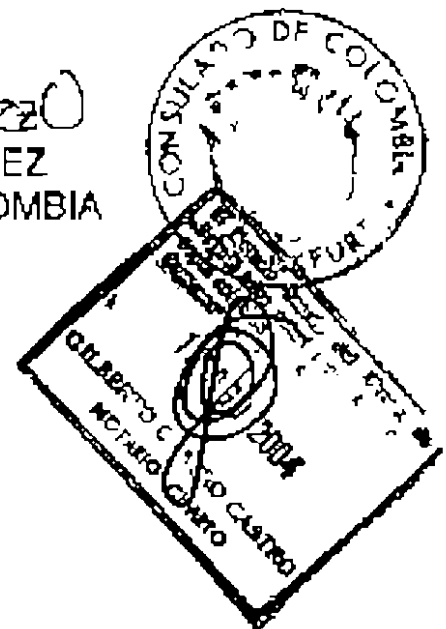
Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país

Frankfurt am Main Marzo 10 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE CONSUL DE COLOMBIA

Derechos cancelados.
Impuesto de Timbrar
Fondo Rubricado

US\$ 7.00
US\$ 100.00



~~MINISTERIO DELA CIENCIA~~

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

11-22-71

2024 MAR 21 - APR 30

07 DEC 73

514127-1

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

Registro Notarial No 10 para el año 2000

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

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

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente

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

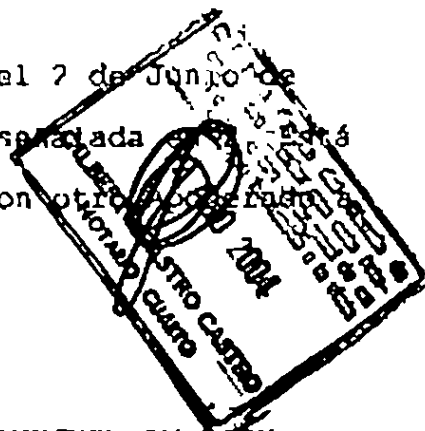
y que, de conformidad con el poder fechado el 7 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

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



Nota de gastos

Valor del negocio = DM 10 000,--

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

DR LANS CHRISTOPH BEIL NOTARIO (firma)

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

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

Frankfurt am Main, 17 2 2000

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



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

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 8438 Minjusticia

RECEIVED
JAN 23 1964
FBI - NEW YORK

Handwritten: 1/23/64

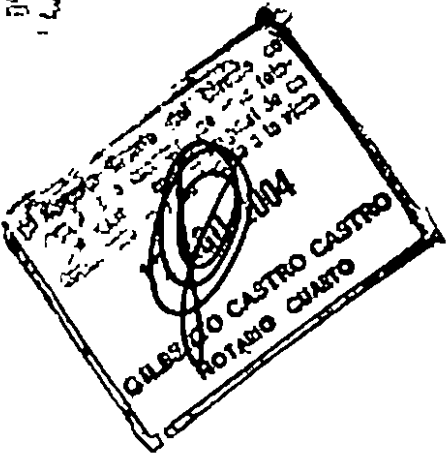
RECEIVED
JAN 23 1964
FBI - NEW YORK

RECEIVED
JAN 23 1964
FBI - NEW YORK

Handwritten: 1/23/64

Handwritten: 1/23/64

RECEIVED
JAN 23 1964
FBI - NEW YORK



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



INTERNATIONAL BUREAU OF
INTELLECTUAL PROPERTY
CHÂTELAIN 15
1202 GENEVE 19
SUISSE

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4 September 2003 (04.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/072555 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷ C07D 271/113
A61K 31/4245 A61P 1/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/1494

(22) Internationales Anmeldedatum
14 Februar 2003 (14.02.2003)

(25) Erfindungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 08 987,6 28 Februar 2002 (28.02.2002) DE

(51) Bestimmungskategorie (national): AH, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, GR, 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, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(54) Bestimmungskategorie (regional): ARIPO-Patent (AU, GM, KE, LS, MW, SZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BU, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

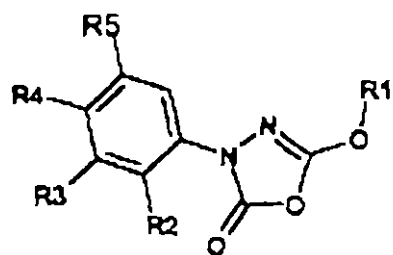
(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE) Brünngasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

(72) Erfinder: SCHOFENFINGER, Karl; Holanderweg 8, 63755 Alzenau (DE); PETRY Stefan; Johannesallee 12, 65929 Frankfurt (DE); MÜLLER, Günter; Im Haindell 1b, 65843 Sulzbach a. Ts. (DE); RAUER, Armin; Obere Hauptgasse 3c, 65843 Sulzbach (DE); HEIER, Hubert; Otto; Am Springfield 74, 55270 Schwalbheim (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchebericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen
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: SUBSTITUTED 3-PHENYL-5-ALKOXY 1,3,4-OXADIAZOL-2-ONES, THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR USE IN MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 3-PHENYL-5-ALKOXY 1,3,4-OXADIAZOL-2-ONE SOWIE IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG IN ARZNEISTOFFEN



(8)

(57) Abstract: The invention relates to substituted 3-phenyl 5-alkoxy 1,3,4-oxadiazol-2-ones, of general formula (I), wherein R represents C₁-C₂₂ alkyl, C₂-C₄ alkyl that is substituted by C₁-C₂₂ alkoxy, C₄-C₁₀ aryl, C₆-C₁₀ aryloxy or C₆-C₁₂ alkoxy-C₂-C₄ alkoxy and represents C₁-C₂₂ alkoxyl, 3,4-dichloro-3-yl or substituted phenyl; R², R³, R⁴ and R⁵ represent hydrogen, halogen, nitro, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or C₁-C₂₂ aryl, C₄-C₁₀ aryloxy, C₆-C₁₀ aryloxy, C₄-C₁₀ aryl, C₂-C₄ cycloalkyl or C₁-C₄ cycloalkoxy, whereby all of these can be substituted. The invention also relates to methods for producing these compounds. The compounds of formula (I) have an inhibiting effect on the pancreatic lipase and can be used as active substances for treating obesity.

(57) Zusammenfassung: Es werden substituierte 3-Phenyl-5-alkoxy 1,3,4-oxadiazol-2-one der allgemeinen Formel (I) beschrieben, worin R C₁-C₂₂-Alkyl durch C₄-C₁₀-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryl, C₆-C₁₀-Aryloxy oder C₆-C₁₂-Alkoxy-C₂-C₄-Alkoxy substituiertes C₄-C₁₀-Alkyl, C₂-C₄-Alkoxy, 3,4-Dichloro-3-yl oder substituiertes Phenyl, R², R³, R⁴ und R⁵ Wasserstoff, Halogen, Nitro, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder C₁-C₂₂-Aryl, C₄-C₁₀-Aryloxy, C₆-C₁₀-Aryloxy, C₄-C₁₀-Aryl, C₂-C₄-Cycloalkyl oder C₁-C₄-Cycloalkoxy, die substituiert sein können, beschrieben sowie deren Herstellungsverfahren. Die Verbindungen der Formel (I) haben eine hemmende Wirkung auf die pankreatische Lipase und können als Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas eingesetzt werden.

WO 03/072555 A1

SUBSTITUIERTE 3-PHENYL-5-ALKOXY-1,3,4-OXADIAZOL-2-ONE SOWIE IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG IN ARZNEISTOFFEN

Substituierte 3-Phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxadiazol-2-one ihre Herstellung und Verwendung in Arzneistoffen

5

Die Erfindung betrifft substituierte 3-Phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxadiazol-2-one die eine hemmende Wirkung an der pankreatischen Lipase PL zeigen

Bestimmte 5-Alkoxy-1,3,4-oxadiazol-2-one mit einem ortho-substituierten Phenylring als Substituenten oder mit ankondensierten fünf- oder sechsgliedrigen Ringen besitzen anthelmintische (DE-A 26 04 110) und insektizide Wirkung (DE-A 26 03 877 EP-B 0 048 040 EP-B 0 067 471)

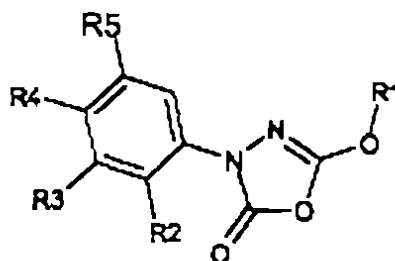
Bestimmte 5-Phenoxy-1,3,4-oxadiazol-2-one mit einem ortho-substituierten Phenylring als Substituenten zeigen endoparasitizide Wirkung (EP-A 0 419 918)

Substituierte 3-Phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxadiazol-2-one mit einer hemmenden Wirkung an der hormonsensitiven Lipase sind aus WO 01/17881 (HMR 1999/L 052) und WO 01/86531 (AVE-D 2000/A 015K) bekannt.

20

Ziel der Erfindung war es nun Verbindungen zu finden, die eine hemmende Wirkung an der pankreatischen Lipase, PL zeigen

Dies wurde erreicht mit den substituierten 3-Phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxadiazol-2-onen der allgemeinen Formel 1



worin bedeuten

- R^1 C_7-C_{22} -Alkyl, durch C_4-C_{22} -Alkoxy C_6-C_{10} -Aryl, C_6-C_{10} -Aryloxy oder C_4-C_{12} -Alkoxy- C_2-C_4 -Alkoxy substituiertes C_2-C_4 -Alkyl, wobei Aryl ein durch Halogen, C_1-C_4 -Alkyl C_1-C_4 -Alkyloxy Nitro oder CF_3 ein- oder mehrfach substituierter Phenyl- oder Naphthylrest sein kann C_7-C_{20} -Alkenyl 3β -Cholestan-3-yl, durch C_6-C_{12} -Alkyl oder durch Phenoxy substituiertes Phenyl,
- 5 R^2 , R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff Halogen, Nitro C_1-C_4 -Alkyl C_1-C_6 -Alkyloxy Trifluormethyl, Trifluormethoxy, oder C_6-C_{10} -Aryl- C_1-C_4 -alkyloxy, C_6-C_{10} -Aryloxy, C_6-C_{10} -Aryl C_3-C_8 -Cycloalkyl oder
- 10 $O-C_3-C_8$ -Cycloalkyl die durch Halogen, Trifluormethyl C_1-C_4 -Alkyloxy oder C_1-C_4 -Alkyl einfach doppelt oder dreifach substituiert sein können,

sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze und Säureadditionssalze

- 15 Die erwähnten Arylreste können gegebenenfalls mit C_1-C_6 -Alkyl C_1-C_6 -Alkyloxy Halogen, Trifluormethyl ein- oder mehrfach substituiert sein Die erwähnten Cycloalkylreste können gegebenenfalls mit C_1-C_4 -Alkyl C_6-C_{10} -Aryl ein- oder mehrfach substituiert sein und die erwähnten Alkylreste können durch Hydroxy, Di- C_1-C_4 -alkylamino und Fluor substituiert sein Halogen steht für Fluor Chlor Brom bevorzugt
- 20 für Fluor und Chlor Alkyl Alkenyl Alkoxy usw können verzweigt oder unverzweigt sein

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel 1, worin R^1 C_7-C_{22} -Alkyl, C_7-C_{20} -Alkenyl 3β -Cholestan-3-yl oder durch C_6-C_{12} -Alkyl oder durch Phenoxy substituiertes Phenyl

25 bedeutet.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel 1 worin bedeuten

