



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

PCT

21 EXPEDIENTE No

04-83781

54 TITULO Uso de 3-fenil-5-alcoxi-1,3,4-oxadiazol-2-onas
sustituídas para producir medicamentos con un
efecto inhibidor sobre la lipasa pancreática

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/4152

71 SOLICITANTE Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74 APODERADO Gustavo Hollmann Restrepo

22 BOGOTA, D.C., 26 de agosto de 2004

207049

SS

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.

SOLICITANTE (71)	Nombre: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	IDENTIFICACION	
	Dirección: Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt, Alemania Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania Lugar de Constitución: Alemania Teléfono: Fax: E-mail:	C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____	Número _____

③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO	IDENTIFICACION	
	Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:	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/EP03/01560 Fecha Febrero 17 de 2003

Publicación Internacional No. WO 03/072098 A1 Fecha Septiembre 4 de 2003

⑥ Título (54) "USO DE 3-FENIL-5-ALCOXI-1,3,4-OXADIAZOL-2-ONAS SUSTITUIDAS PARA PRODUCIR MEDICAMENTOS CON UN EFECTO INHIBIDOR SOBRE LA LIPASA PANCREATICA".

⑦ Clasificación Internacional (51) A61K 31/4152

⑧ PRIORIDAD:	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
	<u>Alemania</u>	<u>Febrero 28, 2002</u>	<u>102 08 986.8</u>
SI ☒ NO ☐			

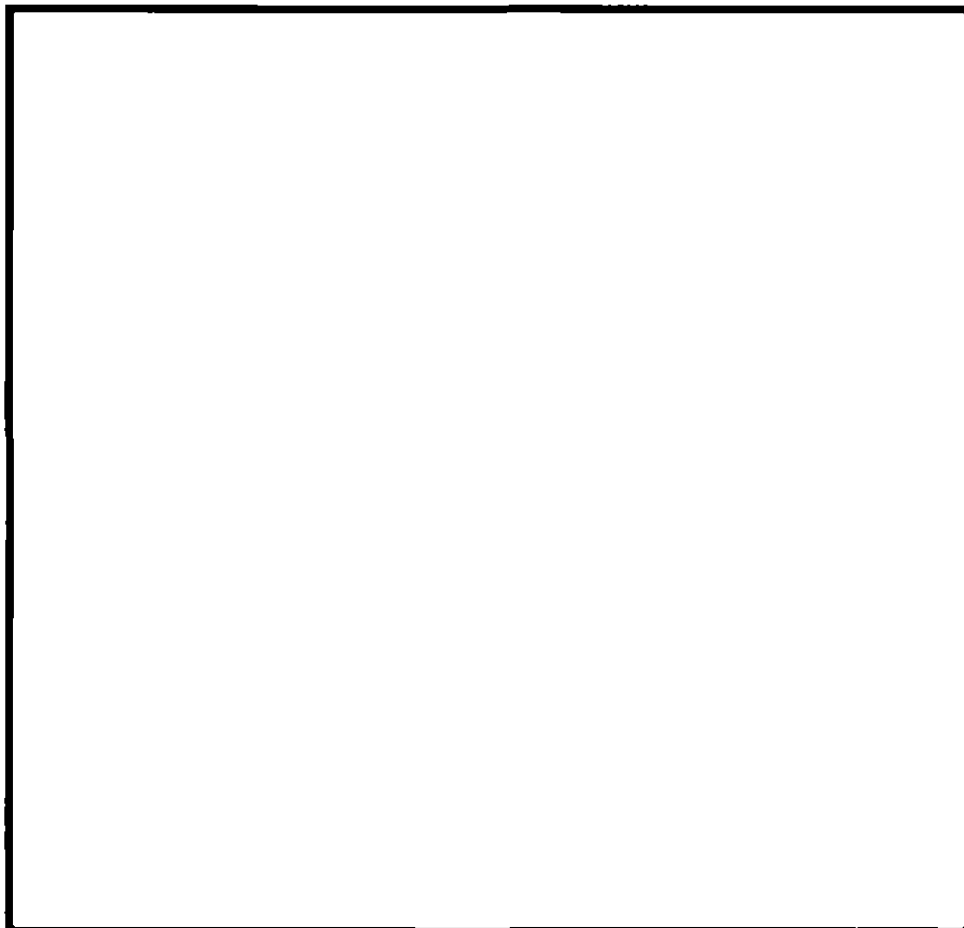
⑨ Comprobante de pago No. _____ Fecha _____

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

ANEXOS

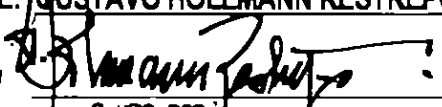
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de 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. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

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 Haindell Ib,	65843 Sulzbach, Alemania
BAUER 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.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 84883781 88888888 Folios: 117
Fecha (AFB): 2004-08-26 17:21:54
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
MIT : 800176089 Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 67.195
FECHA : AGOSTO 26 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

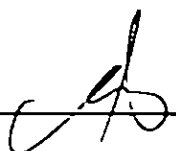
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31536120	24/08/2004	422,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref.: 55961

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

JMA 201/278 CC
5

G. HOLLMANN RESTREPO
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

domiciled in

D-65926 Frankfurt am Main
Germany

Company's
Domicile

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, 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) to 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; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens 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 release 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 faculties, 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 resolving, deciding, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt am Main

On this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi)

- Prokurist -

Signature(s)
Firma(s)

To (nosotros)

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

nombre(s) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas, 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 susodichos, 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 cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, fundación pública o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad 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 solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculta(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y recibos dando el descargo respectivo, y, en general, para dar a dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto, y tomar todas las medidas que correspondan conduciendo al cumplimiento de mis (nuestros) intereses con todas las facultades necesarias, y por este documento, declaro (declaramos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de decidir, transigir, comprometer, substituir y revocar substitutions, 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

COMPANIES

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

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power;
and that said company exists and is organized in
D-65926 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

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) de
antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtico(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía 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 de

de 19



It is officially certified
hereby that

Die umstehenden heute vor
mir anerkannten Unterschrif-
ten 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-
rechtigten 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
aufgrund der vorliegenden
Handlungsvollmacht vom
2. Juni 1997 handlungsbevollmäch-
tigt und zugleich mit einem
anderen Zeichnungsberechtig-
ten der Firma zur Ver-
tretung dieser Firma berech-
tigt ist

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000

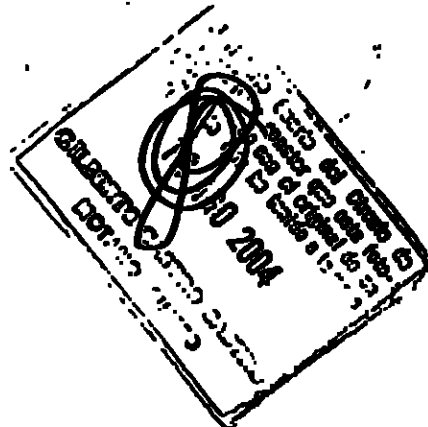

Notary Public
N o t a r

Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 10.000,--
Gebühr §§ 141, 32, 45 KostO
Gebühr § 150 I KostO
16% Mehrwertsteuer

DM 20,--
DM 20,--
DM 6,40
DM 46,40


N o t a r



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Hans Christoph Reitz
und die Echtheit des beigefügten Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

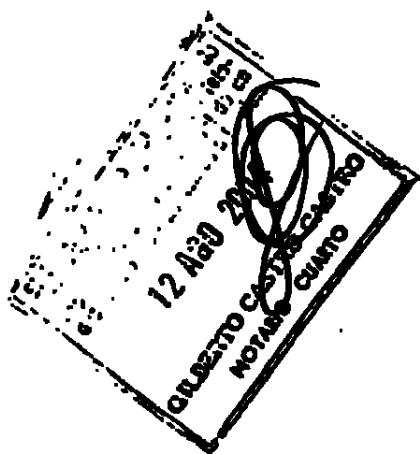
Frankfurt am Main, den 17. 12. 00

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung




Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

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

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 República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

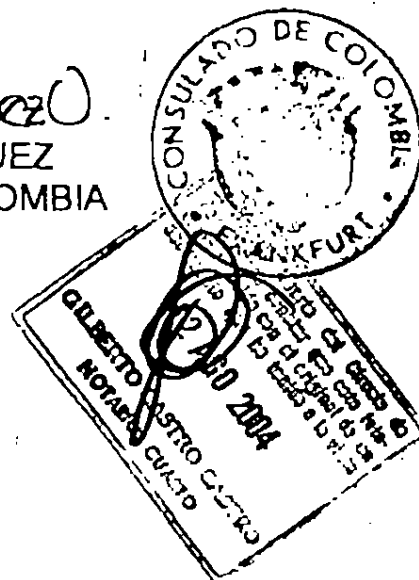
Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

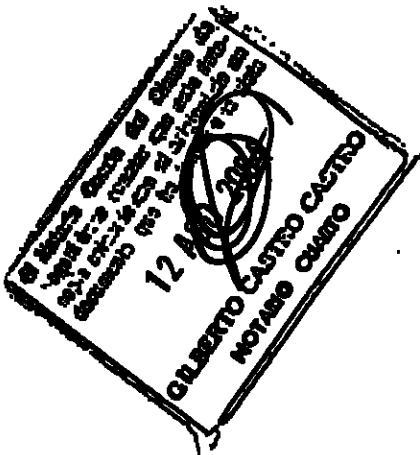
Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA

Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Rangel
187357

LA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESAMBIENTE
LAS FIRMAS INDICADAS

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 APO 20

Poyana

JEFE DE LEGALIZACIONES

~~JEFE DE LEGALIZACIONES~~

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

Registro Notarial No 10 para el año 2000

Se autentican 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,

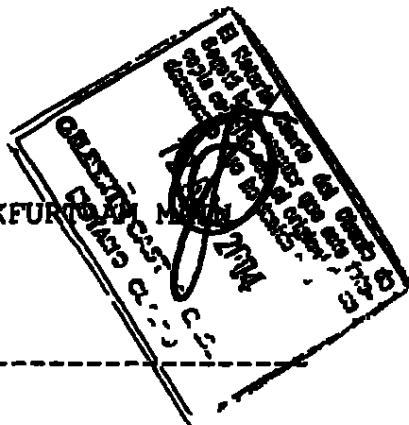
y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2 Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

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 HANS 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

Schlitz, 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

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

NO SE / SUJE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 MAR 23 11:00 AM
JEFE DE LEGALIZACIONES
SECRETARIA DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERNALES
120017
120029
120031
120032
120033
120034
120035
120036
120037
120038
120039
120040
120041
120042
120043
120044
120045
120046
120047
120048
120049
120050
120051
120052
120053
120054
120055
120056
120057
120058
120059
120060
120061
120062
120063
120064
120065
120066
120067
120068
120069
120070
120071
120072
120073
120074
120075
120076
120077
120078
120079
120080
120081
120082
120083
120084
120085
120086
120087
120088
120089
120090
120091
120092
120093
120094
120095
120096
120097
120098
120099
120100

12 MAR 2000
OLIVIERO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUANTO

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4 September 2003 (04.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/072098 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷ A61K 31/4152
A61P 3/02, 3/10

(21) Internationales Aktenzeichen PCT/EP03/01560

(22) Internationales Anmeldedatum
17 Februar 2003 (17.02.2003)

(25) Einreichungssprache Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache Deutsch

(30) Angaben zur Priorität
102 08 986 8 28 Februar 2002 (28.02.2002) DE

(71) Anmelder AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE] Brüningsstrasse 50 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder SCHOENAFINGER, Karl Holunderweg 8,
63755 Alzenau (DE) PETRY Stefan Johannesallee 12,
65929 Frankfurt (DE) MUELLER, Guenter Im Handell
1b 65843 Sulzbach (DE) BAUER, Armin Obere Born
gasse 2c 65843 Sulzbach (DE) HEUER, Hubert, Otto
Am Sportfeld 74 55270 Schwabenheim (DE)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*) 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,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*) ARIPO Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, 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, TG).

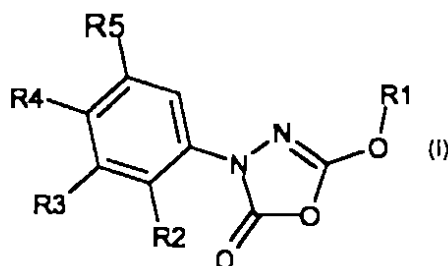
Veröffentlicht

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title USE OF SUBSTITUTED 3-PHENYL-5-ALKOXY 1,3,4-OXDIAZOLE-2-ONE FOR PRODUCING MEDICAMENTS
THAT INHIBIT PANCREATIC LIPASE

(54) Bezeichnung. VERWENDUNG SUBSTITUIERTER 3-PHENYL-5-ALKOXY 1,3,4-OXDIAZOL-2-ONE ZUR HERSTEL-
LUNG VON ARZNEIMITTELN MIT HEMMENDER WIRKUNG AN DER PANKREATISCHEN LIPASE



(57) Abstract The invention relates to the use of substituted 3-phenyl 5-alkoxy 1,3,4-oxdiazole-2-ones in addition to their pharmacologically compatible salts and acid addition salts for producing medicaments which exhibit an inhibiting action on pancreatic lipase. PL The invention relates to the use of compounds of formula (I), in which the groups are defined as cited, in addition to their pharmacologically compatible salts and acid addition salts for producing a medicament for the prophylaxis or treatment of obesity or diabetes mellitus type 1 and 2

(57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft die Verwendung von substitu-
ierten 3-Phenyl 5-alkoxy 1,3,4-oxdiazol-2-onen sowie deren pharmakologisch
verträglichen Salze und Säureadditionssalze zur Herstellung von Arzneimitteln, die eine hemmende Wirkung an der pankreatischen
Lipase, PL, zeigen. Es wird die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben
sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze und Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder
Behandlung von Obesity oder Diabetes mellitus Typ 1 und 2 beschrieben

WO 03/072098 A1

Beschreibung:

Verwendung substituierter 3-Phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxdiazol-2-one zur Herstellung von 5 Arzneimitteln mit hemmender Wirkung an der pankreatischen Lipase

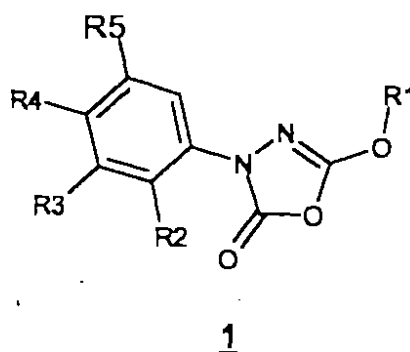
Die Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten 3-Phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxdiazol-2-onen zur Herstellung von Arzneimitteln, die eine hemmende Wirkung an der pankreatischen Lipase, PL, zeigen.

10

Substituierte 3-Phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxdiazol-2-one mit einer hemmenden Wirkung an der hormonsensitiven Lipase sind aus WO 01/17981 (HMR 1999/L 052) und WO 01/66531 (AVE-D 2000/A 015K) bekannt.

15 Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass substituierte 3-Phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxdiazol-2-one eine hemmende Wirkung an der pankreatischen Lipase, PL, zeigen.

Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung substituierter 3-Phenyl-5-alkoxy-
20 1,3,4-oxdiazol-2-one der allgemeinen Formel 1,



worin bedeuten:

R¹ C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei beide Gruppen durch Phenyl, C₁-C₄-Alkyloxy, S-C₁-C₄-Alkyl, N(C₁-C₄-Alkyl)₂ ein- oder mehrfach substituiert sein
25 können und Phenyl wiederum durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Nitro, CF₃, ein- oder mehrfach substituiert sein kann; und

- R^2 , R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Nitro, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkyloxy, das durch Fluor, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino oder C_1 - C_4 -Alkyl-amino substituiert ist,
- 5 C_6 - C_{10} -Aryl- C_1 - C_4 -alkyloxy, C_6 - C_{10} -Aryloxy, C_6 - C_{10} -Aryl, C_6 - C_{10} -Aryloxy- C_1 - C_4 -alkyl, 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,
- 10 SO_2 -NH- C_1 - C_8 -Alkyl, gegebenenfalls durch $N(C_1$ - C_8 -Alkyl) $_2$ substituiert, SO_2 -NH-(2,2,6,6,-Tetramethylpiperidin-4-yl), SO_2 -NH- C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl ein- oder mehrfach substituiert, SO_2 -N(C_1 - C_8 -Alkyl) $_2$ oder COX bedeuten,
- 2- Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2,5-Dimethylpyrrol-1-yl oder NR^6 -A- R^7 ,
- 15 mit der Maßgabe, dass R^2 , R^3 , R^4 und R^5 nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten mit
- X O- C_1 - C_8 -Alkyl, NH- C_1 - C_8 -Alkyl, NH- C_3 - C_8 -Cycloalkyl oder N(C_1 - C_8 -Alkyl) $_2$ und N(C_1 - C_8 -Alkyl) $_2$ auch für Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino
- 20 oder Piperazino stehen kann, die gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl, Benzyl, C_6 - C_{10} -Aryl, CO- C_1 - C_4 -Alkyl, CO- C_6 - C_{10} -Aryl, CO-O- C_1 - C_4 -Alkyl, SO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl oder SO_2 - C_6 - C_{10} -Aryl substituiert sein können,
- R^6 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_6 - C_{10} -Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, wobei Aryl durch Halogen, CF_3 , C_1 - C_8 -Alkyloxy oder C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein kann,
- 25 A eine einfache Bindung, CO_n , SO_n oder $CONH$,
- n 1 oder 2,
- R^7 Wasserstoff,
- C_1 - C_{18} -Alkyl oder C_2 - C_{18} -Alkenyl, die ein- bis dreifach durch C_1 - C_4 -Alkyl, Halogen, CF_3 , C_1 - C_4 -Alkyloxy, N(C_1 - C_4 -Alkyl) $_2$, -COOH, C_1 - C_4 -Alkyloxycarbonyl,
- 30 C_6 - C_{12} -Aryl, C_6 - C_{12} -Aryloxy, C_6 - C_{12} -Arylcarbonyl, C_6 - C_{10} -Aryl- C_1 - C_4 -alkyloxy oder Oxo substituiert sein können, wobei Aryl wiederum durch Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, Aminosulfonyl oder Methylmercapto substituiert sein kann,

C₆-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyl, C₅-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₅-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₀-
 Aryl-C₂-C₈-alkenyl, C₆-C₁₀-Aryl, Biphenyl, Diphenyl-C₁-C₄-alkyl, Indanyl, die
 durch C₁-C₁₈-Alkyl, C₁-C₁₈-Alkyloxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, COOH, Hydroxy, C₁-C₄-
 5 Alkylcarbonyl, C₆-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyl, C₆-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyloxy, C₆-C₁₀-
 Aryloxy, Nitro, Cyano, C₆-C₁₀-Aryl, Fluorsulfonyl, C₁-C₈-Alkyloxycarbonyl, C₆-
 C₁₀-Arylsulfonyloxy, Pyridyl, NHSO₂-C₆-C₁₀-Aryl, Halogen, CF₃ oder OCF₃ ein-
 oder zweifach substituiert sein können, wobei Alkyl nochmals durch C₁-C₄-
 Alkyloxycarbonyl, CF₃ oder Carboxy substituiert sein kann und Aryl durch
 10 Halogen, CF₃ oder C₁-C₄-Alkyloxy;
 oder die Gruppe Het-(CH₂)_r,
 mit r = 0, 1, 2 oder 3 und Het = gesättigter oder ungesättigter 5-7-gliedriger
 Heterocyclus, der benzoanelliert und mit C₁-C₄-Alkyl, C₆-C₁₀-Aryl, Halogen, C₁-
 C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl, C₆-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyl, C₆-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-
 15 alkylmercapto oder Nitro substituiert sein kann, wobei benzoanelliertes Aryl
 wiederum durch Halogen, C₁-C₄-Alkyloxy oder CF₃ und Alkyl in Arylalkyl durch
 Methoxy und CF₃ substituiert sein kann,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze und Säureadditionssalze
 20 zur Herstellung eines Arzneimittels mit hemmender Wirkung an der
 pankreatischen Lipase.