- R^2 Wasserstoff, Halogen C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_6 -Alkyloxy und/oder
- 30 R^3 Wasserstoff C_1-C_4 -Alkyl Trifluormethoxy C_6-C_{10} -Aryl- C_1-C_4 -alkyloxy das gegebenenfalls im Arylteil durch Halogen substituiert sein kann und/oder

R¹ Wasserstoff Trifluormethoxy oder Chlorphenoxy,
und/oder
R⁵ Wasserstoff

5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel 1, worin R¹ C₈-C₁₈-Alkyl bedeutet.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel 1, worin bedeuten

R¹ C₈-C₁₈-Alkyl
R² Wasserstoff

10 R³ Wasserstoff oder Trifluormethoxy
R⁴ Wasserstoff Trifluormethoxy oder 4-Chlor-phenoxy und
R⁵ Wasserstoff

Ganz besonders bevorzugt sind ferner die in den Beispielen 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 16

15 genannten Verbindungen der Formel 1

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel 1 besitzen eine
hemmende Wirkung an der pankreatischen Lipase PL

20 Die Erfindung bezieht sich die Verbindungen der Formel 1 in Form ihrer Racemate,
racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und
Mischungen davon

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit

25 gegenüber den Ausgangs- bzw. Basilverbindungen besonders geeignet für
medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches
Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche
Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel 1 sind Salze anorganischer Säuren,
wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfam- und
30 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 Tri-

fluoressigsäure Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz und das Weinsäuresalz, verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze)

6

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

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

15 hiervon zu bilden

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung ist die Verwendung von Prodrugs der Verbindungen der Formel 1 Solche Prodrugs können in vivo zu einer Verbindung der Formel 1 metabolisiert werden Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

20

Die Verbindungen der Formel 1 können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen Alle polymorphen Formen der Verbindungen der Formel 1 gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung

25

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel 1" auf Verbindung(en) der Formel 1 wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben

30 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel 1 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 (typischerweise von 3 mg bis 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 10 mg/kg liegen, die

5 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 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

10 Einzeldosisformulierungen wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln können beispielsweise von 10 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 500 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des Salzes der Verbindung der Formel 1. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen

15 gemäß Formel 1 selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der 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

20 Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel 1. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der

25 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 orale

30 rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und

Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel 1 abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind saure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente

5 Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die orale Verabreichung können in
 10 separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel 1 enthalten, als Pulver oder Granulat; 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,
 15 nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus 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
 20 hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt 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,
 25 gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

30

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß

Formel 1 mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise 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

- 5 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel 1 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 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.

- 15 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel 1 mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

20

- 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%.

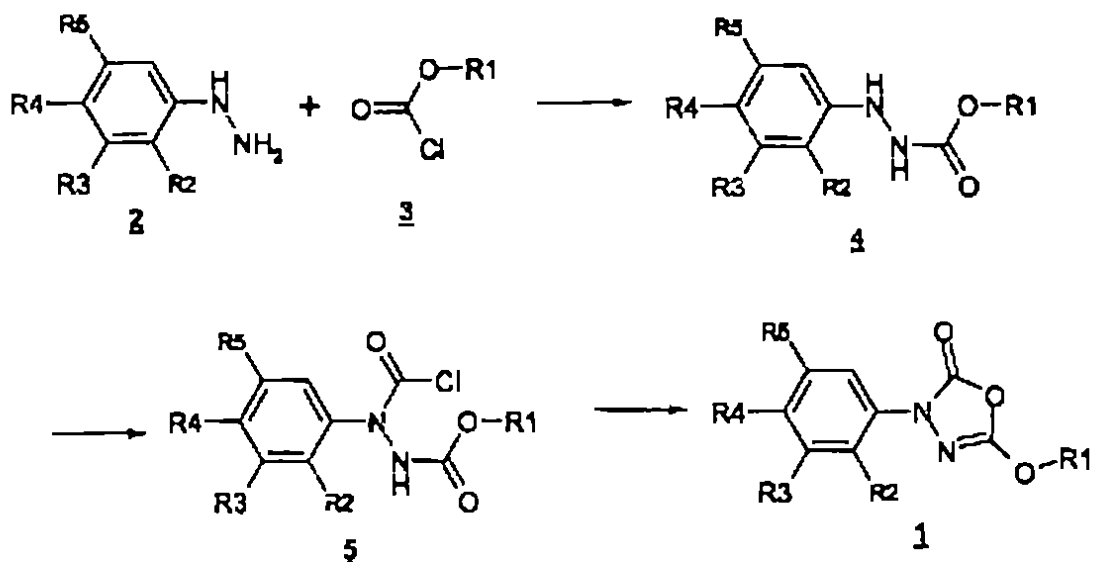
- Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem

30

Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-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.

5

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel 1 kann nach an und für sich bekannten Methoden auf verschiedenen Wegen erfolgen.

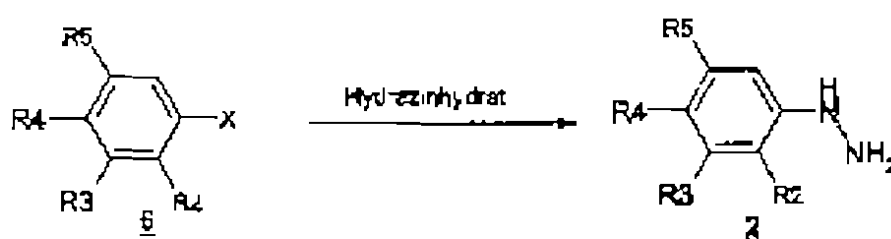


Beispielsweise kann die Herstellung der substituierten 3-Phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxadiazol-2-one der allgemeinen Formel 1 erfolgen durch Umsetzung von Hydrazinen

10. der allgemeinen Formel 2 mit Chlorameisensäureestern der Formel 3 oder anderen reaktiven Kohlensäureesterderivaten, worin R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie oben definiert sind, zu den Verbindungen der Formel 4, welche mit Phosgen, Carbonyldiimidazol, Diphosgen oder Triphosgen acyliert, cyclisiert und gegebenenfalls durch weitere chemische Modifikation der Reste R²-R⁵ wie beispielsweise durch Reduktion von
- 15 Nitro- zu Aminoresten nach bekannten Verfahren und anschließende Acylierung oder Alkylierung zu den Verbindungen der Formel 1 umgesetzt werden. Da bei diesen Reaktionen in der Regel Säuren freigesetzt werden, empfiehlt es sich zur Beschleunigung Basen wie Pyridin, Triethylamin, Natronlauge oder Alkalicarbonat zuzusetzen. Die Reaktionen können in weiten Temperaturbereichen durchgeführt
- 20 werden. In der Regel hat es sich als vorteilhaft herausgestellt, bei 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels zu arbeiten. Als Lösungsmittel kommen

beispielsweise Methylanhydrid, THF, DMF, Toluol, Essigester, n-Heptan, Dioxan, Diethylether zu Einsatz.

Die Hydrazine der Formel 2 lassen sich nach bekannten Methoden z.B. durch Diazotierung der entsprechenden Aniline und



10

nachfolgender Reduktion nach bekannten Methoden oder durch nukleophile Substitution von geeignet substituierten Phenylderivaten 8 ($X = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OSO}_2\text{CF}_3$) mit Hydrazinhydrat herstellen. Solche geeigneten Phenylderivate können Nitro-substituierte Halogenbenzole, vorzugsweise Fluor- und Chlor-nitrobenzole sein, aus denen sich an geeigneter Stelle im Syntheseweg durch Reduktion und Umsetzung mit Acylierungs- oder Alkylierungsmitteln, wie beispielsweise Säurechloriden, Anhydriden, Isocyanaten, Chloramelsäureestern, Sulfonsäurechloriden oder Alkyl- und Arylalkyl-halogeniden, oder durch reduktive Alkylierung mit Aldehyden nach bekannten Methoden die erfindungsgemäßen Verbindungen herstellen lassen.

25

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 wurde an folgendem Enzymtestsystem geprüft:

Die Verbindungen der Formel 1 zeigen eine hemmende Wirkung an der pankreatischen Lipase (PL). Als Inhibitoren der PL können sie die Resorption des mit der Nahrung aufgenommenen Fettes verhindern und dadurch zu einer Reduktion der

Fettaufnahme und des Körpergewichtes führen oder eine Zunahme des Körpergewichtes verhindern. Die Verbindungen der Formel 1 sind besonders zur Behandlung von Obesitas geeignet, können aber auch bei verschiedenen Entgleisungen des Stoffwechsels, wie zum Beispiel Diabetes, des Herz-Kreislaufsystems wie zum Beispiel Bluthochdruck und Herzinfarkt einen sehr günstigen Einfluss ausüben.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet.

10 1 Herstellung des Substrats

80 µl Tripalmitin (85 mM in Chloroform) werden mit 5 µl Glycerintris[9,10(n)-³H]oleat (5 mCi/ml in Toluol) in einem 12-ml Polypropylengefäß gemischt. Nach Einrotieren (50°C) und Hinzugabe von 4 ml 200 mM Tris/HCl (pH 7.6) 0.8 % TX-100 wird die Mischung mit Ultraschall behandelt (Branson Sonifier B-12, Leistungsstufe 4, 3 mal 2 min mit 1-15 min Intervallen auf Eis) bis eine homogene milchig trübe Suspension entstanden ist.

2 Assay

Lipase Puffer: 80 mM Tris/HCl (pH 7.6), 800 mM NaCl, 8 mM CaCl₂, 8 mM benzamidine, 2 mM Pefabloc (Roche Biochemicals) (Inhibitoren erst am Testtag zugeben).

Pankreatische Lipase: Angereicherte Präparation aus Schweinepankreas (Sigma Bestell Nr. L 0382) gelöst in Lipase Puffer (100000 units/500 µl).

25 Durchführung

5 µl Testsubstanz (in 100 % DMSO) oder DMSO (Kontrolle) werden mit 10 µl Substrat und 5 µl Lipase (in dieser Reihenfolge) gemischt und für 30 min bei 30°C inkubiert (Eppendorf Thermomixer 350 min⁻¹). Nach Zugabe von 325 µl Methanol/Chloroform/n-Heptan (10/9/7) und 105 µl 0.1 M K₂CO₃ 0.1 M H₃BO₃ (pH 10.5 mit 1 M KOH eingestellt) und kräftigem Mischen wird zur Phasentrennung zentrifugiert (8000 rpm Eppendorfsentrifuge, 4°C). Je 140 µl des wässrigen Überstandes (enthält das freigesetzte radiomarkierte Oleat: 70 % recovery) werden in 20 ml Szintillationsgefäße

überführt und mit 6 ml Szintillationscocktail (Beckman ReadySafe) versetzt. Nach kräftigem Mischen und Inkubation für 2 h bei Raumtemperatur erfolgt die Radioaktivitätsmessung im Flüssigszintillationszähler (Beckman L8008, Tritium-Kanal mit Quenchkurve 20 min Messzeit).