Die erwähnten Arylreste können gegebenenfalls mit C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkyloxy,
 Halogen, Trifluormethyl ein- oder mehrfach substituiert sein. Die erwähnten
 25 Cycloalkylreste können gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkyl, C₆-C₁₀-Aryl ein- oder mehrfach
 substituiert sein und die erwähnten Alkylreste können durch Hydroxy, Di-C₁-C₄-
 alkylamino und Fluor substituiert sein. Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom, bevorzugt
 für Fluor und Chlor. Alkyl, Alkenyl, Alkyloxy usw. können verzweigt oder unverzweigt
 sein.
 30 Bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel 1, worin bedeuten:
 R¹ C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann; und/oder
 R⁵ Wasserstoff; und/oder

R^2 Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkyloxy oder Amino, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze und Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels mit hemmender Wirkung an der pankreatischen

5 Lipase

Ferner ist bevorzugt die Verwendung der Verbindungen der Formel 1, in denen

R^3 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_8 - C_{10} -Aryl- C_1 - C_4 -alkyloxy, das gegebenenfalls im Arylteil durch Halogen substituiert sein kann oder NR^6 -A- R^7 mit

10 R^6 = Wasserstoff oder Benzyl,

A = einfacher Bindung und

R^7 = C_8 - C_{10} -Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, das durch Halogen, CF_3 , Cyano, Phenyl- C_1 - C_4 -alkyloxy, CF_3 -Phenoxy, C_5 - C_8 -Cycloalkyl oder Fluorsulfonyloxy substituiert sein kann,

15 C_1 - C_{12} -Alkyl, das durch C_1 - C_4 -Alkyloxy, Phenyl, CF_3 oder Phenyl- C_1 - C_4 -alkyloxy substituiert sein kann,

C_2 - C_{12} -Alkenyl oder der Gruppe $Het-(CH_2)_r$, mit $r = 0$ oder 1 , und Het = gesättigter oder ungesättigter 5-7-gliedriger Heterocyclus, der benzoanelliert und mit C_1 - C_4 -Alkyl oder Halogen substituiert sein kann, bedeutet, oder

20

der Verbindungen der Formel 1, wonn bedeuten

R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_8 - C_{10} -Aryl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl,

gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl substituiertes C_8 - C_{10} -Aryloximethyl,

gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl oder Halogen ein- oder mehrfach

25 substituiertes O-Benzyl O- C_8 - C_{10} -Aryl oder O- C_3 - C_8 -Cycloalkyl, ein- oder

mehrfach durch Fluor, C_8 - C_{10} -Aryl oder Amino substituiertes O- C_1 - C_8 -Alkyl,

wobei Amino wiederum durch C_1 - C_4 -Alkyl ein- oder mehrfach substituiert sein

kann, SO_2 -NH- C_1 - C_8 -Alkyl, gegebenenfalls durch $N(C_1$ - C_8 -Alkyl) $_2$ substituiert,

SO_2 -NH-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl), SO_2 -NH- C_3 - C_8 -Cycloalkyl,

30 substituiert durch C_1 - C_4 -Alkyl, SO_2 -N(C_1 - C_8 -Alkyl) $_2$ oder CO-N(C_1 - C_8 -Alkyl) $_2$

bedeuten, und

$N(C_1-C_8\text{-Alkyl})_2$ auch für Piperidino, Morpholino oder Piperazino stehen kann, die gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl substituiert sein können, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze und Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels mit hemmender Wirkung an der pankreatischen 5 Lipase.

Außerdem ist die Verwendung der Verbindungen der Formel 1 bevorzugt, worin bedeuten:

R^4 Wasserstoff, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2,5-Dimethylpyrrol-1-yl oder C_6-C_{10} -Aryl-
10 C_1-C_4 -alkyloxy, das durch Halogen substituiert sein kann, und/oder

der Verbindungen der Formel 1, worin bedeuten:

$R^4 = NR^6-A-R^7$, mit

$R^6 =$ Wasserstoff oder Methyl,

15 $A =$ einfache Bindung und

$R^7 =$ Wasserstoff;

C_1-C_{12} -Alkyl, das ein- oder zweifach durch Halogen substituiert sein kann;

C_2-C_{18} -Alkenyl, das ein- oder zweifach durch C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkyloxycarbonyl substituiert sein kann;

20 C_6-C_{10} -Aryl- C_1-C_4 -alkyl, das durch Halogen, C_1-C_8 -Alkyloxy, CF_3 , Cyano, C_5-C_8 -Cycloalkyl, C_1-C_4 -Alkyloxycarbonyl, C_6-C_{10} -Aryl- C_1-C_4 -alkyl, C_6-C_{10} -Aryl- C_1-C_4 -alkyloxy substituiert sein kann, wobei Aryl durch Halogen oder CF_3 nochmals substituiert sein kann;

C_5-C_8 -Cycloalkyl- C_1-C_4 -alkyl;

25 oder der Gruppe $Het-(CH_2)_r$,

mit $r = 1, 2$ oder 3 und $Het =$ gesättigter oder ungesättigter 5-7-gliedriger

Heterocyclus, der mit Halogen, C_1-C_4 -Alkyloxy oder C_1-C_4 -Alkyloxycarbonyl substituiert sein kann, und/oder

30 der Verbindungen der Formel 1, worin bedeuten:

$R^4 = NR^6-A-R^7$, mit

$R^6 =$ Wasserstoff,

A = -CO- und

R^7 = C₁-C₁₈-Alkyl, das durch Halogen, Phenyl, Phenoxy, Phenylcarbonyl oder C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl substituiert sein kann, wobei Phenoxy wiederum durch Methyl, Halogen oder Methylmercapto substituiert sein kann;

5 C₂-C₁₈-Alkenyl, das durch C₈-C₁₀-Aryl substituiert sein kann;

C₈-C₁₀-Aryl, das durch Halogen, C₁-C₈-Alkyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, CF₃, OCF₃, Fluorsulfonyl, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl, Phenoxy substituiert sein kann, wobei Aryl wiederum durch C₁-C₄-Alkyloxy substituiert sein kann;

10 C₈-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyl, wobei Alkyl durch Methoxy oder CF₃ substituiert sein kann und Aryl durch Halogen; oder der Gruppe Het-(CH₂)_r,

mit r = 0 und Het = gesättigter oder ungesättigter 5-7-gliedriger Heterocyclus, der benzoanelliert und mit C₁-C₄-Alkyl, Halogen, C₁-C₄-Alkyloxy, Halogen-phenyl oder Halogen-benzylmercapto substituiert sein kann, wobei

15 benzoanelliertes Aryl wiederum durch Halogen oder Methoxy substituiert sein kann, und/oder

der Verbindungen der Formel 1, worin bedeuten:

R^4 = NR⁶-A-R⁷, mit

20 R⁶ = Wasserstoff,

A = -CO₂- und

R^7 = C₁-C₁₈-Alkyl, das durch CF₃ oder Phenyl substituiert ist;

C₈-C₁₀-Aryl;

25 C₈-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyl, das durch C₁-C₄-Alkyl, Halogen, CF₃, oder OCF₃, Benzyloxy oder Phenyl substituiert ist;

oder der Gruppe Het-(CH₂)_r,

mit r = 0 oder 1 und Het = gesättigter oder ungesättigter 5-7-gliedriger

Heterocyclus, der benzoanelliert und mit C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann, und/oder

30 R^4 = NR⁶-A-R⁷, mit

R⁶ = Wasserstoff,

A = -SO₂- und

$R^7 =$ C_1-C_8 -Alkyl, das mit CF_3 substituiert sein kann;
 C_2-C_4 -Alkenyl, das durch Phenyl substituiert sein kann;
 C_6-C_{10} -Aryl, das durch C_1-C_8 -Alkyl, Halogen, C_1-C_4 -Alkyloxy oder Benzyl substituiert sein kann;

- 5 Biphenyl-C₁-C₄-alkyl, substituiert mit Halogen;
 oder der Gruppe Het-(CH₂)_r,
 mit $r = 0$ und Het = gesättigter oder ungesättigter 5-7-gliedriger Heterocyclus,
 und/oder

- 10 der Verbindungen der Formel 1, worin bedeuten:

$R^4 = NR^6-A-R^7$, mit

$R^6 =$ Wasserstoff,

$A =$ -CO-NH- und

$R^7 =$ C_1-C_{10} -Alkyl, das durch C_1-C_4 -Alkyloxycarbonyl, $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$ oder

- 15 Phenyl substituiert sein kann, das wiederum durch Halogen oder Aminosulfonyl substituiert sein kann;

C_6-C_{10} -Aryl, das durch C_1-C_8 -Alkyl, C_1-C_8 -Alkyloxy, C_1-C_8 -Alkyloxycarbonyl, Phenoxy, OCF_3 , Benzyl oder Pyridyl, wobei Alkyl nochmals durch C_1-C_4 -Alkyloxycarbonyl oder Carboxy substituiert sein kann;

- 20 C_5-C_8 -Cycloalkyl, das durch Hydroxy substituiert sein kann oder Indanyl;
 oder der Gruppe Het-(CH₂)_r,
 mit $r = 0$ oder 1 und Het = gesättigter oder ungesättigter 5-7-gliedriger Heterocyclus, der mit Benzyl substituiert sein kann,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze und Säureadditionssalze

- 25 zur Herstellung eines Arzneimittels mit hemmender Wirkung an der pankreatischen Lipase.

Bevorzugt ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel 1, worin bedeuten:

- 30 R^2 und R^5 Wasserstoff,

R^3 Wasserstoff, C_6-C_{10} -Aryl, O- C_6-C_{10} -Aryl, gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl substituiertes C_6-C_{10} -Aryloximethyl, O-Benzyl, ein- oder mehrfach durch Fluor

oder Amino substituiertes O-C₁-C₈-Alkyl, wobei Amino wiederum durch C₁-C₄-Alkyl ein- oder mehrfach substituiert sein kann, gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl ein- oder mehrfach substituiertes O-C₃-C₈-Cycloalkyl und

5 R⁴ Wasserstoff, C₆-C₁₀-Aryl, C₃-C₈-Cycloalkyl, gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Halogen ein- oder mehrfach substituiertes O-C₆-C₁₀-Aryl oder O-C₃-C₈-Cycloalkyl, ein- oder mehrfach durch Fluor substituiertes O-C₁-C₈-Alkyl, SO₂-NH-C₁-C₈-Alkyl, gegebenenfalls durch N(C₁-C₈-Alkyl)₂ substituiert, SO₂-NH-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl), SO₂-NH-C₃-C₈-Cycloalkyl, ein- oder mehrfach substituiert durch C₁-C₄-Alkyl, SO₂-N(C₁-C₈-Alkyl)₂ oder CO-N(C₁-C₈-Alkyl)₂

10 bedeuten, und

N(C₁-C₈-Alkyl)₂ auch für Piperidino, Morpholino oder Piperazino steht, die gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituiert sein können,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze und Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels mit hemmender Wirkung an der pankreatischen

15 Lipase.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel 1, worin

R¹ für Methyl, Ethyl, Butyl, Isopropyl oder Benzyl steht und

R² und R⁵ für Wasserstoff stehen und

20 R³ für Wasserstoff, Trifluormethoxy, Trifluorbutoxi, 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyloxi, Benzyloxi, Phenoxy, Phenyl, 2-Diethylamino-ethyloxi oder 3-Methylphenoxy-methyl, und

R⁴ für Wasserstoff, Trifluormethoxy, 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyloxi, Phenoxy, 4-Chlorphenoxy, Cyclohexyl, Phenyl, Morpholinosulfonyl, 3,3,5-

25 Trimethylcyclohexyl-aminosulfonyl, 2,2,6,6,-Tetramethyl-piperidin-4-yl-aminosulfonyl, 2-(Diisopropylaminoethyl)amino-sulfonyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl-sulfonyl, 3,3,-Dimethylpiperidino-carbonyl oder 3,5-Dichlorphenoxy stehen, oder

der Verbindungen der Formel 1, worin

R¹ für Methyl, Ethyl, Butyl, Isopropyl oder Benzyl steht und

30 R² und R⁵ für Wasserstoff stehen und

R³ für Wasserstoff, Trifluormethoxy, 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyloxi, Benzyloxi oder Phenoxy und

R^4 für Wasserstoff, Trifluormethoxi, 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyloxi, Phenoxi, Cyclohexyl, Phenyl, Morpholinosulfonyl oder 3,3,5-Trimethylcyclohexylaminosulfonyl stehen,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze und Säureadditionssalze

5 zur Herstellung eines Arzneimittels mit hemmender Wirkung an der pankreatischen Lipase.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel 1, worin

R^1 C₁-C₄-Alkyl,

10 R^2 Wasserstoff,

R^3 Wasserstoff, Trifluormethoxi, Benzyloxi,

R^4 Wasserstoff, Trifluormethoxi, 4-Chlorphenoxi, 4-Trifluormethylbenzoylamino, und

R^5 Wasserstoff bedeuten

15 sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze und Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels mit hemmender Wirkung an der pankreatischen Lipase.

Ganz besonders bevorzugt ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel 1,

20 worin R^1 Methyl bedeutet

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze und Säureadditionssalze

zur Herstellung eines Arzneimittels mit hemmender Wirkung an der pankreatischen Lipase.

25 Ganz besonders bevorzugt ist außerdem die Verwendung der in den Beispielen 86, 210, 212, 213, 216, 218, 220 und 229 genannten Verbindungen der Formel 1.

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

30 Diastereomere und Mischungen davon.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche

- 5 Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel 1 sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isäthlon-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Tri-
10 fluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chloridsalz und das Weinsäuresalz, verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

- 15 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.

- 20 Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

25

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.

- 30 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.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel 1" auf 5 Verbindung(en) der Formel 1 wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel 1, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von 10 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 1,0 mg/kg liegen, die 15 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 20 Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch 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 25 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 30 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 bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder 5 Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, 10 wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel 1 abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente 15 Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in 20 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 Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, 25 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 30 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, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünnern und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale)

10 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.

15 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
20 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.

25 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.

30

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor.

Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

5

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

10 gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem 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.

15

Die folgenden Zubereitungen dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne diese jedoch einzuschränken.

Beispiel A

20 Gelatineweichkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro Kapsel:

	pro Kapsel
Wirkstoff	100 mg
aus Kokosfett fraktioniertes Triglycerid-Gemisch	400 mg

25 Kapselinhalt 500 mg

Beispiel B

Emulsion, enthaltend 60 mg Wirkstoff pro 5 ml:

	pro 100 ml Emulsion
Wirkstoff	1,2 g
Neutralöl	q.s.

15

Natriumcarboxymethylcellulose	0,6 g
Polyoxyethylen-stearat	q.s.
Glycerin rein	0,2 bis 2,0 g
Geschmacksstoff	q.s.
5 Wasser (entsalzt oder destilliert)	ad 100 ml

Beispiel C

Rektale Arzneiform, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Suppositorium:

10	pro Suppositorium
Wirkstoff	40 mg
Suppositoriengrundmasse	ad 2 g

Beispiel D

15 Tabletten, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Tablette:

	pro Tablette
Wirkstoff	40 mg
Lactose	600 mg
Maisstärke	300 mg
20 lösliche Stärke	20 mg
Magnesiumstearat	40 mg
	1000 mg

25 Beispiel E

Dragee, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro Dragees:

	pro Dragee
Wirkstoff	50 mg
Maisstärke	100 mg
30 Lactose	60 mg
sec. Calciumphosphat	30 mg
lösliche Stärke	5 mg

Magnesiumstearat	10 mg
kolloidale Kieselsäure	5 mg
	260 mg

5

Beispiel F

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

a)	Wirkstoff	100 mg
10	Maisstärke	300 mg
		400 mg
b)	Wirkstoff	140 mg
	Milchzucker	180 mg
	Maisstärke	180 mg
15		500 mg

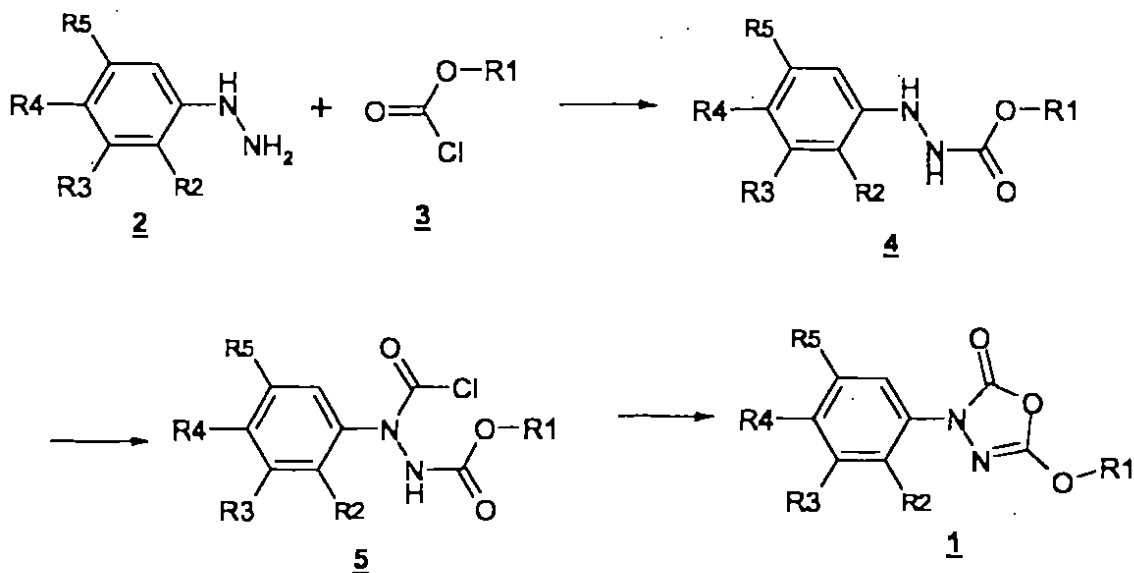
Beispiel G

Tropfen können nach folgender Rezeptur hergestellt werden (100 mg Wirkstoff in 1 ml = 20 Tropfen):

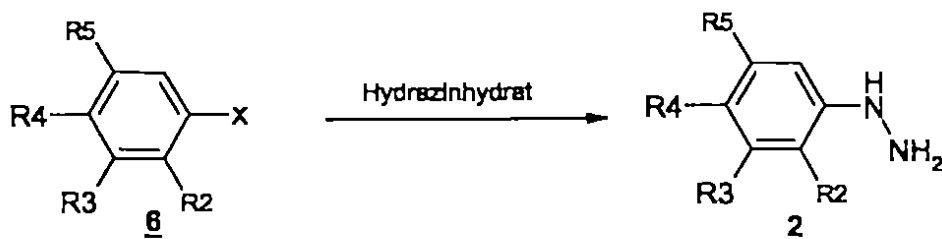
20	Wirkstoff	10 g
	Benzoessäuremethylester	0,07 g
	Benzoessäureäthylester	0,03 g
	Ethanol 96 %lg	5 ml
	entmineralisiertes Wasser	ad 100 ml

25

Die Herstellung der 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-oxdiazol-2-one der allgemeinen Formel 1 erfolgen, durch Umsetzung von Hydrazinen 5 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, zyklisiert und gegebenenfalls durch weitere chemische Modifikation der Reste R²-R⁵, wie beispielsweise durch Reduktion von
- 10 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
- 15 werden. In der Regel hat es sich als vorteilhaft herausgestellt, bei 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels zu arbeiten. Als Lösemittel kommen beispielsweise Methylchlorid, THF, DMF, Toluol, Essigester, nHeptan, Dioxan, Diethylether zu Einsatz.
- 20 Die Hydrazine der Formel 2 lassen sich nach bekannten Methoden z.B. durch Diazotierung der entsprechenden Aniline und



5 nachfolgender Reduktion nach bekannten Methoden oder durch nukleophile Substitution von geeignet substituierten Phenylderivaten 6 ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OSO}_2\text{CF}_3$) mit Hydrazinhydrat herstellen. Solche geeignete Phenylderivate können Nitro substituiertere Halogenbenzole, vorzugsweise Fluor- und Chlor-nitrobenzole sein, aus denen sich an geeigneter Stelle im Syntheseweg durch Reduktion und Umsetzung mit

10 Acylierungs- oder Alkylierungsmitteln, wie beispielweise Säurechloriden, Anhydriden, Isocyanaten, Chlorameisensäureestern, Sulfonsäurechloriden oder Alkyl- und Arylalkyl-halogeniden, oder durch reduktive Alkylierung mit Aldehyden nach bekannten Methoden die Verbindungen der Formel 1 herstellen lassen.

15

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

Beispiele:

20

Beispiel 1:

3-Methyl-4-nitro-phenylhydrazin

Zur Lösung von 15,9 g 2-Methyl-4-fluor-nitrobenzol in 10 ml N-Methylpyrrolidon werden langsam bei Raumtemperatur 5 g Hydrazinhydrat zugetropft und die Mischung

25 4 Stunden auf 65 °C unter Umrühren erwärmt. Durch Zugabe von 70 ml Wasser wird das Produkt gefällt, abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 13,3 g Fp.: 138°C

In analoger Weise wurden die folgenden Beispiele hergestellt:

Beispiel 2:

3-Fluor-4-nitro-phenylhydrazin

5 Fp.: 130°C

Beispiel 3:

2-Chlor-4-nitro-phenylhydrazin

Fp.: 144°C

10

Beispiel 4:

2-Methyl-4-nitro-phenylhydrazin

Fp.: 135°C

15 Beispiel 5:

3-(4-Fluorbenzyloxi)-2-nitro-phenylhydrazin

Fp.: 164°C

Die Ausgangsverbindung, 2-Fluor-4-(4-fluorbenzyloxi)-nitrobenzol (Fp.: 99°C) wurde
20 durch Alkylierung von 3-Fluor-4-nitro-phenol mit 4-Fluorbenzylchlorid in DMF in
Gegenwart von Pottasche hergestellt.