5

Auswertung

Substanzen werden in jeder Konzentration routinemäßig in drei unabhängigen Inkubations-Ansätzen jeweils mit Doppelbestimmung nach Phasentrennung geprüft (SD < 0.02). Von allen Werten werden Backgroundwerte (Reaktion unter gleichen

10 Bedingungen aber ohne Lipase) abgezogen (entspricht überwiegend dem Anteil von Glycerintrioleat bzw. freies Oleat in der Substratpräparation in der wässrigen Phase, < 5 % der eingesetzten Radioaktivität). Die Hemmung der enzymatischen Aktivität der pankreatischen Lipase durch eine Testsubstanz wird über den Vergleich mit einer nicht-gehemmten Kontrollreaktion bestimmt (Gegenwart von Lipase = 0 % Hemmung
15 Abwesenheit von Lipase 100 % Hemmung jeweils nach Backgroundkorrektur). Die Berechnung des IC₅₀-Wertes erfolgt über eine Hemmkurve mit bis zu 8 Konzentrationen der Testsubstanz. Zur Kurvenanpassung und IC₅₀-Ermittlung wird das Softwarepaket GRAPHIT (Elsevier-BIOSOFT) benutzt.

20 In diesem Test zeigten die Verbindungen die folgende Wirkung

Verbindung Beispiel Nr	IC ₅₀ (µM)
1	0,03
2	0,25
3	0,35
4	2,5
5	2,0
6	0,9
15	0,8

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellungsmethoden näher, ohne sie einzuschränken.

Beispiele.

Beispiel 1

5-Dodecyloxy-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

5

Zur Mischung bestehend aus 0,84 g 4-Trifluormethoxy-phenylhydrazin, 15 ml NMP und 2 ml Pyridin wurden vorsichtig unter Eiskühlung 0,43 ml Chloramersensäure-dodecylester zutropft und dann unter langsamen Erwärmen auf RT 2 Stunden gerührt. Nach Verdünnen mit 50 ml Wasser wurde mit 30 ml Methylenchlorid

10 ausgeschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und mit 5 ml Pyridin und unter Umrühren und Eiskühlung mit 3 ml einer 20%igen toluolischen Phosgenlösung tropfenweise versetzt. Diese Mischung stand über Nacht bei Raumtemperatur und wurde mit weiteren 10 ml Methylenchlorid verdünnt und dann 3 mal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde die

15 Mischung im Vakuum eingeengt und das Produkt durch Säulenchromatografie (Kieselgel, Lösungsmittel: Methanol/Methylenchlorid = 2/98) gereinigt.

Ausbeute 0,85 g Fp 41°C

Analog wurden die Verbindungen der folgenden Beispiele hergestellt:

20

Beispiel 2

5-Hexadecyloxy-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 56°C

25 Beispiel 3

5-Octyloxy-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp Öl

Beispiel 4

30 5-Hexadecyloxy-3-(3-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 53°C

Beispiel 5

5-Hexadecyloxy-3-(4-(4-chlorphenoxy)-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 52°C

5 Beispiel 6

5-Octyloxy-3-phenyl-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp. 38°C

Beispiel 7

10 5-Octyloxy-3-(3-fluor-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp Öl

Beispiel 8

5-Hexadecyloxy-3-(3-fluor-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

15 Fp 58°C

Beispiel 9

5-Hexadecyloxy-3-(3-benzyloxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 65°C

20

Beispiel 10

5-Hexadecyloxy-3-phenyl-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 63°C

25 Beispiel 11

5-Hexadecyloxy-3-(4-nitro-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 72°C

Beispiel 12

30 5-Hexadecyloxy-3-(4-methoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 66°C

Beispiel 13.

5-Hexadecyloxy-3-(4-benzyloxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 73°C

5 Beispiel 14

5-Decyloxy-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp. Öl

Beispiel 15

10 5-Undecyloxy-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 38°C

Beispiel 16

5-Tetradecyloxy-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

15 Fp 46°C

Beispiel 17

5-Tridecyloxy-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 50°C

20

Beispiel 18.

5-(2-(2-Hexyloxy-ethoxy)-ethoxy)-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp Öl

25

Beispiel 19

5-((Z)-Octadec-9-enyloxy)-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp Öl

30 Beispiel 20

5-(Dodecyloxy-ethoxy)-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp Öl

Beispiel 21

5-(2-(4-Fluorphenyl)-ethoxy)-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 80°C

5

Beispiel 22

5-((3 β -Cholestan-3-yl)-oxy)-3-(4-trifluormethoxy phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 127°C

10 Beispiel 23

5-(2-Butoxy-ethoxy)-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp Harz

Beispiel 24

15 5-(7-Phenyl-heptyloxy)-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp Harz

Beispiel 25

5-(Docosyloxy-ethoxy)-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

20 Fp 71°C

Beispiel 26

5-(2-(1-Naphthloxy)-ethoxy)-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp Harz

25

Beispiel 27

5-(4-Octylphenoxy)-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp Harz

30 Beispiel 28

5-(3-Phenoxy-phenoxy)-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp Harz

Beispiel 29

5-(Dodecyloxy)-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 41°C

5

Beispiel 30

5-(Dodecyloxy)-3-(3,4-dichlor-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 74°C

10 Beispiel 31

5-(Dodecyloxy)-3-(3,5-dichlor-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 48°C

Beispiel 32

15 5-(Dodecyloxy)-3-(3-methoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 51°C

Beispiel 33

5-(Dodecyloxy)-3-(4-methoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

20 Fp. 57°C

Beispiel 34

5-(Dodecyloxy)-3-(3-nitro-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 64°C

25

Beispiel 35

5-(Dodecyloxy)-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 43°C

30 Beispiel 36

5-(Dodecyloxy)-3-(3,5-bis-trifluormethyl-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp Öl

Beispiel 37

5-(Dodecyloxy)-3-(4-benzyloxy-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 65°C

5

Beispiel 38

5-(Dodecyloxy)-3-(3-fluor-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 44°C

10 Beispiel 39

5-(Dodecyloxy)-3-(3-(4-fluorbenzyloxy)-4-nitro-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 71°C

Beispiel 40

15 5-(Dodecyloxy)-3-(2-methyl-4-nitro-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

Fp 63°C

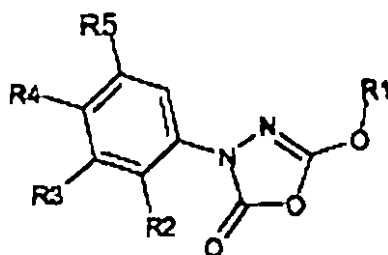
Beispiel 41

5-(Dodecyloxy)-3-(3-methyl-4-nitro-phenyl)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-on

20 Fp 62°C

Patentansprüche

1 Verbindungen der allgemeinen Formel 1

1

5

wonn bedeuten

- R^1 C_7-C_{22} -Alkyl, durch C_4-C_{20} -Alkoxy C_6-C_{10} -Aryl C_6-C_{10} -Aryloxy oder C_4-C_{12} -Alkoxy- C_2-C_4 -Alkoxy substituiertes C_2-C_4 -Alkyl, wobei Aryl ein durch Halogen, C_1-C_4 -Alkyl C_1-C_4 -Alkyloxy Nitro oder CF_3 ein- oder mehrfach substituierter Phenyl- oder Naphthylrest sein kann C_7-C_{20} -Alkenyl 3 β -Cholestan-3-yl, durch C_6-C_{12} -Alkyl oder durch Phenoxy substituiertes Phenyl,
- R^2 , R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff Halogen Nitro C_1-C_4 -Alkyl C_1-C_6 -Alkyloxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, oder C_6-C_{10} -Aryl- C_1-C_4 -alkyloxy C_6-C_{10} -Aryloxy C_6-C_{10} -Aryl C_3-C_8 -Cycloalkyl oder $O-C_3-C_8$ -Cycloalkyl, die durch Halogen, CF_3 C_1-C_4 -Alkyloxy oder C_1-C_4 -Alkyl einfach, doppelt oder dreifach substituiert sein können

sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze und Säureadditionssalze.

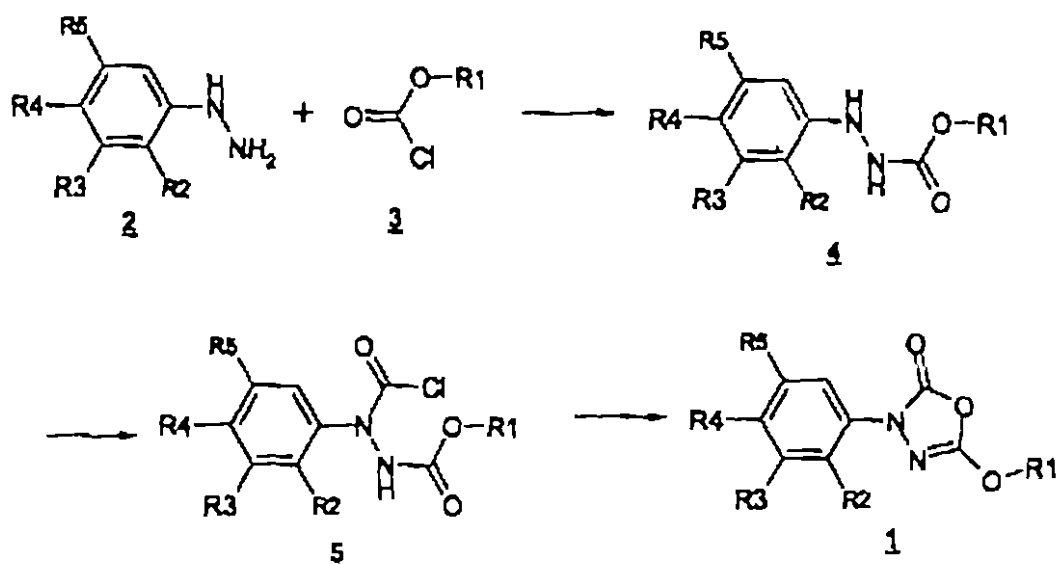
20 2 Verbindungen der Formel 1 gemäß Anspruch 1 wonn

R^1 C_7-C_{22} -Alkyl, C_7-C_{20} -Alkenyl, 3 β -Cholestan-3-yl oder durch C_6-C_{12} -Alkyl oder durch Phenoxy substituiertes Phenyl bedeutet.

3 Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 2 wonn

25 R^2 Wasserstoff Halogen C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_6 -Alkoxy bedeutet.

- 4 Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, worin
 R^3 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, Trifluormethoxy, C_6 - C_{10} -Aryl- C_1 - C_4 -alkyloxy
 das gegebenenfalls im Arylteil durch Halogen substituiert sein kann, bedeutet.
- 5
- 5 Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, worin
 R^4 Wasserstoff, Trifluormethoxy oder Chlorphenoxy bedeutet.
- 6 Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, worin
 R^5 Wasserstoff bedeutet.
- 10
- 7 Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, worin
 R^1 C_6 - C_{16} -Alkyl bedeutet.
- 15 8 Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, worin
 R^1 C_6 - C_{16} -Alkyl
 R^2 Wasserstoff
 R^3 Wasserstoff oder Trifluormethoxy,
 R^4 Wasserstoff, Trifluormethoxy oder 4-Chlor-phenoxy und
 R^5 Wasserstoff bedeuten.
- 20
- 9 Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1 gemäß den
 Ansprüchen 1 bis 8 gekennzeichnet durch



Umsetzung von Hydrazinen der allgemeinen Formel 2 mit
 Chloramelsensäureestern der Formel 3 oder anderen reaktiven
 Kohlensäureesterderivaten, worin R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie in den Ansprüchen
 1 bis 8 definiert sind, zu den Verbindungen der Formel 4, welche mit Phosgen,
 Carbonyldimidazol, Diphosgen oder Triphosgen acyliert, cyclisiert und
 gegebenenfalls durch weitere chemische Modifikation der Reste R²-R⁵ zu den
 Verbindungen der Formel 1 umgesetzt werden.