Beispiel 6:

3-(4-Fluorbenzyloxi)-4-nitro-phenylhydrazin (Zwischenprodukt)

25 Fp.: 145°C

Beispiel 7:

4-(4-Chlorphenoxi)-3-nitro-anilin

30 Zur Lösung von 1,29 g 4-Chlorphenol in 8 ml DMF werden 1,4 g Pottasche gefügt und
nach 30 minütigem Umrühren werden 1,6 g 4-Fluor-3-nitro-anilin zugegeben und die
Mischung 3 Stunden bei 100°C gerührt. Nach dem Erkalten werden 80 ml Wasser

zugefügt und der Niederschlag nach kurzem Verrühren abgesaugt und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 2,0 g; Fp.: 101°C

5 Beispiel 8:

4-(4-Chlorphenoxy)-3-nitro-phenylhydrazin

Zur auf 0°C abgekühlten, gerührten Mischung bestehend aus 1,9 g 4-(4-Chlorphenoxy)-3-nitro-anilin, 25 ml konz. Salzsäure und 25 ml Ethanol wird die Lösung
10 von 0,52 g Natriumnitrit in 5 ml Wasser zugetropft und die Mischung bei -0°C 60 Min nachgerührt und anschließend zur Suspension von 8,5 g Zinndichlorid-dihydrat in 8 ml konz. HCl zugetropft. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, unter Stickstoff in 200 ml Wasser aufgeschlämmt und mit 100 ml 30%ige Natronlauge bei
15 10-15°C zersetzt. Das sich bildende Öl wird mit Essigester ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet. Dann wird das Produkt mit isopropanolischer HCl gefällt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,1 g; Fp.: 221°C

Beispiel 9:

20 N'-(4-Nitro-2-methyl-phenyl)-hydrazino-ameisensäuremethylester

Zur Mischung bestehend aus 0,84 g 2-Methyl-4-nitro-phenylhydrazin, 15 ml NMP und 2 ml Pyridin wurden vorsichtig unter Eiskühlung 0,43 ml Chlorameisensäuremethylester zugetropft und dann unter langsamen Erwärmen auf RT 2 Stunden
25 gerührt. Nach Verdünnen mit 50 ml Wasser wurde die Mischung über Nacht gerührt und der Feststoff im Vakuum bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 0,81 g; Fp.:153°C

Die folgenden Beispiele wurden in ähnlicher Weise hergestellt:

30

Beispiel 10:

N'-(4-Nitro-phenyl)-hydrazino-ameisensäuremethylester (Zwischenprodukt)

Fp.: 179°C

Beispiel 11:

5 N'-(3-Fluor-4-nitro-phenyl)-hydrazino-ameisensäuremethylester

Fp.: 127,4°C

Beispiel 12:

N'-(3-Methyl-4-nitro-phenyl)-hydrazino-ameisensäuremethylester

10 Fp.: 159°C

Beispiel 13:

N'-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-hydrazino-ameisensäuremethylester

Fp.: 156°C

15

Beispiel 14:

N'-(3-(4-Fluorbenzyloxi)-4-nitro-phenyl)-hydrazino-ameisensäuremethylester

(Zwischenprodukt) Fp.: 166°C

20 Beispiel 15:

N'-(3-(4-Fluorbenzyloxi)-2-nitro-phenyl)-hydrazino-ameisensäuremethylester

Fp.: 193°C

Beispiel 16:

25 N'-(4-(4-Chlorphenoxi)-3-nitro-phenyl)-hydrazino-ameisensäuremethylester

Fp.: 147°C

Beispiel 17:

N'-(3-Piperidino-4-nitro-phenyl)-hydrazino-ameisensäuremethylester (-)

30 Fp.: 131°C

Diese Verbindung und die Verbindung des Beispiels 18 wurden durch Umsetzung von N'-(3-Fluor-4-nitro-phenyl)-hydrazino-ameisensäuremethylester mit Piperidin bzw. N-Benzyl-piperazin in NMP bei 80°C hergestellt.

5 Beispiel 18:

N'-(3-(N-Benzyl-piperazino)-4-nitro-phenyl)-hydrazino-ameisensäuremethylester
Fp.: 156°C

Beispiel 19:

10 5-Methoxy-3-(4-nitro-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

2,5 g N'-(4-Nitro-phenyl)-hydrazino-ameisensäuremethylester und 5ml Pyridin wurden in 15 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Umrühren und Eiskühlung mit 3 ml einer 20%igen toluolischen Phosgenlösung tropfenweise versetzt. Diese Mischung
15 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 Mischung im Vakuum eingeeengt und das Produkt durch Säulenchromatografie (Kieselgel, Lösungsmittel: Methanol:Methylenchlorid = 2 : 98) gereinigt und aus Isopropanol umkristallisiert.

20 Ausbeute: 1,5g Fp.: 151°C

Die folgenden Beispiele wurden analog Beispiel 4 hergestellt:

Beispiel 20:

25 5-Methoxy-3-(3-methyl-4-nitro-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on
Fp.: 112°C

Beispiel 21:

5-Methoxy-3-(4-(4-chlorphenoxy)-3-nitro-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on
30 Fp.: Öl

Beispiel 22:

5-Methoxy-3-(3-(4-fluorbenzyloxy)-2-nitro-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 99°C

5 Beispiel 23:

5-Methoxy-3-(2-methyl-4-nitro-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 111°C

Beispiel 24:

10 5-Methoxy-3-(3-(4-fluorbenzyloxy)-4-nitro-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 137°C

Beispiel 25:

5-Methoxy-3-(4-amino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

15

Die Mischung bestehend aus 1,4 g 5-Methoxy-3-(4-nitro-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on, 0,5 g Pd/C und 20ml Methanol wird unter Normaldruck bei Raumtemperatur bis zur Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge hydriert. Dann wird vom Katalysator abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeeengt. Der verbleibende halbfeste Rückstand

20 wird mit Isopropanol verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 0,75g; Fp.: 85°C

Beispiel 26:

5-Methoxy-3-(2-amino-4-(4-fluorbenzyloxy)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

25 Fp.: Öl

Beispiel 27:

5-Methoxy-3-(3-amino-4-(4-chlorphenoxi)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 133°C

30

Beispiel 28:

5-Methoxy-3-(4-amino-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 114°C

Beispiel 29:

5-Methoxi-3-(4-amino-3-(4-fluorbenzyloxi)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

5 Fp.: 195°C

Beispiel 30:

5-Methoxi-3-(4-(4-chlorphenylacetyl-amino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

10 Zur eisgekühlten Mischung bestehend aus 200 mg 5-Methoxi-3-(4-amino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on, 20 ml Methylenchlorid und 0,1 ml Pyridin werden 201 mg 4-Chlorphenylessigsäurechlorid getropft und der Ansatz 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Anteile werden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser verrührt und der Feststoff abgesaugt und bei 40°C im Vakuum getrocknet.

15 Ausbeute: 318 mg; Fp.: 161°C

In analoger Weise wurden die folgenden Beispiele hergestellt:

Beispiel 31:

20 5-Methoxi-3-(4-(4-chlorphenylacetyl-amino)-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 190°C

Beispiel 32:

5-Methoxi-3-(4-octanoyl-amino-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

25 Fp.: 110°C

Beispiel 33:

5-Methoxi-3-(4-(4-heptyl-benzoyl-amino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 155°C

30

Beispiel 34:

5-Methoxi-3-(4-(4-butyl-phenyl-sulfonyl-amino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 135°C

Beispiel 35:

5-Methoxy-3-(4-(4-chlorbutanoylamino)-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

5 Fp.: 137°C

Beispiel 36:

5-Methoxy-3-(4-pivaloylamino-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 157°C

10

Beispiel 37:

5-Methoxy-3-(4-(4-chlorphenylsulfonylamino)-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 147°C

15

Beispiel 38:

5-Methoxy-3-(4-(1-naphthylsulfonylamino)-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 123°C

20 Beispiel 39:

5-Methoxy-3-(4-(2-phenylethenylsulfonylamino)-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 129°C

25 Beispiel 40:

5-Methoxy-3-(4-(2,2,2-trifluorethyl-sulfonylamino)-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 151°C

30 Beispiel 41:

5-Methoxy-3-(4-(benzyloxycarbonylamino)-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 115°C

Beispiel 42:

5-Methoxy-3-(4-(3,4-dichlorphenylamino-carbonylamino)-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

5 Fp.: 210°C

Diese Verbindung wurde durch Umsetzung von 5-Methoxy-3-(4-amino-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on mit äquimolaren Mengen 3,4-Dichlorphenylisocyanat in Toluol bei 50°C erhalten.

10

Beispiel 43:

5-Methoxy-3-(4-(4-chlorphenylsulfonylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 169°C

15 Beispiel 44:

5-Methoxy-3-(4-(2-chlorphenylsulfonylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 171°C

Beispiel 45:

20 5-Methoxy-3-(4-(3-chlorphenylsulfonylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 141°C

Beispiel 46:

5-Methoxy-3-(4-(4-chlorphenylacetyl-amino)-3-(4-fluorbenzyloxi)-phenyl)-3-H-

25 (1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 167°C

Beispiel 47:

5-Methoxy-3-(4-benzylsulfonylamino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

30 Fp.: 153°C

Beispiel 48:

5-Methoxy-3-(4-(2-(4'-chlor-biphenyl)-ethyl)-sulfonylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on
Fp.: 165°C

5 Beispiel 49:

5-Methoxi-3-(4-isopropylsulfonylamino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on
Fp.: 180°C

Beispiel 50:

10 5-Methoxi-3-(4-dimethylamino-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on
Fp.: 71°C

Diese Verbindung wurde durch Umsetzung 5-Methoxi-3-(4-amino-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on mit Paraformaldehyd/Ameisensäure in DMF bei

15 Raumtemperatur erhalten und durch Säulenchromatografie (Kieselgel, Essigester:n-Heptan=1:1) gereinigt.

Beispiel 51:

5-Methoxi-3-(4-(4-chlorbenzylamino)-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

20 Fp.: Öl

Diese Verbindung wurde durch Umsetzung 5-Methoxi-3-(4-amino-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on mit 4-Chlorbenzaldehyd/Natriumborhydrid in Methanol/Methylenchlorid bei Raumtemperatur erhalten und durch

25 Säulenchromatografie (Kieselgel, Essigester:n-Heptan=1:1) gereinigt.

Beispiel 52:

5-Methoxi-3-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

30

Diese Verbindung wurde durch Umsetzung von 5-Methoxi-3-(4-(4-chlorbutanoylamino)-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on mit Natriumhydrid in

Dioxan bei Raumtemperatur und Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatografie (Kieselgel, Methylenchlorid:Methanol=98:2) hergestellt.

Beispiel 53:

5 5-Methoxy-3-(4-(4-oxo-pent-2-en-2-yl-amino)-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 143°C

Diese Verbindung wurde durch Umsetzung 5-Methoxy-3-(4-amino-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on mit äquimolaren Mengen Acetylaceton in Eisessig bei 80°C erhalten und durch Ausfällen durch Zugabe von Wasser und Filtration isoliert.

Beispiel 54:

15 5-Methoxy-3-(4-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on
Fp.: Öl

Diese Verbindung wurde durch Umsetzung 5-Methoxy-3-(4-amino-3-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on mit äquimolaren Mengen Acetonylaceton in Eisessig bei 80°C erhalten. Die Aufarbeitung erfolgte durch Verdünnung mit Wasser, Ausschütteln mit
20 Essigester und Säulenchromatografie (Kieselgel, Methylenchlorid) des nach dem Einengen der getrockneten organische Phase erhaltenen Rohproduktes.

Beispiel 55:

25 5-Methoxy-3-(3-(4-fluorbenzyloxi)-4-methylamino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on
Fp.: 98°C

Diese Verbindung wurde als Nebenprodukt bei der Hydrierung von 5-Methoxy-3-(3-(4-fluorbenzyloxi)-4-nitro-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on mit Platindioxid als Katalysator in Methanol bei Raumtemperatur unter Normaldruck und nach Abfiltrieren des
30 Katalysators, Einengen der Reaktionsmischung und Säulenchromatografie (Kieselgel, Methylenchlorid) erhalten.

Die Verbindungen der Beispiele 56 - 199 wurden analog den vorstehenden Beispielen hergestellt.

Beispiel 56:

5 5-Methoxy-3-(3-amino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 95°C

Beispiel 57:

5-Methoxy-3-(3-dibenzylamino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

10 Fp.: 71 °C

Beispiel 58:

5-Methoxy-3-(3-benzylamino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

15

Beispiel 59:

5-Methoxy-3-(4-(pyrid-2-yl)-amino-carbonyl-amino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 81 °C

20 Beispiel 60:

5-Methoxy-3-(3-(4-fluorbenzyl-oxi)-4-benzylloxycarbonylamino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

25 Beispiel 61:

5-Methoxy-3-(4-amino-2-methyl-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

Beispiel 62:

30 5-Methoxy-3-(3-methyl-4-(2-chlorbenzyloxycarbonylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 161 °C

Beispiel 63:

5-Methoxi-3-(4-amino-2-chlor-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 126 °C

5

Beispiel 64:

5-Methoxi-3-(2-chlor-4-nitro-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 92 °C

10 Beispiel 65:

5-Methoxi-3-(2-methyl-4-benzyloxycarbonylamino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 112 °C

Beispiel 66:

15 5-Methoxi-3-(2-methyl-4-(4-trifluormethoxybenzoylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 150 °C

Beispiel 67:

20 5-Methoxi-3-(2-chlor-4-benzyloxycarbonylamino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 150 °C

Beispiel 68:

5-Methoxi-3-(3-fluor-4-nitro-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

25 Fp.: 127 °C

Beispiel 69:

5-Methoxi-3-(4-(4-t-butyl-benzoylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 173 °C

30

Beispiel 70:

5-Methoxi-3-(4-(4-chlor-benzyl xicarbonylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 177 °C

Beispiel 71:

5-Methoxy-3-(2-chlor-4-(4-heptylbenzoylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

5 Fp.: 135 °C

Beispiel 72:

5-Methoxy-3-(4-(3,4-dichlorbenzoylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 200 °C

10

Beispiel 73:

5-Methoxy-3-(4-(2-(4-chlorphenoxy)-2-methyl-propionylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 153 °C

15

Beispiel 74:

5-Ethoxy-3-(3-methyl-4-benzyloxycarbonylamino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 94 °C

20 Beispiel 75:

5-Isopropoxy-3-(3-methyl-4-benzyloxycarbonylamino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 119 °C

Beispiel 76:

25 5-Isopropoxy-3-(3-methyl-4-butyloxycarbonylamino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 114 °C

Beispiel 77:

5-Isopropoxy-3-(3-methyl-4-(3-chlorphenylamino-carbonylamino)-phenyl)-3-H-

30 (1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 201 °C

Beispiel 78:

5-tert.Butoxi-3-(3-methyl-4-benzyloxycarbonylamino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 113 °C

5 Beispiel 79:

5-Methoxi-3-(3-methyl-4-phenoxycarbonylamino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 145 °C

Beispiel 80:

10 5-Methoxi-3-(3-methyl-4-(pyrid-3-yl-carbonylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

Beispiel 81:

15 5-Methoxi-3-(3-methyl-4-(indan-2-yl-aminocarbonylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 206 °C

Beispiel 82:

20 5-Methoxi-3-(3-methyl-4-(pyrid-3-yl-methylaminocarbonylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 229 °C

Beispiel 83:

25 5-Methoxi-3-(3-methyl-4-(pyrid-3-yl-methoxycarbonylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Fp.: 232 °C

Beispiel 84:

30 5-Methoxi-3-(3-fluor-4-benzyloxycarbonylamino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on

Beispiel 85:

5-Methoxy-3-(3-fluor-4-(4-trifluormethylbenzoylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on
Fp.: Öl

Beispiel 86:

5 5-Methoxy-3-(3-benzyloxi-4-(4-trifluormethylbenzoylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on
Fp.: 159 °C

Beispiel 87:

10 5-Methoxy-3-(3-fluor-4-(4-tert.butyl-benzoylamino)-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on
Fp.: 144 °C

Beispiel 88:

5-Methoxy-3-(3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxycarbonylamino)-phenyl)-3-H-
15 (1,3,4)oxdiazol-2-on
Fp.: 141 °C

Beispiel 89:

5-Methoxy-3-(3-methyl-4-piperidinocarbonylamino-phenyl)-3-H-(1,3,4)oxdiazol-2-on
20 Fp.: 154 °C

Beispiel 90:

5-Methoxy-3-(4-(6-methoxy-benzofuran-2-yl-carbonylamino)-phenyl)-3-H-
(1,3,4)oxdiazol-2-on
25 Fp.: 191 °C

Weitere Beispiele, die nach den oben beschriebenen Verfahren hergestellt wurden und durch Massenspektroskope (M+1) charakterisiert wurden:

Beispiel Nr	Chemische Bezeichnung:	M+1	Molge w.
----------------	------------------------	-----	-------------

91	N-[4-(5-Methoxi-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-3-methyl-benzolsulfonamid	362	361,4
92	3,4-Dimethoxi-N-[4-(5-methoxi-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-benzolsulfonamid	408	407,4
93	Chinolin-8-sulfonsäure-[4-(5-methoxi-2-oxo-[1,3,4]oxdlazol-3-yl)-phenyl]-amid	399	398,4
94	N-[4-(5-Methoxi-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-5-nitro-isophthalsäuremonomethylester	415	414,3
95	3-(2-Chlor-phenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carbonsäure [4-(5-methoxi-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-amid	427	426,8
96	3,3,3-Trifluor-2-methoxi-N-[4-(5-methoxi-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-2-phenyl-propionamid	424	423,3
97	2-Fluor-N-[4-(5-methoxi-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-benzamid	330	329,3
98	Tetradecansäure [4-(5-methoxi-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-amid	418	417,5
99	N-[4-(5-Methoxi-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-2-phenethyl-benzamid	416	415,4
100	N-[4-(5-Methoxi-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-2-(4-methoxi-phenoxy)-5-nitro-benzamid	479	478,4
101	2-(4-Benzyl oxy-phenyl)-N-[4-(5-methoxi-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-acetamid	432	431,4
102	N-[4-(5-Methoxi-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-3,3,3-triphenyl-propionamid	492	491,5
103	N-[4-(5-Methoxi-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-3,5-bis-trifluormethyl-benzamid	448	447,3
104	4-Cyano-N-[4-(5-methoxi-2-oxo-[1,3,4]oxdlazol-3-yl)-phenyl]-benzamid	337	336,3
105	Nonansäure [4-(5-methoxi-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-amid	348	347,4
106	9-[4-(5-Methoxi-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenylcarbamoyl]-nonansäure-methylester	406	405,4

107	Undecansäure [4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-amid	376	375,5
108	4-[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenylcarbamoyl]-benzolsulfonylfluorid	394	393,3
109	11-Phenoxy-undecansäure [4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-amid	468	467,6
110	N-[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-2,3-diphenyl-propionamid	416	415,4
111	4-Chlor-N-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-2-methyl-benzamid	360	359,8
112	6-Chlor-N-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-nicotinamid	347	346,7
113	5-Fluor-N-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-2-methyl-benzamid	344	343,3
114	N-[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-2,4,6-trimethyl-benzamid	354	353,4
115	N-[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-3-naphthalen-2-yl-acrylamid	388	387,4
116	5-Oxo-5-phenyl-pentansäure [4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-amid	382	381,4
117	3-(2,4-Dichlor-benzylsulfanyl)-thiophene-2-carbonsäure [4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-amid	509	508,4
118	2-Fluor-N-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-4-trifluormethyl-benzamid	398	397,3
119	1-Hexyl-3-[3-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff	335	334,4
120	1-(4-Bromo-phenyl)-3-[3-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff	406	405,2
121	1-[3-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-3-(2-methoxy-phenyl)-hamstoff	357	356,3
122	2-[3-[3-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-ureido]-3-phenyl-propionsäureäthylester	427	426,4

123	1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-[3-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff	411	410,5
124	1-[3-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-3-octyl-hamstoff	363	362,4
125	1-(4-Fluor-benzyl)-3-[3-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff	359	358,3
126	1-(2-Ethyl-phenyl)-3-[3-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff	355	354,4
127	6-[3-[3-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-ureido]-hexansäure-ethylester	393	392,4
128	1-(2,6-Dimethoxy-phenyl)-3-[3-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff	387	386,4
129	5-Methoxy-3-[4-[(thiophen-3-ylmethyl)-amino]-phenyl]-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on	304	303,3
130	4-[[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenylamino]-methyl]-benzonitrile-trifluoracetat	437	436,3
131	3-[4-(2-Brom-4,5-dimethoxy-benzylamino)-phenyl]-5-methoxy-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on	437	436,3
132	3-[4-(3-Ethoxy-4-methoxy-benzylamino)-phenyl]-5-methoxy-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	488	485,4
133	4-[[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenylamino]-methyl]-benzoesäuremethylester-trifluoracetat	470	469,4
134	Essigsäure-4-[[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenylamino]-methyl]-phenyl ester	356	355,3
135	5-Methoxy-3-[4-(pentafluorphenylmethyl-amino)-phenyl]-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on	388	387,3
136	3-[4-(4-Benzoyloxy-benzylamino)-phenyl]-5-methoxy-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	518	517,5
137	3-[4-(3,3-Dichlor-nonylamino)-phenyl]-5-methoxy-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	517	516,3
138	2-[[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-	323	322,3

	phenylamino]-methyl]-benzonitrile		
139	3-[4-(Cyclohexylmethyl-amino)-phenyl]-5-methoxy-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on	304	303,4
140	5-Methoxy-3-[4-(2,3,5-trichlor-benzylamino)-phenyl]-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	515	514,7
141	3-[4-(5-Brom-2-fluor-benzylamino)-phenyl]-5-methoxy-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	509	508,2
142	3-[4-(4-Hexyloxy-benzylamino)-phenyl]-5-methoxy-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	512	511,5
143	5-Methoxy-3-[4-[3-(3-trifluormethyl-phenoxy)-benzylamino]-phenyl]-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	572	571,4
144	3-[4-[(2-Chlor-chinolin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl]-5-methoxy-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	497	496,8
145	3-Methoxy-5-[[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenylamino]-methyl]-pyridine-2-carbonsäure methylester-trifluoracetat	501	500,4
146	Benzolsulfonsäure-4-[[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenylamino]-methyl]-phenyl ester	454	453,5
147	2-(2,6-Dimethyl-4-methylsulfanyl-phenoxy)-N-[3-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-acetamid	416	415,5
148	1-(2,4-Difluor-phenyl)-3-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff	363	362,3
149	1-[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-hamstoff	419	418,4
150	1-(2,6-Difluor-phenyl)-3-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff	363	362,3
151	1-Butyl-3-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff	307	306,3
152	1-(2-Ethoxy-phenyl)-3-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff	371	370,4