- 10 10 Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel 1 gemäß den
 Ansprüchen 1 bis 8
- 11 Arzneimittel zur Behandlung von Obesitas enthaltend mindestens eine
 Verbindung der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 8
- 15 12 Verwendung mindestens einer der Verbindungen der Formel 1 gemäß den
 Ansprüchen 1 bis 8 als Heilmittel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/EP 03/01484

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D271/113 A61K31/4245 A61P3/04

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 C07D

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

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

EPO-Internal PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 66531 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 September 2001 (2001-09-13) page 1, line 6 - line 7 Seite 1, Formel 1 page 6, line 32 - page 7, line 2	1-6, 9-12
X	WO 01 17981 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 15 March 2001 (2001-03-15) cited in the application page 1, line 6 - line 7 Seite 1, Formel 1 page 4, line 28 - line 31	1-6, 9-12

☐ 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 claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date abstract

"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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 July 2003

Date of mailing of the international search report
23/07/2003

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 20, 6000 Luxembourg
NL - 2280 HW Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 81 851 apo nl
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer
Hoepfner, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.

PCT/EP 03/01484

31

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0166531	A	13-09-2001	DE 10010968 A1	13-09-2001
			DE 10102265 C1	08-08-2002
			AU 3378701 A	17-09-2001
			BR 0108974 A	03-06-2003
			CA 2401953 A1	13-09-2001
			CN 1416424 T	07-05-2003
			WO 0166531 A1	13-09-2001
			EP 1263745 A1	11-12-2002
			NO 20024201 A	03-09-2002
			US 2001031772 A1	18-10-2001
WO 0117981	A	15-03-2001	DE 19942354 A1	08-03-2001
			AU 7411200 A	10-04-2001
			BR 0013765 A	30-04-2002
			CA 2383731 A1	15-03-2001
			CN 1371369 T	25-09-2002
			CZ 20020772 A3	15-05-2002
			EE 200200109 A	16-06-2003
			WO 0117981 A1	15-03-2001
			EP 1214302 A1	19-06-2002
			HU 0202988 A2	28-12-2002
			JP 2003508522 T	04-03-2003
			NO 20021007 A	28-02-2002
			SK 3012002 A3	04-06-2002
			TR 200200553 T2	21-06-2002

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D271/113 A61K31/4245 A61P3/04

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der EPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Rechenart der Minderart (Klassifizierungssystem und Klassifikationszeichen)

IPK 7 C07D

Rechenart aber nicht zum Minderartsprüfung geordnet Verordnungen, soweit diese unter die rechenartliche Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche bearbeitete elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, MPI Data

C. ALS WESSENTLICH ANZUSEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit es sich um eine Angabe der in der Datenbank vorhandenen Teile	Ref. Anspruch Nr.
X	WO 01 66531 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 September 2001 (2001-09-13) Seite 1 Zeile 6 - Zeile 7 Seite 1 Formel 1 Seite 6, Zeile 32 - Seite 7 Zeile 2	1-6,9-12
X	WO 01 17981 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 15 März 2001 (2001-03-15) In der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 6 - Zeile 7 Seite 1, Formel 1 Seite 4 Zeile 28 - Zeile 31	1-6,9-12



Welche Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Teil C zu entnehmen



Seite Anhang Patentantrag

Relevante Kategorie von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den aktuellen Stand der Technik darstellt, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E¹ Internes Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden istI¹ Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zu stützen, es sei denn, dass die Veröffentlichung dadurch, dass sie in der internationalen Recherche nicht veröffentlicht wurde, als nicht veröffentlicht angesehen wird (z.B. als nicht veröffentlicht)O¹ Veröffentlichung, die sich auf eine öffentliche Offenbarung, eine Ausstellung oder andere Veröffentlichung beziehtP¹ Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden istT¹ Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugehörigen Prinzipien oder der ihr zugrundeliegenden Theorie beiträgtX¹ Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann als Teil aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf nichtöffentlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werdenY¹ Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für das Fachmann offensichtlich istZ¹ Veröffentlichung, die Mitglied des internationalen Patentamts ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11 Juli 2003

Abschlussdatum des internationalen Recherchenberichts

23/07/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.O. Box 16 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2000, Ex. 31 651 ego nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Benachrichtigter Adressat

Hoepfner W

Im Recherchebericht angeführtes Patentsymbol	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0165531 A	13-09-2001	DE 10010968 A1	13-09-2001
		DE 10102265 C1	08-08-2002
		AU 3378701 A	17-09-2001
		BR 0108974 A	03-06-2003
		CA 2401953 A1	13-09-2001
		CN 1416424 T	07-05-2003
		WO 0165531 A1	13-09-2001
		EP 1263745 A1	11-12-2002
		NO 20024201 A	03-09-2002
		US 2001031772 A1	18-10-2001
WO 0117981 A	15-03-2001	DE 19942354 A1	08-03-2001
		AU 7411200 A	10-04-2001
		BR 0013766 A	30-04-2002
		CA 2383731 A1	15-03-2001
		CN 1371369 T	25-09-2002
		CZ 20020772 A3	15-05-2002
		EE 200200109 A	16-06-2003
		WO 0117981 A1	15-03-2001
		EP 1214302 A1	19-06-2002
		HU 0202988 A2	28-12-2002
		JP 2003508522 T	04-03-2003
		NO 20021007 A	28-02-2002
		SK 3012002 A3	04-06-2002
		TR 200200553 T2	21-06-2002

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
4 Septiembre 2003 (04 09 2003)

PCT

(10) Numero de Publicación Internacional
WO 03/072555 A1

- | | | |
|------|---|---|
| (51) | Clasificación Internacional de Patentes ⁷ | C07D 271/113 A61K 31/4245
A61P 3/04 |
| (21) | Numero de Solicitud Internacional | PCT/EP03/01484 |
| (22) | Fecha de Presentación Internacional | 14 Febrero 2003 (14 02 2003) |
| (25) | Idioma de Presentación | Alemán |
| (26) | Idioma de Publicación | Alemán |
| (30) | Datos de Prioridad | 10208987 6
28 Febrero 2002 (28 02 2002) DE |
| (71) | Solicitante AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE),
Brünningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE) | |
| (72) | Inventores. SCHÖENAFINGER, Karl, Holunderweg 8 63755 Alzenau (DE),
PETRY Stefan Johannesallee 12 65929 Frankfurt (DE) Müller Günter, Im
Haindell 1b 65843 Sulzbach (DE), BAUER, Armin, Obere Borngasse 2c,
65843 Sulzbach (DE), HEUER, Otto, Am Sportfeld 74 55270 Schwabenheim
(DE) | |
| (81) | Estados Designados (nacional) AE AG AL, AM AT AU AZ, BA BB,
BG BR, BY, BZ, CA, CH CN, CO, CR CU CZ, DE, DK, DM DZ, EC, 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, OM PH PL PT RO, RU, SD SE SG, SI SK SL, TJ TM TN
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ VN YU ZA ZM ZW | |
| (84) | Estados Designados (regional) ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW MZ,
SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM AZ, BY, KG, KZ
MD, RU TJ TM) Patente Europea (AT, BE, CH CY DE, DK ES FI, FR,
GB GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT SF TR), patente OAPI (BF, BJ CF CG,
CI CM GA, GN GQ GW ML, MR, NE, SN TD, TG) | |

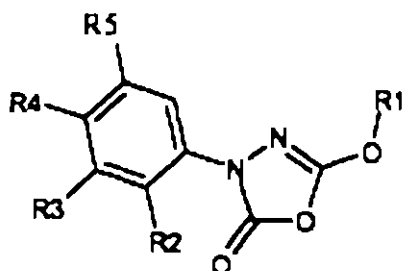
Publicada

Con reporte de búsqueda internacional

- Antes de expirar el periodo provisto para modificar las reivindicaciones, se volverá a publicar si dichas modificaciones son recibidas

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada numero regular de la Gaceta del PCT

(54) Título 3 FENIL-5-ALCOXI-1,3,4-OXADIAZOL-2-ONAS SUSTITUIDAS SU PRODUCCIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS



(57) Extracto La invención se relaciona con 3 fenil-5 alcoxi-1,3,4-oxadiazol 2-onas de la fórmula (I) donde R¹ representa C₇-C₂₂ alquil C₂-C₄ alquil que es sustituido por C₄-C₂₀ alcoxi C₆-C₁₀ aril, C₆-C₁₀ ariloxi o C₄-C₁₂ alcoxi-C₂-C₄ alcoxi, y representa C₇-C₂₀ alquenal 3 β -colestano-3 il o fenil sustituido, R² R³, R⁴ y R⁵ representan hidrógeno halógeno nitró, C₁-C₄ alquil C₁-C₉ alquiloxi, trifluorometil trifluorometoxi o C₆-C₁₀-aril-C₁-C₄-alquiloxi C₆-C₁₀ ariloxi C₆-C₁₀ aril C₃-C₈ cicloalquil, o O-C₃-C₈ cicloalquil, donde todos ellos pueden sustituirse La invención también se relaciona con métodos para producir estos compuestos Los compuestos de la fórmula (I) tienen un efecto inhibitor en la lipasa pancreática y pueden usarse como sustancias activas para tratar la obesidad

3-FENIL-5-ALCOXI-1,3,4-OXADIAZOL-2-ONAS SUSTITUIDAS, SU PRODUCCIÓN Y SU USO EN MEDICAMENTOS

La invención se refiere a 3-fenil-5-alcoxi-1,3,4-oxadiazol-2-onas sustituidas que tienen un efecto inhibidor sobre la lipasa pancreática, PL

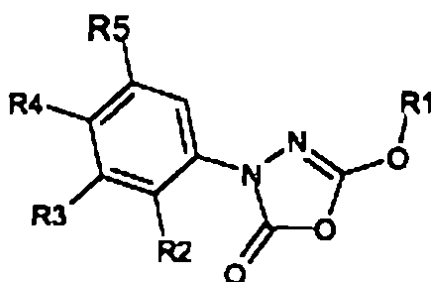
Ciertas 5-alcoxi-1,3,4-oxadiazol-2-onas con un anillo fenilo sustituido en orto como sustituyente o con anillos de cinco o seis miembros fundidos tienen una acción antelmíntica (documento DE-A 2604110) y una acción insecticida (documentos DE-A 2603877 EP-B 0048040 EP-B 0067471)

Ciertas 5-fenoxi-1,3,4-oxadiazol-2-onas con un anillo fenilo sustituido en orto como sustituyente muestran una acción endoparasiticida (documento EP-A 0419918)

En los documentos WO 01/17981 (HMR 1999/L 052) y WO 01/66531 (AVE-D 2000/A 015K) se describen 3-fenil-5-alcoxi-1,3,4-oxadiazol-2-onas sustituidas con un efecto inhibidor sobre la lipasa sensible a hormonas

El objeto de la invención fue encontrar compuestos que muestren un efecto inhibidor sobre la lipasa pancreática, PL

Esto se consiguió con las 3-fenil-5-alcoxi-1,3,4-oxadiazol-2-onas sustituidas de fórmula 1



1

en la que los significados son

R¹ un grupo alquilo de C₁-C₂₂, un grupo alquilo de C₁-C₄ sustituido con los grupos alcoxi de C₁-C₁₀, aril de C₆-C₁₀ ariloxi de C₆-C₁₀, o alcoxi de C₁-C₁₂-alcoxi d C₁-C₄

tá sustituido con un grupo alquilo de C_1-C_{12} o con un grupo fenoxi

Son más preferidos los compuestos de fórmula 1 en la que los significados son

5

R^1 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_4 o un grupo alquilo de C_1-C_6 , y/o

R^2 un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_4 , un grupo trifluorometoxi, un grupo arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 que opcionalmente puede estar sustituido en el resto arilo con un átomo de halógeno, y/o

10

R^4 un átomo de hidrógeno un grupo trifluorometoxi o un grupo clorofenoxi, y/o

R^5 un átomo de hidrógeno

15

Los compuestos de fórmula 1 particularmente preferidos son aquéllos en los que R^1 es un grupo alquilo de C_1-C_{16}

Los compuestos muy particularmente preferidos son los de fórmula 1 en la que los significados son

20

R^1 un grupo alquilo de C_1-C_{16}

R^2 un átomo de hidrógeno,

R^3 un átomo de hidrógeno o un grupo trifluorometiloxi,

R^4 un átomo de hidrógeno, un grupo trifluorometiloxi o un

25 grupo 4-clorofenoxi, y

R^5 un átomo de hidrógeno

Compuestos de fórmula 1 adicionales muy particularmente preferidos son los que se mencionan en los ejemplos 1
30 2, 3, 4, 5, 6 y 16

Los compuestos de fórmula 1 según la invención tienen un efecto inhibidor sobre la lipasa pancreática, PL

La invención se refiere al uso de compuestos de fórmula 1 en forma de sus racematos, mezclas racémicas y enantiómeros puros, y a sus diastereómeros y a sus mezclas
35

Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor

solubilidad en agua en comparación con los compuestos iniciales en los que están basadas. Estas sales tienen que tener un anión o catión farmacéuticamente aceptables. Sales de adición de ácidos adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula 1 son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico, ácidos sulfónicos o ácido sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido p-toluenosulfónico, ácido tartárico y ácido trifluoroacético. Para fines médicos, se prefiere particularmente usar la sal de cloruro y la sal del ácido tartárico. Sales básicas adecuadas farmacéuticamente aceptables son las sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como las sales de sodio y de potasio) y las sales de metales alcalino-térreos (tales como las sales de calcio y de magnesio).

Asimismo, las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable caen dentro del alcance de la invención como compuestos intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o para usar en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo in vitro.

La expresión "derivado fisiológicamente funcional" usada en la presente invención se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto según la invención, por ejemplo un éster, que sea capaz de administrarse a un mamífero tal como, por ejemplo a seres humanos para formar (directa o indirectamente) tal compuesto o uno de sus metabolitos activos.

Otro aspecto de esta invención es el uso de profármacos de compuestos de fórmula 1. Tales profármacos se puedan metabolizar in vivo en un compuesto de la fórmula 1. Estos profármacos pueden ser activos o no en sí mismos.

Los compuestos de fórmula 1 también pueden existir en varias formas polimorfas, por ejemplo como formas amorfas y polimorfas cristalinas. Todas las formas polimorfas de los compuestos de fórmula 1 caen dentro del alcance de la invención y son otro aspecto de la invención.

De aquí en adelante, en la presente invención todas las referencias a "compuesto(s) de fórmula 1" se refieren a un(os) compuesto(s) de fórmula 1 como se describió(eron) anteriormente y a sus sales solvatos y a sus derivados fisiológicamente funcionales que se describen en la presente invención.

La cantidad de un compuesto de fórmula 1 necesaria para conseguir el efecto biológico deseado depende de varios factores por ejemplo el compuesto específico escogido, el uso pretendido, el modo de administración y el estado clínico del paciente. La dosis diaria está generalmente en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar por ejemplo en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg que se puede adecuadamente administrar como una infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las disoluciones de infusión para estos fines pueden contener por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis únicas pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. Así, las ampollas para inyecciones pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg y las formulaciones de una única dosis que se pueden administrar oralmente tales como, por ejemplo comprimidos o cápsulas, pueden contener por ejemplo de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. En el caso de sales farmacéuticamente aceptables, los datos de peso anteriores están basados en el peso de la sal del compuesto de fórmula 1. Los compuestos de fórmula 1 se pueden usar en sí mismos como compuesto para la profilaxis o la terapia de los estados clínicos anteriormente mencionados, pero preferiblemente en forma de una composición farmacéutica con un vehículo compatible. Desde

luego, el vehículo tiene que ser compatible en el sentido de compatibilidad con otros ingredientes de la composición y no ser perjudicial para la salud del paciente. El vehículo puede ser sólido o líquido o ambos y preferiblemente se formula con el compuesto como una dosis única, por ejemplo como comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del ingrediente activo. Asimismo, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos de fórmula 1. Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden producir por uno de los métodos farmacéuticos conocidos que esencialmente constan de mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas según la invención son las adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa) aunque el modo más adecuado de administración depende en cada caso individual de la naturaleza y la gravedad del estado clínico a tratar y de la naturaleza del compuesto de fórmula 1 usado en cada caso. Las formulaciones revestidas y las formulaciones revestidas de liberación lenta también caen dentro del alcance de la invención. Se prefieren las formulaciones resistentes a los ácidos y a los fluidos gástricos. Revestimientos adecuados resistentes a los fluidos gástricos comprenden celulosa-acetato-ftalato, poli(acetato-ftalato de vinilo), hidroxipropil-metilcelulosa-ftalato y polímeros aniónicos del ácido metacrílico y de metacrilato de metilo.

Los compuestos farmacéuticos adecuados para la administración oral pueden estar en forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, sobrecillos, pastillas o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula 1, como polvo o gránulos como disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión aceite en agua o agua en aceite. Como ya se mencionó, estas composiciones pueden prepa-

rarse por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que se ponen en contacto el ingrediente activo y el vehículo (que puede constar de uno o más ingredientes adicionales) En general las composiciones se producen por mezclado uniforme y homogéneo del ingrediente activo con un líquido y/o un vehículo sólido finamente dispersado, después de lo cual, si es necesario, se conforma el producto Por tanto por ejemplo, se puede producir un comprimido conformando o comprimiendo el compuesto en polvo o en gránulos con uno o más ingredientes adicionales cuando sea adecuado Los comprimidos se pueden producir transformando en comprimidos el compuesto en una forma que fluya libremente, tal como, por ejemplo, un polvo o gránulos, con el mezclado apropiado con un agente aglomerante, un agente lubricante un agente diluyente inerte y/o uno (o más) agentes de dispersión/tensioactivos, en una máquina adecuada Se pueden producir comprimidos conformados conformando en una máquina adecuada el compuesto que está en forma de polvo y que se ha humedecido con un agente diluyente líquido inerte

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración peroral (sublingual) comprenden comprimidos succionables que contienen un compuesto de fórmula 1 con un agente saborizante, normalmente sacarosa, y goma arábiga o de tragacanto, y pastillas que contienen el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula 1, que preferiblemente sean isotónicas con la sangre del receptor pretendido Preferiblemente, estas preparaciones se administran intravenosamente, aunque la administración también se puede producir por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica Preferiblemente, estas preparaciones se pueden producir mezclando el compuesto con agua y esterilizando la disolución resultante y haciéndola isotónica con la

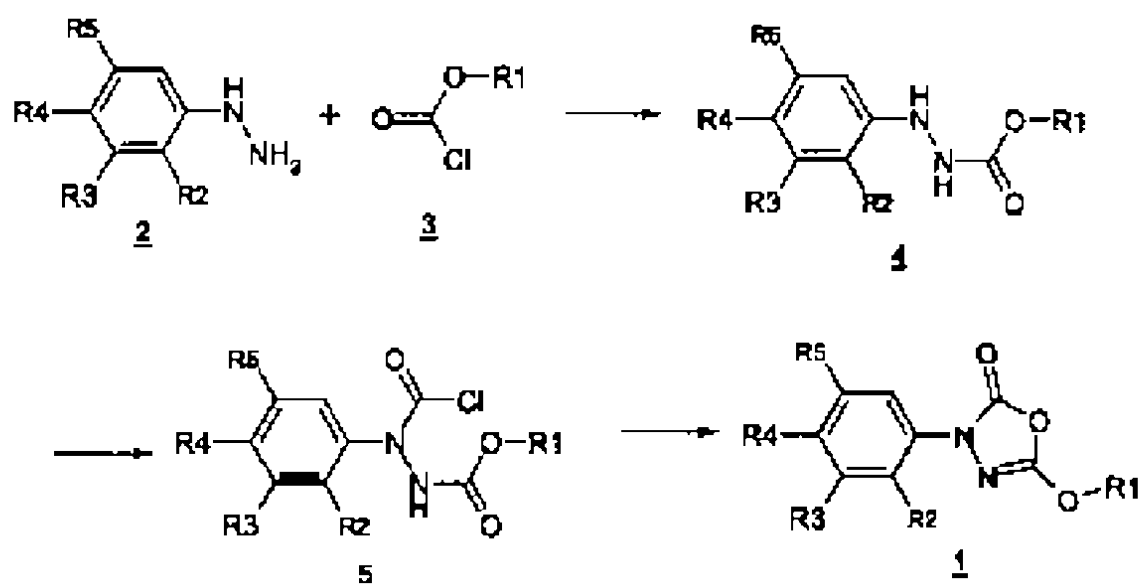
sangre Las composiciones inyectables según la invención generalmente contienen de 0,1 a 5% en peso del compuesto activo

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal están preferiblemente en forma de supositorios de una única dosis. Éstas se pueden producir mezclando un compuesto de fórmula 1 con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo mantequilla de coc, y conformando la mezcla resultante

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico sobre la piel están preferiblemente en forma de ungüento, crema, loción, pasta, pulverización, aerosol o aceite. Los vehículos que se pueden usar son vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El ingrediente activo está generalmente presente en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo de 0,5 a 2%

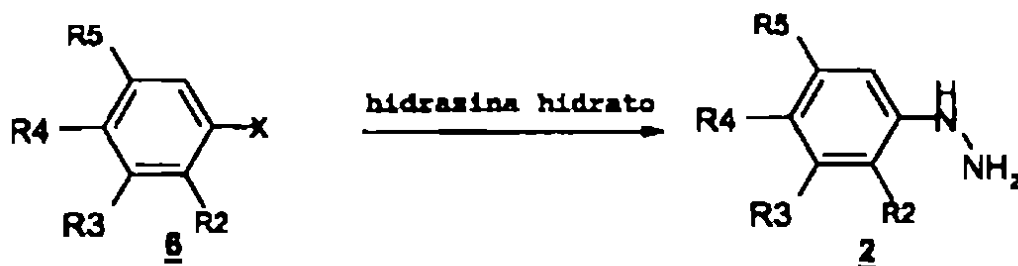
También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para aplicaciones transdérmicas pueden estar en forma de emplastos simples que son adecuados para un estrecho contacto de larga duración con la epidermis del paciente. Los emplastos de este tipo contienen convenientemente el ingrediente activo en una disolución acuosa que está tamponada cuando se considera apropiado, disuelto y/o dispersado en un adhesivo o dispersado en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo es aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente de aproximadamente 3% a 15%. Como opción particular el ingrediente activo se puede liberar por electrotransporte o iontoforesis como, por ejemplo, se describe en Pharmaceutical Research 2(6) 318 (1986).