153	1-(2,6-Dibromo-4-fluor-phenyl)-3-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff	503	502,1
154	1-(4-Butoxy-phenyl)-3-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff	399	398,4
155	1-[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-trifluormethoxy-phenyl)-hamstoff	411	410,3
156	1-Benzyl-3-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff	341	340,3
157	1-(3-Fluor-phenyl)-3-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff	345	344,3
158	6-[3-[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-ureido]-hexansäure ethyl ester	393	392,4
159	1-Biphenyl-4-yl-3-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff	403	402,4
160	2-[3-[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-ureido]-benzoesäure butyl ester	427	426,4
161	5-Methoxy-3-[3-(7-methoxy-3,7-dimethyl-octylamino)-phenyl]-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	492	491,5
162	5-Methoxy-3-[3-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-phenyl]-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	418	417,4
163	3-(3-Hexylamino-phenyl)-5-methoxy-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	406	405,4
164	5-Methoxy-3-[3-(3-phenyl-propylamino)-phenyl]-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	440	439,4
165	5-Methoxy-3-(3-undecylamino-phenyl)-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	476	475,5
166	5-Methoxy-3-[3-[3-(3-trifluormethyl-phenoxy)-benzylamino]-phenyl]-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	572	571,4
167	3-[3-[(2-Chlor-chinolin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl]-5-methoxy-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	497	496,8

168	4-Fluor-benzolsulfonic acid 4-[[3-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenylamino]-methyl]-phenylester-trifluoracetat	586	585,5
169	5-Methoxy-3-[3-(3,4,5-trifluor-benzylamino)-phenyl]-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	466	465,3
170	3-[3-(3,5-Bis-trifluormethyl-benzylamino)-phenyl]-5-methoxy-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	548	547,3
171	3-(3-Dec-4-enylamino-phenyl)-5-methoxy-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	460	459,5
172	3-[3-(3-Cyclopentyl-2-phenethyloxy-benzylamino)-phenyl]-5-methoxy-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	600	599,6
173	4-[[3-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenylamino]-methyl]-benzonitril-trifluoracetat	437	436,3
174	5-Methoxy-3-[3-[(6-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-phenyl]-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	427	426,3
175	3-[3-(2-Benzylloxy-ethylamino)-phenyl]-5-methoxy-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	456	455,4
176	3-[3-(2,6-Difluor-benzylamino)-phenyl]-5-methoxy-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-trifluoracetat	448	447,3

Fp. °C

177	Dodecansäure [4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-amid	93
178	Octadec-9-ensäure [4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-amid	67
179	[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-carbamic acid 2-methoxy-ethylester	117
180	1-(4-Hydroxi-cyclohexyl)-3-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]- hamstoff	220
181	1,1-Dibutyl-3-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-hamstoff	Öl

182	5-Methoxy-benzofuran-2-carbonsäure-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-amid	199
183	4-Methyl-piperazine-1-carboxylic acid [4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-amid	Öl
184	[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-carbaminsäure-1-methyl-piperidin-4-ylester	235
185	[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-carbaminsäure-cyclohexylester	163
186	4-Benzyl-piperidin-1-carbonsäure-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-amid	146
187	1-(2-Diisopropylamino-ethyl)-3-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-hamstoff	136
188	4-(2-{3-[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-ureido}-ethyl)-benzolsulfonamid	200
189	1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-3-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-hamstoff	198
190	1-(4-Isopropyl-phenyl)-3-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-hamstoff	200
191	2-{3-[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-ureido}-3-methyl-buttersäure	246
192	[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-carbaminsäure 1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-ylester	159
193	[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-carbaminsäure 1-phenyl-ethylester	Öl
194	[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-carbaminsäure 4-isopropyl-benzylester	88
195	[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-carbaminsäure 4-trifluormethoxy-benzylester	82
196	[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-carbaminsäure 3,5-dichloro-benzylester	169
197	[4-(5-Methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-carbaminsäure biphenyl-2-ylmethylester	138

198	5-Chlor-benzofuran-2-carbonsäure-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-2-methyl-phenyl]-amid	210
199	5-Chlor-benzofuran-2-carbonsäure-[4-(5-methoxy-2-oxo-[1,3,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-amid	209

Beispiel 200:

4-Fluor-benzolsulfonsäure-morpholid (Zwischenprodukt)

Zur eiskühlten Lösung von 19,5 g 4-Fluor-benzolsulfonsäure-chlorid in 100 ml

5 Toluol wurden 20 g Morpholin getropft und die Mischung 1 Stunde am Rückfluß erhitzt.

Nach dem Erkalten wurde im Vakuum eingengt, mit Wasser verrührt, der

Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 16,9 g Fp.: 140°C

10 Beispiel 201:

4-Hydrazino-benzolsulfonsäure-morpholid (Zwischenprodukt)

5 g 4-Fluor-benzolsulfonsäure-morpholid wurden in 15 ml N-Methylpyrrolidon gelöst,

mit 2,5 g Hydrazinhydrat versetzt und 1 Stunde auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlung auf

Raumtemperatur wurden 75 ml Wasser zugefügt und bei Raumtemperatur gerührt.

15 Nach 2 Stunden wurde der Feststoff abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,2 g Fp.: 164°C

Analog wurde das folgende Beispiel hergestellt:

20 Beispiel 202:

4-Hydrazino-benzolsulfonsäure-(3,3,5-trimethyl-cyclohexyl)-amid (Zwischenprodukt)

Fp.: 129°C

Beispiel 203:

25 4-(3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyl-oxi)nitrobenzol (Zwischenprodukt)

Zur Lösung von 7,8 g 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanol in 50 ml Dimethylformamid

werden 1,3 g Natriumhydrid gefügt und die Mischung 30 Min bei 40-50°C gerührt.

Dann werden portionsweise insgesamt 7,0 g 4-Fluor-nitrobenzol zugefügt und die

Mischung anschließend 3 Stunden auf 100°C erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Zusatz von 250 ml Eiswasser wird verrührt und der gebildete Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 8,6 g Fp.: 70°C

5

Beispiel 204:

4-(3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyl-oxi)-anilin (Zwischenprodukt)

8,3 g 4-(3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyloxi)-nitrobenzol werden in 500 ml Methanol in Gegenwart von 400 mg Platindioxid unter Normaldruck bis zum Ende der

- 10 Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung einrotiert und der Rückstand, ein allmählich erstarrendes, bräunliches Öl, ohne weitere Reinigung für die weiteren Umsetzungen verwendet.

Ausbeute: 7,3 g

15 Beispiel 205:

4-(3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyl-oxi)-phenylhydrazin-hydrochlorid (Zwischenprodukt)

Zur auf -10°C abgekühlten, gerührten Mischung bestehend aus 3,7 g 4-(3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyl-oxi)-anilin, 7,5 ml Wasser und 15,5 ml konz.HCl wird die Lösung von 1,13 g Natriumnitrit in 7,5 ml Wasser zugetropft und die Mischung bei -

- 20 10°C 45 Min nachgerührt und anschließend zur Suspension von 9,3 g Zinndichlorid-dihydrat in 7 ml konz. HCl zugetropft. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, unter Stickstoff in 200 ml Wasser aufgeschlämmt und mit 100 ml 30%ige Natronlauge bei 10-15°C zersetzt. Der erneut sich bildende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in 200 ml Ether aufgenommen und mit
- 25 Natriumsulfat getrocknet. Dann wird das Produkt mit etherischer HCl gefällt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,1 g Fp.: 171°C

Beispiel 206:

- 30 N'-(4-Morpholinosulfonyl-phenyl)-hydrazino-ameisensäureethylester
(Zwischenprodukt)

Zur Mischung bestehend aus 0,275 g 4-Hydrazino-benzolsulfonsäure-morpholid, 5 ml Methylenchlorid und 1 ml Pyridin wurden vorsichtig unter Eiskühlung 114 mg Chlorameisensäureäthylester zugetropft und dann unter langsamen Erwärmen auf RT gerührt. Nach Verdünnen mit 10 ml Wasser wurde das Produkt mit Essigester 5 ausgeschüttelt, die Essigesterphase mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene ölige Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.
Ausbeute: 0,25 g

10

Beispiel 207:

3-(4-Morpholinosulfonyl-phenyl)-5-ethoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

15 Das Öl aus Beispiel 206 wurde in 5 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Umrühren und Eiskühlung mit 1 ml einer 20%igen toluolischen Phosgenlösung 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 Mischung im Vakuum eingeeengt 20 und das Produkt durch Säulenchromatografie (Kieselgel, Lösungsmittel: Methanol:Methylenchlorid = 2 : 98) gereinigt.
Ausbeute: 130 mg Fp.: 195°C

Die folgenden Beispiele wurden analog Beispiel 207 hergestellt:

25

Beispiel 208:

3-(4-Morpholinosulfonyl-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 164°C

30 Beispiel 209:

3-(4-Trifluormethoxy-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 52°C

Beispiel 210:

3-(4-Trifluormethoxy-phenyl)-5-ethoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 63°C

5

Beispiel 211:

3-(4-Trifluormethoxy-phenyl)-5-isopropoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

10 Beispiel 212:

3-(4-Trifluormethoxy-phenyl)-5-butoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

Beispiel 213:

15 3-(4-Trifluormethoxy-phenyl)-5-benzyloxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

Beispiel 214:

3-(4-(3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-amino-sulfonyl)-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

20 Fp.: 164°C

Beispiel 215:

3-(4-(3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyl-oxi)-phenyl)-5-ethoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 111°C

25

Beispiel 216:

3-(3-Benzyloxy-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

30 Beispiel 217:

3-(3-Benzyloxy-phenyl)-5-ethoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 85°C

Beispiel 218:

3-(3-Trifluormethoxy-phenyl)-5-ethoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

5

Beispiel 219:

3-(3-Trifluormethoxy-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

10 Beispiel 220:

3-(3-Trifluormethoxy-phenyl)-5-isopropoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

Beispiel 221:.