Los compuestos de fórmula 1 según la invención se pueden preparar de varias formas por métodos conocidos per se



Por ejemplo, se pueden preparar 3-fenil-5-alcoxi-
 1,3,4-oxadiazol-2-onas sustituidas de fórmula 1 haciendo
 5 reaccionar hidrazinas de fórmula 2 con ésteres cloroformá-
 cos de fórmula 3 u otros derivados reactivos de ésteres
 carbónicos, en los que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se defi-
 nieron anteriormente, para dar compuestos de fórmula 4, que
 se acilan con fosgeno, carbonildimidazol, difosgeno o tri-
 10 fosgeno, se ciclan y, cuando se considera apropiado se
 convierten en compuestos de fórmula 1 por posterior modi-
 ficación química de los radicales R²-R⁵ tal como, por
 ejemplo por reducción de radicales nítro a amino mediante
 procedimientos conocidos y subsiguiente reacción de acila-
 15 ción o alquilación. Puesto que en estas reacciones usual-
 mente se liberan ácidos es aconsejable su separación aña-
 diendo bases tales como piridina, trietilamina, disolución
 de hidróxido de sodio o carbonatos de metales alcalinos.
 Las reacciones se pueden llevar a cabo en amplios interva-
 20 los de temperatura. En general se ha probado que es venta-
 joso operar desde 0°C hasta el punto de ebullición del di-
 solvente usado. Ejemplos de disolventes empleados son clo-
 ruro de metileno, THF, DMF, tolueno, acetato de etilo, n-
 heptano, dioxano y éter dietílico.

Las hidrazinas de fórmula 2 se pueden preparar por métodos conocidos por ejemplo por diazotación de las correspondientes anilinas y subsiguiente reducción por métodos



5

conocidos o por sustitución nucleófila de derivados fenílicos 6 adecuadamente sustituidos ($X = F, Cl, Br, I, OSO_2CF_3$) con hidrazina hidrato. Tales derivados fenílicos adecuados puede ser halobencenos sustituidos con el grupo nitro, preferiblemente fluoro y cloronitrobencenos, a partir de los cuales se pueden preparar los compuestos de fórmula 1 por métodos conocidos en un punto adecuado de la ruta sintética por reducción y reacción con agentes acilantes o alquilantes tales como, por ejemplo, cloruros de ácido, anhídridos, isocianatos, ésteres clorofórmicos, cloruros de sulfonilo o haluros de alquilo y arilalquilo o por alquilación reductora con aldehídos.

Los compuestos de fórmula 1 muestran un efecto inhibitor sobre la lipasa pancreática (PL). Como agentes inhibidores de la PL son capaces de impedir la absorción de las grasas consumidas en la dieta y por tanto conducen a una reducción de la absorción de las grasas y del peso corporal o impiden el aumento del peso corporal. Los compuestos de fórmula 1 son particularmente adecuados para tratar la obesidad, pero también pueden tener un efecto muy beneficioso en varios trastornos tales como, por ejemplo, la diabetes, y trastornos cardiovasculares tales como por ejemplo la hipertensión o el infarto de miocardio.

La actividad de los compuestos se ensayó como sigue

30

1 Preparación del sustrato

Se mezclaron 80 μ l de tripalmitina (85 mM en cloroformo) con 5 μ l de tri[9,10(n)- ^{3} H]oleato de glicerina (5 mCi/ml en tolueno) en un depósito de polipropileno de 12 ml. La evaporación en un rotavapor (50°C) y la adición de 4 ml de Tris/HCl (pH 7,6) 200 mM, 0,8% de TX-100, son seguidas por un tratamiento de la mezcla mediante ultrasonidos (sonificador Branson B-12 potencia de salida 4 x 2 min con intervalos de 1 min en hielo) hasta que se produce una suspensión lechosa homogénea.

2 Ensayo

Disolución amortiguadora del pH de la lipasa Tris/HCl (pH 7,6) 80 mM, NaCl 600 mM, CaCl₂ 8 mM, benzamidina 8 mM, Pefabloc 2mM (Roche Biochemicals) (los inhibidores se añaden sólo el día del ensayo).

Lipasa pancreática preparación enriquecida de páncreas de ganado porcino (n° de pedido Sigma L-0382) disuelta en la disolución amortiguadora del pH de la lipasa (100000 unidades/500 μ l).

Procedimiento

Se mezclan 50 μ l de sustancia de ensayo (en DMSO 100%) o de DMSO (testigo) con 10 μ l de sustrato y 5 μ l de lipasa (en esta secuencia) y se incuban a 30°C (Termomezclador Eppendorf 350 min⁻¹) durante 30 min. Después de la adición de 325 μ l de metanol/cloroformo/n-heptano (10/9/7) y 105 μ l de K₂CO₃ 0,1 M H₃BO₃ 0,1 M (pH 10,5 ajustado con KOH 1M) y vigoroso mezclado, las fases se separan por centrifugación (8000 rpm centrífuga Eppendorf, 4°C). Se transfieren porciones de 140 μ l del sobrenadante acuoso (contiene el oleato radiomarcado liberado, 70% de recuperación) a viales de centelleo de 20 ml y se mezclan con 6 ml de cóctel de centelleo (Beckman ReadySafe). Después de mezclar vigorosamente y de incubar a temperatura ambiente durante 2 h, se mide la radioactividad en un contador de centelleo de líquidos.

(Beckman, L8008 canal de tritio con curva de amortiguación, tiempo de medida 20 min)

Evaluación

Las sustancias se ensayaron rutinariamente a cada concentración en tres mezclas de incubación independientes cada una con determinación por duplicado después de la separación de fases ($SD < 0,02$) Los valores del ruido de fondo (reacción en las mismas condiciones pero sin lipasa) se restan de todos los valores (corresponde predominantemente al contenido de trioleato de glicerina o de oleato libre en la preparación de sustrato en la fase acuosa, $<5\%$ de la radioactividad empleada) La inhibición de la actividad enzimática de la lipasa pancreática por una sustancia de ensayo se determina por comparación con una reacción del testigo no inhibido (presencia de lipasa = 0% de inhibición ausencia de lipasa = 100% de inhibición en cada caso después de la corrección debida al ruido de fondo) La IC_{50} se calcula de una representación con hasta 8 concentraciones de la sustancia de ensayo Para ajustar la curva y determinar la IC_{50} se usa el paquete informático GRAPHIT (Elsevier-BIOSOFT)

En este ensayo los compuestos mostraron el siguiente efecto

Compuesto del ejemplo	IC_{50} (μM)
1	0,03
2	0,25
3	0,35
4	2,5
5	2,0
6	0,9
15	0,6

25

Los siguientes ejemplos ilustran con mayor detalle los métodos de preparación sin restringirlos

Ejemplos

Ejemplo 1

5-Dodeciloxi-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-
5 oxadiazol-2-ona

Se añadieron cuidadosamente gota a gota 0.43 ml de cloroformiato de dodecilo a una mezcla que constaba de 0.84 g de 4-trifluorometoxifenilhidrazina, 15 ml de NMP y 2 ml de piridina mientras se enfriaba en hielo y a continuación
10 la mezcla se agitó durante 2 h mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Después de diluir con 50 ml de agua, se llevó a cabo una extracción con 30 ml de cloruro de metileno con agitación sacudiendo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y, mientras se agitaba y se
15 enfriaba en hielo se añadieron gota a gota 5 ml de piridina y 3 ml de una disolución de fosgeno en tolueno del 20% de concentración. Se permitió que esta mezcla reposara toda la noche a temperatura ambiente y se diluyó con otros 10 ml de cloruro de metileno y a continuación se lavó 3 veces con
20 agua. Después de secar sobre sulfato de sodio, la mezcla se concentró a vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, disolventes metanol-cloruro de metileno = 2:98).

Rendimiento 0.85 g, p f 41°C

25

Los compuestos de los siguientes ejemplos se prepararon análogamente.

Ejemplo 2

30 5-Hexadeciloxi-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-
oxadiazol-2-ona
p f 56°C

Ejemplo 3

35 5-Octiloxi-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-
2-ona
p f aceite

Ejemplo 4

5-Hexadeciloxi-3-(3-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-
oxadiazol-2-ona

p f 53°C

5

Ejemplo 5

5-Hexadeciloxi-3-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-3H-(1,3,4)-
oxadiazol-2-ona

p f 52°C

10

Ejemplo 6

5-Octiloxi-3-fenil-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f 38°C

15

Ejemplo 7

5-Octiloxi-3-(3-fluorofenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f aceite

Ejemplo 8

20

5-Hexadeciloxi-3-(3-fluorofenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f 58°C

Ejemplo 9

5-Hexadeciloxi-3-(3-benciloxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-

25

ona

p f 65°C

Ejemplo 10

5-Hexadeciloxi-3-fenil-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

30

p f 63°C

Ejemplo 11

5-Hexadeciloxi-3-(4-nitrofenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f 72°C

35

Ejemplo 12

5-Hexadeciloxi-3-(4-metoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f 66°C

Ejemplo 13

5-Hexadeciloxi-3-(4-benciloxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f 73°C

Ejemplo 14

5-Deciloxi-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f aceite

Ejemplo 15

5-Undeciloxi-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f 38°C

Ejemplo 16

5-Tetradeciloxi-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f 46°C

Ejemplo 17

5-Trideciloxi-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f 50°C

Ejemplo 18

5-(2-(2-Hexiloxietoxi)etoxi)-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f aceite

Ejemplo 19

5-((Z)-Octadec-9-eniloxi)-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f aceite

87
51

Ejemplo 20

5-(Dodeciloxi)etoxi)-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f aceite

5

Ejemplo 21

5-(2-(4-Fluorofenil)etoxi)-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f 60 C

10

Ejemplo 22

5-((3 β -Colestano-3-il)oxi)-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f 127°C

15

Ejemplo 23

5-(2-Butoxi)etoxi)-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f resina

20

Ejemplo 24

5-(7-Fenilheptilo)xi)-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f resina

25

Ejemplo 25

5-(Docosiloxi)etoxi)-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f 71°C

30

Ejemplo 26

5-(2-(1-Naftilo)etoxi)-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f resina

35

Ejemplo 27

5-(4-Octilfenoxi)-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f resina

5

Ejemplo 28

5-(3-Penoxifenoxi)-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f resina

10

Ejemplo 29

5-(Dodeciloxi)-3-(4-trifluorometoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f 41°C

15

Ejemplo 30

5-(Dodeciloxi)-3-(3,4-diclorofenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f 74°C

20

Ejemplo 31

5-(Dodeciloxi)-3-(3,5-diclorofenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f 48°C

25

Ejemplo 32

5-(Dodeciloxi)-3-(3-metoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f 51°C

30

Ejemplo 33

5-(Dodeciloxi)-3-(4-metoxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f 57°C

Ejemplo 34

35

5-(Dodeciloxi)-3-(3-nitrofenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p f 64°C

Ejemplo 35:

5-(Dodeciloxi)-3-(3-trifluorometilfenil)-3H-(1,3,4)-
oxadiazol-2-ona
p f : 43 °C

5

Ejemplo 36:

5-(Dodeciloxi)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3H-(1,3,4)-
oxadiazol-2-ona
p f : aceite

10

Ejemplo 37:

5-(Dodeciloxi)-3-(4-benciloxifenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-
ona
p f : 65 °C

15

Ejemplo 38:

5-(Dodeciloxi)-3-(3-fluorofenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona
p f : 44 °C

20

Ejemplo 39:

5-(Dodeciloxi)-3-(3-(4-fluorobenciloxi)-4-nitrofenil)-3H-
(1,3,4)-oxadiazol-2-ona
p f : 71 °C

25

Ejemplo 40:

5-(Dodeciloxi)-3-(2-metil-4-nitrofenil)-3H-(1,3,4)-
oxadiazol-2-ona
p f : 63 °C

30

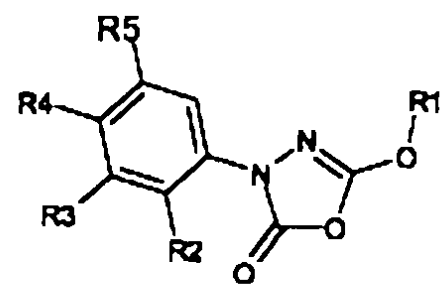
Ejemplo 41:

5-(Dodeciloxi)-3-(3-metil-4-nitrofenil)-3H-(1,3,4)-
oxadiazol-2-ona
p f : 62 °C

35

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de fórmula 1



1

5

en la que los significados son

R¹ un grupo alquilo de C₇-C₂₂, un grupo alquilo de C₂-C₄ sustituido con los grupos alcoxi de C₄-C₂₀, arilo de C₆-C₁₀ ariloxi de C₆-C₁₀, o alcoxi de C₄-C₁₂-alcoxi de C₂-C₄ en los que el grupo arilo puede ser un radical fenil o naftilo que está sustituido una o más veces con un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo nitro o un grupo CF₃, un grupo alquilo de C₇-C₂₀ un grupo 3β-colestan-3-ilo, y un grupo fenilo que está sustituido con un grupo alquilo de C₁-C₁₂ o con un grupo fenoxi

R² R³ R⁴ y R⁵ son independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo trifluorometilo un grupo trifluorometoxi o un grupo arilo de C₆-C₁₀-alquilo de C₁-C₄, un grupo ariloxi de C₆-C₁₀ un grupo arilo de C₆-C₁₀ un grupo cicloalquilo de C₃-C₈ o un grupo O-cicloalquilo de C₃-C₈, cada uno de los cuales puede estar sustituido una dos o tres veces con un átomo de halógeno, un grupo CF₃ un grupo alquilo de C₁-C₄ o un grupo alquilo de C₁-C₄

y sus sales y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables

30

2 Un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación
1, en la que R^1 es un grupo alquilo de C_1-C_{22} , un grupo al-
quenilo de C_1-C_{22} un grupo 3β -coleston-3-ilo o un grupo fe-
nilo que está sustituido con un grupo alquilo de C_6-C_{12} o
5 con un grupo fenoxi

3 Un compuesto de fórmula 1 según las reivindicacio-
nes 1 a 2, en la que R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo
de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_4 o un grupo alquil xi
10 de C_1-C_4

4 Un compuesto de fórmula 1 según las reivindicacio-
nes 1 a 3 en la que R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo
alquilo de C_1-C_4 , un grupo trifluorometoxi un grupo arilo
15 de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 que opcionalmente puede estar
sustituido en el resto arilo con un átomo de halógeno

5 Un compuesto de fórmula 1 según las reivindicaci-
nes 1 a 4, en la que R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo
20 trifluorometoxi o un grupo clorofenoxi

6 Un compuesto de fórmula 1 según las reivindicacio-
nes 1 a 5, en la que R^5 es un átomo de hidrógeno

25 7 Un compuesto de fórmula 1 según las reivindicacio-
nes 1 a 6 en la que R^1 es un grupo alquilo de C_8-C_{16}

8 Un compuesto de fórmula 1 según las reivindicacio-
nes 1 a 7, en la que

30 R^1 un grupo alquilo de C_8-C_{16} ,

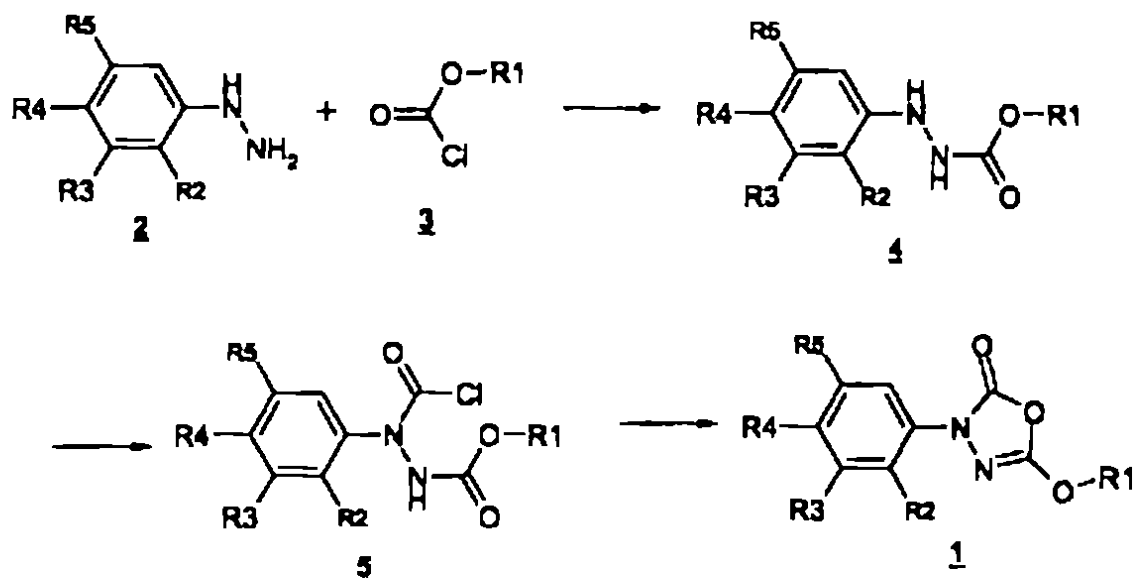
R^2 es un átomo de hidrógeno

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo trifluorometiloxi,

R^4 es un átomo de hidrógeno un grupo trifluorometil xi o
un grupo 4-clorofenoxi y

35 R^5 es un átomo de hidrógeno

9 Un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula 1 según las reivindicaciones 1 a 8, que comprende



5

hacer reaccionar hidrazinas de fórmula 2 con ésteres cloro-
fórmicos de fórmula 3 u otros derivados reactivos de éste-
res carbónicos, en las que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se
definieron en las reivindicaciones 1 a 8, para dar los com-
puestos de fórmula 4, que se acilan con fosgeno, carbonil-
diimidazol, difosgeno o trifosgeno, se ciclan y cuando se
considera apropiado se convierten en compuestos de fórmula
1 por posterior modificación química de los radicales R²-
R⁵.

15

10 Un medicamento, que al menos comprende un compues-
to de fórmula 1 según las reivindicaciones 1 a 8

11 Un medicamento para el tratamiento de la obesidad
que al menos comprende un compuesto de fórmula 1 según las
reivindicaciones 1 a 8

12 El uso como medicina, de al menos uno de los com-
puestos de fórmula 1 según las reivindicaciones 1 a 8

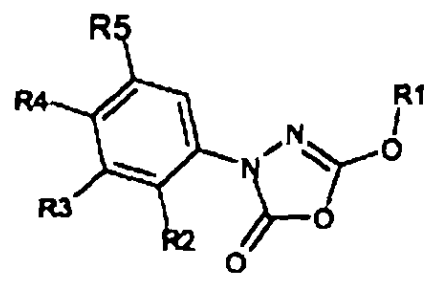
25

RESUMEN

3-FENIL-5-ALCOXI-1,3,4-OXADIAZOL-2-ONAS SUSTITUIDAS, SU PRODUCCIÓN Y SU USO EN MEDICAMENTOS

5

La invención se refiere a 3-fenil-5-alcoxi-1,3,4-oxadiazol-2-onas de la fórmula general (1)



1

10

en la que R¹ representa alquilo de C₇-C₂₂, alquilo de C₂-C₄ que está sustituido con alcoxi de C₄-C₁₈, arilo de C₆-C₁₀, ariloxi de C₁-C₁₀ o alcoxi de C₄-C₁₂, alcoxi de C₂-C₄ y representa alquenilo de C₇-C₂₀, 3β-colestan-3-ilo o fenilo sustituido; R², R³, R⁴ y R⁵ representan hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₃, trifluorometilo, trifluorometoxi o arilo de C₆-C₁₀, alquilo de C₁-C₄, ariloxi de C₆-C₁₀, arilo de C₆-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₈ u O-cicloalquilo de C₃-C₈, en donde todos estos pueden estar sustituidos. La invención se refiere también a métodos para producir estos compuestos. Los compuestos de fórmula (1) tienen un efecto inhibitor sobre la lipasa pancreática y se pueden usar como ingredientes activos para el tratamiento de la obesidad.

25

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird

PCT/EP 0 3 / 0 1 4 8 4 Internationales Aktenzeichen	
(14.02.03) Internationales Anmeldedatum	14 FEB 2003
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)	DEAV2002/0013

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG Substituierte 3-Phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxdiazol-2-one, ihre Herstellung und Verwendung in Arzneistoffen	
Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) Aventis Pharma Deutschland GmbH Brüningstraße 50 65929 Frankfurt Deutschland	Telefonnr.: (069) 305-0281/8549470 Telefaxnr.: (069) 357175 Fernschreibnr.: Registrierungsnr. Des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☒ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) SCHOENAFINGER, Karl Holunderweg 8 63755 Alzenau Deutschland	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.) Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.	
Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT	
Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Aventis Pharma Deutschland GmbH Patent- und Lizenzabteilung Industriepark Höchst, Geb. K 801 65926 Frankfurt Deutschland	Telefonnr.: (069) 305-0281/8549470 Telefaxnr.: (069) 357175 Fernschreibnr.: Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.	

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

PETRY Stefan
Johannesallee 12
65829 Frankfurt
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsart des Anmelders beim Amt.

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

MÜLLER, Günter
Im Haindell 1b
65843 Sulzbach a. Ta.
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsart des Anmelders beim Amt.

Staatsangehörigkeit (Staat):

Staatsangehörigkeit (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

BAUER Armin
Obere Borngasse 2c
65843 Sulzbach
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsart des Anmelders beim Amt.

Staatsangehörigkeit (Staat):

Staatsangehörigkeit (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

HEUER, Hubert Otto
Am Sportfeld 74
55270 Schwabenheim
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsart des Anmelders beim Amt.

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Teil Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Sind die entsprechenden Kreise mit einem, vorgegebenen die Kreise mit zwei eingekreist werden.