15 3-(4-(2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-4-yl-amino-sulfonyl)-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Harz

Beispiel 222:

3-(4-(2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-4-yl-amino-sulfonyl)-phenyl)-5-isopropoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

20

Fp.: Harz

Beispiel 223:

3-(4-(2-(Diisopropylaminoethyl)amino-sulfonyl)-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

25 Fp.: Öl

Beispiel 224:

3-(4-(2-(Diisopropylaminoethyl)amino-sulfonyl)-phenyl)-5-isopropoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

30 Fp.: Öl

Beispiel 225:

3-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-sulfonyl)-phenyl)-5-isopropoxi-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Harz

Beispiel 226:

5 3-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-sulfonyl)-phenyl)-5-methoxi-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Harz

Beispiel 227:

3-(3-(4,4,4-Trifluor-butyl-oxi)-phenyl)-5-ethoxi-1,3,4-oxdiazol-2-on

10 Fp.: Öl

Beispiel 228:

3-(3-(2-Diethylamino-ethyl-oxi)-phenyl)-5-ethoxi-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Harz

15

Beispiel 229:

3-(4-(4-Chlorphenoxi)-phenyl)-5-methoxi-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 68°C

20 Beispiel 230:

3-(4-(4-Chlorphenoxi)-phenyl)-5-isopropoxi-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

Beispiel 231:

25 3-(4-(3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-amino-sulfonyl)-phenyl)-5-isopropoxi-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

Beispiel 232:

30 3-(3-Phenoxi-phenyl)-5-methoxi-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 89°C

Beispiel 233:

3-(3-Phenoxy-phenyl)-5-ethoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 50°C

5 Beispiel 234:

3-(3-Phenoxy-phenyl)-5-isoproxi-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 58°C

Beispiel 235:

10 3-(4-Phenoxy-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 83°C

Beispiel 236:

3-(4-Cyclohexyl-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

15 Fp.: Harz

Beispiel 237:

3-(3-(3,3,5,5-Tetramethyl-cyclohexyl-oxi)-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 68°C

20

Beispiel 238:

3-(4-Phenyl-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: >260°C (Zers.)

25 Beispiel 239:

3-(3-(3-Methylphenoxy-methyl)-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 47°C

Beispiel 240:

30 3-(3-Phenyl-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 80°C

Beispiel 241:

3-(4-(3,3-Dimethylpiperidino-carbonyl)-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Harz

5 Beispiel 242:

3-(4-(3,3,5,5-Tetramethyl-cyclohexyloxi)-phenyl)-5-isopropoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Harz

- 10 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
- 15 Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Obesitas und von Diabetes mellitus Typ 1 und 2 geeignet.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

20 1. Herstellung des Substrats:

80 µl Tripalmitin (85 mM in Chloroform) werden mit 5 µl Glycerintri[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 1-25 min Intervallen auf Eis) bis eine homogene milchig trübe Suspension entstanden ist.

2. Assay:

Lipase Puffer: 80 mM Tris/HCl (pH 7.6), 600 mM NaCl, 8 mM CaCl₂, 8 mM benzamidine, 2 mM Pefabloc (Roche Biochemicals)(Inhibitoren erst am Testtag
30 zugeben)

Pankreatische Lipase: Angereicherte Präparation aus Schweinpankreas (Sigma

Bestell Nr. L-0382) gelöst in Lipase Puffer (100000 units/500 µl)

Durchführung:

5 µl Testsubstanz (in 100 % DMSO) oder DMSO (Kontrolle) werden mit 10 µl Substrat 5 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, Eppendorfszentrifuge, 4°C). Je 140 µl des wässrigen Überstandes (enthält das 10 freigesetzte radiomarkierte Oleat; 70 % recovery) werden in 20 ml Szintillationsgefäße überführt und mit 6 ml Szintillationscocktail (Beckman ReadySafe) versetzt. Nach kräftigem Mischung und Inkubation für 2 h bei Raumtemperatur erfolgt die Radioaktivitätsmessung im Flüssigszintillationszähler (Beckman, L8008, Tritium-Kanal mit Quenchkurve, 20 min Meßzeit).

15

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 20 Bedingungen aber ohne Lipase) abgezogen (entspricht überwiegend dem Anteil von Glycerintri-oleat 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; 25 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.

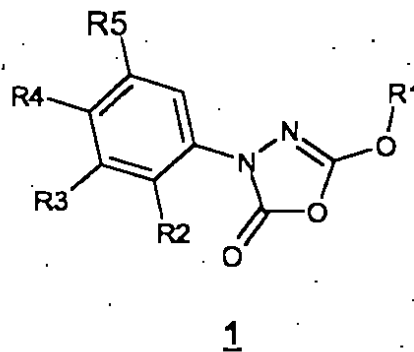
30 In diesem Testsystem zeigten die Verbindungen der Formel 1 folgende Wirkung:

Verbindung aus	IC-50
----------------	-------

Belspiel:	µM
86	1,5
210	0,7
212	0,5
213	0,5
216	0,8
218	0,7
220	1,8
229	0,6

Patentansprüche:

1. Verwendung substituierter 3-Phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxdiazol-2-one der allgemeinen Formel 1,



5

worin bedeuten:

R^1 C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, wobei beide Gruppen durch Phenyl, C_1 - C_4 -Alkyloxy, S- C_1 - C_4 -Alkyl, $N(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$ ein- oder mehrfach substituiert sein können und Phenyl wiederum durch Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkyloxy, Nitro, CF_3 , ein- oder mehrfach substituiert sein kann; und

10

R^2 , R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Nitro, C_1 - C_4 -Alkyl; C_1 - C_8 -Alkyloxy, das durch Fluor, C_6 - C_{10} -Aryl, Amino oder C_1 - C_4 -Alkyl-amino substituiert ist;

C_6 - C_{10} -Aryl- C_1 - C_4 -alkyloxy, C_6 - C_{10} -Aryloxy, C_6 - C_{10} -Aryl, C_6 - C_{10} -Aryloxy- C_1 - C_4 -alkyl, 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;

15

SO_2 -NH- C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls durch $N(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$ substituiert, SO_2 -NH-(2,2,6,6,-Tetramethylpiperidin-4-yl), SO_2 -NH- C_3 - C_8 -Cycloalkyl,

20

gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl ein- oder mehrfach substituiert, SO_2 -N(C_1 - C_6 -Alkyl) $_2$ oder COX bedeuten,

2- Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2,5-Dimethylpyrrol-1-yl oder NR^6 -A- R^7 ,

mit der Maßgabe, dass R^2 , R^3 , R^4 und R^5 nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten mit

25

- X O-C₁-C₈-Alkyl, NH-C₁-C₈-Alkyl, NH-C₃-C₈-Cycloalkyl oder N(C₁-C₈-Alkyl)₂ und N(C₁-C₈-Alkyl)₂ auch für Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino oder Piperazino stehen kann, die gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, Benzyl, C₈-C₁₀-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkyl, CO-C₈-C₁₀-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-C₁-C₄-Alkyl oder SO₂-C₈-C₁₀-Aryl substituiert sein können;
- 5 R⁶ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder C₈-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyl, wobei Aryl durch Halogen, CF₃, C₁-C₈-Alkyloxy oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;
- A eine einfache Bindung, CO_n, SO_n oder CONH;
- n 1 oder 2;
- 10 R⁷ Wasserstoff;
C₁-C₁₈-Alkyl oder C₂-C₁₈-Alkenyl, die ein- bis dreifach durch C₁-C₄-Alkyl, Halogen, CF₃, C₁-C₄-Alkyloxy, N(C₁-C₄-Alkyl)₂, -COOH, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl, C₈-C₁₂-Aryl, C₈-C₁₂-Aryloxy, C₈-C₁₂-Arylcarbonyl, C₈-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyloxy oder Oxo substituiert sein können, wobei Aryl wiederum durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, Aminosulfonyl oder Methylmercapto substituiert sein kann;
- 15 C₈-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyl, C₅-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₅-C₈-Cycloalkyl, C₈-C₁₀-Aryl-C₂-C₈-alkenyl, C₈-C₁₀-Aryl, Biphenyl, Diphenyl-C₁-C₄-alkyl, Indanyl, die durch C₁-C₁₈-Alkyl, C₁-C₁₈-Alkyloxy, C₃-C₈-Cycloalkyl, COOH, Hydroxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₈-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyl, C₈-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyloxy, C₈-C₁₀-Aryloxy, Nitro, Cyano, C₈-C₁₀-Aryl, Fluorsulfonyl, C₁-C₈-Alkyloxycarbonyl, C₈-C₁₀-Arylsulfonyloxy, Pyridyl, NHSO₂-C₈-C₁₀-Aryl, Halogen, CF₃ oder OCF₃ ein- oder zweifach substituiert sein können, wobei Alkyl nochmals durch C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl, CF₃ oder Carboxy substituiert sein kann und Aryl durch Halogen, CF₃ oder C₁-C₄-Alkyloxy;
- 20 oder die Gruppe Het-(CH₂)_r,
mit r = 0, 1, 2 oder 3 und Het = gesättigter oder ungesättigter 5-7-gliedriger Heterocyclus, der benzoanelliert und mit C₁-C₄-Alkyl, C₈-C₁₀-Aryl, Halogen, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl, C₈-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyl, C₈-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkylmercapto oder Nitro substituiert sein kann, wobei benzoanelliertes Aryl wiederum durch Halogen, C₁-C₄-Alkyloxy oder CF₃ und Alkyl in Arylalkyl durch Methoxy und CF₃ substituiert sein kann,
- 30

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze und Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels mit hemmender Wirkung an der pankreatischen Lipase.

5

2. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß Anspruch 1, worin bedeuten:

R^1 C_1 - C_8 -Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann; und/oder
 R^5 Wasserstoff; und/oder

10 R^2 Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkyloxy oder Amino.

3. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 2, in denen

15 R^3 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_6 - C_{10} -Aryl- C_1 - C_4 -alkyloxy, das gegebenenfalls im Arylteil durch Halogen substituiert sein kann oder NR^6 -A- R^7 mit

R^