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz 1 werden hiermit vorgegeben:

Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO Patent CH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SI Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZM Sambia, ZW Simbabwe, und jeder weitere Staat, der Vertragspartei des Harare-Protokolls und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird bitte auf der gepunkteten Linie angeben)
- ☒ EA Eurasisches Patent AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisien, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RL Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragspartei des Eurasischen Patentsübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent AT Österreich, BE Belgien, CH & LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, CZ Tschechische Republik, DE Deutschland, DK Dänemark, EE Estland, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden, SI Slowenien, SK Slowakei, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragspartei des Europäischen Patentsübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI Patent BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabon, GN Guinea, GQ Äquatorialguinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo, und jeder weitere Staat, der Vertragspartei der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AR Vereinigte Arabische Emirate | ☒ GM Gambia | ☒ NZ Neuseeland |
| ☒ AG Antigua und Barbuda | ☒ HN Kroatien | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albanien | ☒ HU Ungarn | ☒ PH Philippinen |
| ☒ AM Armenien | ☒ ID Indonesien | ☒ PL Polen |
| ☒ AT Österreich | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australien | ☒ IN Indien | ☒ RO Rumänien |
| ☒ AZ Aserbaidschan | ☒ IS Island | ☒ RU Russische Föderation |
| ☒ BA Bosnien-Herzegowina | ☒ JP Japan | ☒ SC Seychellen |
| ☒ BN Brunei | ☒ KE Kenia | ☒ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgarien | ☒ KG Kirgisien | ☒ SE Schweden |
| ☒ BR Brasilien | ☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea | ☒ SG Singapur |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republik Korea | ☒ SK Slowakei |
| ☒ CA Kanada | ☒ KZ Kasachstan | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Schweiz und Liechtenstein | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tadschikistan |
| ☒ CN China | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Kolumbien | ☒ LR Liberia | ☒ TN Tunesien |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LS Lesotho | ☒ TR Türkei |
| ☒ CU Kuba | ☒ LT Litauen | ☒ TT Trinidad und Tobago |
| ☒ CZ Tschechische Republik | ☒ LV Lettland | ☒ TZ Vereinigte Republik Tansania |
| ☒ DE Deutschland | ☒ LV Lettland | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Dänemark | ☒ MA Marokko | ☒ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | ☒ MD Republik Moldau | ☐ US Vereinigte Staaten von Amerika |
| ☒ DZ Algerien | ☒ MG Madagaskar | ☒ UZ Usbekistan |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | ☒ VC St. Vincent und die Grenadinen |
| ☒ EE Estland | ☒ MN Mongolei | ☒ VN Vietnam |
| ☒ ES Spanien | ☒ MW Malawi | ☒ YU Jugoslawien |
| ☒ FI Finnland | ☒ MX Mexiko | ☒ ZA Südafrika |
| ☒ GR Vereinigtes Königreich | ☒ MZ Mosambik | ☒ ZM Sambia |
| ☒ GD Grenada | ☒ NO Norwegen | ☒ ZW Simbabwe |
| ☒ GE Georgien | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Kreuzen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formulars beitreten sind

☐
☐
☐
☐
☐
☐

Erklärung bzgl. vorgegebener Bestimmungen: Erklärung bzgl. vorgegebener Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz 1 auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgeschlossen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 14 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieses Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmelderamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Feld Nr VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen.

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	In der früheren Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldestaat
Item(1) 28 Februar 2002 (28.02.2002)	10208987 6	DE		
Item(2)				
Item(3)				
Item(4)				
Item(5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldesetz wird ergänzt, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übersenden (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist/ind, das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldestaat ist).

☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Zeile (4) ☐ Zeile (5) ☐ Weitere siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums der Mitglied der Welt handelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

Feld Nr VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherchenzuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an, der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche: Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchebehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist).

Datum (Tag/Monat/Jahr):

Aktenzeichen

Staat/oder regionale Amt

Feld Nr VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an).

Anzahl der
Erklärungen

- ☐ Feld Nr. VIII (i) Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders
- ☐ Feld Nr. VIII (ii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beanspruchen und zu erhalten
- ☐ Feld Nr. VIII (iii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen
- ☐ Feld Nr. VIII (iv) Erklärungserklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vorzugsstaaten von Amerika)
- ☐ Feld Nr. VIII (v) Erklärung hinsichtlich unethischer Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsbedingung

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)	Anzahl
(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:		
Antrag (inklusive Erklärungsblätter):	1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung	:
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil):	2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht	:
Ansprüche:	3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:
Zusammenfassung:	4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):	:
Zeichnungen:	5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	:
Teilanzahl:	6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:	:
sequence listings	7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:	:
tables related thereto	8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	:
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))	9. ☐ Sequenzprotokolle in computerlesbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger)	:
Gesamtanzahl:	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
(b) ☐ ausschließlich in computerlesbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind)	:
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen	10. ☐ Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger)	:
(c) ☐ auch in computerlesbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater)	:
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)	:
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden	11. ☐ Sonstige (einzeln auflisten):	:
☐ Sequenzprotokolle:		
☐ diesbezügliche Tabellen:		
(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)		
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr):	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:	deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Aventis Pharma Deutschland GmbH

ppa. Dr. Wein

i.V. Dr. Rupp

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	(14. 02. 03) 14 FEB 2003
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Anmeldeamt auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference DEAV2002/0013	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmitted International Preliminary Examination Report (Form PCT/IEA/416)	
International application No PCT/EP2003/001484	International filing date (day/month/year) 14 February 2003 (14 02 2003)	Priority date (day/month/year) 28 February 2002 (28 02 2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 271/113, A61K 31/4245 A61P 3/04		
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

- 1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36
- 2 This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing modifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 11 September 2003 (11 09 2003)	Date of completion of this report 13 February 2004 (13 02 04)
Name and mailing address of the IPEA/ET	Authorized officer
Facsimile No	Telephone No

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. PCT/EP2003/001484

I Basis of the report

The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed

V Reasoned statement under Rule 66 2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references)

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)**

Referencia de archivo del solicitante o agente

DEAV2002/0013

PARA ACCIÓN ADICIONAL Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)

Solicitud internacional No PCT/EP2003/001484

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 14 Febrero 2003 (14 02 03)

Fecha de prioridad (día/mes/año) 28 Febrero 2002 (28 02 02)

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC
C07D 271/113 A61K 31/4245 A61P 3/04

Solicitante

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1 Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar y es transmitida al solicitante de acuerdo con el Artículo 36

2 Este REPORTE consiste de un total de 2 hojas, incluyendo esta hoja de cubierta

Este reporte también está acompañado por ANEXOS es decir hojas de la descripción reivindicaciones y/o dibujos que ha sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70 16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT)

Estos anexos consisten de un total de hojas.

3 Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems.

- | | | |
|------|---|--|
| I | X | Base de la opinión |
| II | | Prioridad |
| III | | No establecimiento de opinión con respecto a novedad paso inventivo y aplicabilidad industrial |
| IV | | Falta de unidad de invención |
| V | X | Declaración con razones bajo la Regla 66 2(a)(ii) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial citaciones y explicaciones que soportan cada declaración |
| VI | | Algunos documentos citados |
| VII | | Algunos defectos en la solicitud internacional |
| VIII | | Algunas observaciones sobre la solicitud internacional |

Fecha de presentación de la solicitud 13 Septiembre 2003 (13 09 03)

Fecha de completado este reporte 13 Febrero 2004 (13 02 2004)

Nombre y dirección del IFEA/EP

Facsímul No

Funcionario autorizado

Teléfono No

Forma PCT/IPEA/409 (Hoja de cubierta) (Julio 1998)
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
Solicitud Internacional No PCT/EP2003/001484

- I Base del reporte
La base del reporte de examen preliminar internacional es la solicitud tal como se presentó originalmente
- V Declaración motivada bajo la Regla 66 2(a)(ii) con respecto a la novedad la altura inventiva o la aplicabilidad industrial

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención tal como se definió en por lo menos algunas de las reivindicaciones no parece cumplir con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir no parece ser novedosa y/o involucrar un paso inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y las referencias reivindicadas)

Forma PCT/409NE1 (EPO Marzo 2002) P20752

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions Section 411)

To

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 23 May 2003 (23.05 03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference DEAV2002/0013	
International application No. PCT/EP03/01484	International filing date (day/month/year) 14 February 2003 (14 02 03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 28 February 2002 (28 02 02)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR" in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17 1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17 1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17 1(j) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17 1(a) or (b) respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17 1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
28 Febr 2002 (28 02 02)	102 08 987.6	DE	30 April 2003 (30.04 03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Carole GAUD
Facsimile No. (41-22) 338-7060	Telephone No. (41-22) 338-8227

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN CONCERNIENTE A LA PRESENTACIÓN O
TRANSMISIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD**

(Instrucciones Administrativas PCT, Sección 411)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patentes y Licencias
Industriepark Höchst, Edificio K 801
65926 Frankfurt
ALBANIA

Fecha de envío (día/mes/año)
23 Mayo 2003 (23 05 03)

Referencia de archivo del solicitante o agente
DEAV2002/003

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional No. PCT/EP03/01484

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 14 Febrero 2003 (14 02 03)

Fecha de publicación internacional (día/mes/año) No se ha publicado todavía

Fecha de prioridad (día/mes/año) 28 Febrero 2002 (28 02 02)

Solicitante AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

- 1 El solicitante es notificado por este medio de la fecha de recibo (excepto donde las letras "NR" aparecen en la columna a mano derecha) por la Oficina internacional del (de los) documento(s) de prioridad relacionados con la(s) pre(s)ta(s) solicitud(es) indicada(s) abajo. A menos que se indique de otra manera mediante un asterisco que aparece cerca de una fecha de recibo, o mediante las letras "NR", en la columna a mano derecha, el documento de prioridad concerniente fue sometido o transmitido a la Oficina internacional en cumplimiento de la Regla 17.1(a) o (b).
- 2 Esto actualiza y reemplaza cualquier notificación expedida previamente concerniente a la presentación o transmisión de los documentos de prioridad.
- 3 Un asterisco (*) que aparece cerca de una fecha de recibo en la columna a mano derecha, denota un documento de prioridad sometido o transmitido a la Oficina internacional pero que no cumple con la Regla 17.1(a) o (b). En un caso tal, se dirige la atención del solicitante a la Regla 17.1(c) la cual provee que una Oficina no elegida puede rechazar la reivindicación de prioridad concerniente ante de dar al solicitante una oportunidad ante la entrada a la fase nacional de

proporcionar el documento de prioridad dentro de un tiempo límite que sea razonable bajo las circunstancias.

- 4 Las letras "NR" que aparecen en la columna a mano derecha denotan un documento de prioridad que no fue recibido por la Oficina internacional o que el solicitante no pidió a la Oficina receptora que lo preparara y lo transmitiera, como lo provee la Regla 17 1(a) o (b) respectivamente. En un caso tal, se dirige la atención del solicitante a la Regla 17 1(c) la cual provee que una Oficina no elegida no puede rechazar la reivindicación de prioridad concerniente antes de dar al solicitante una oportunidad, ante la entrada a la fase nacional, para presentar el documento de prioridad dentro de un tiempo límite que sea razonable bajo las circunstancias.

Fecha de prioridad	Solicitud de prioridad No	País u Oficina regional u Oficina receptora del PCI
28 febrero 2002 (28 02 02)	102 08 987 6	DE

Fecha de recibo del documento de prioridad
30 Abril 2003 (30 04 03)

La Oficina Internacional de OMPI
34 chemin de Colombettes
1211 Ginebra 20, Suiza

Facsímil No (41 22) 338-7080

Funcionario autorizado Carole GAUD
Teléfono No (41-22) 338 8227

Forma PCT/IPEA/409 (hoja de cubierta) (Julio 1998)

SECRETARÍA DE DEFENSA

NIT : 990176089-2

Redirección : 84833779 6320850

Folios: 70

Fecha (ACB) : 2004-02-26 17:19:17

Transito : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2003 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

RECIBO OFICIAL DE CAJA 04 67 196
FECHA : ABRIL 26 DE 2004

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Gr PAGO
GUSTAVO WOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23786964	25/08/2004	422 000 00

CONCEPTO

CANT	RENTISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	422 000 00
		TOTAL	422,000 00

RCM CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref 55959

RESPONSABLE : Cab

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripcion de la Invencion.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representacion grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	() ()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	() ()

Firma Responsable

Fecha

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

Oficio N

00476

ASUNTO

Radicación N°	04-83779
Solicitud internacional	PCT/EP03/01
Fecha inicio fase nacional	28/08/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
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 artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio se le comunica que

- La solicitud no contiene la copia y traducción del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante ó en su defecto la declaración bajo la regla PCT 4 17 junto con su traducción (Art 26-k) Decisión 486)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486 se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2 literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202044

Sede Central Carrera 13 No. 27-00 Piso 7 5 y 10
Comunicaciones 3 350840 Fax 3 345220
Sede CAN Tz 40A No. 38-50 0153265 al 77
Fax 3 305110 Línea 9844400 163
Web: www.ic.gov.co e-mail: info@ic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia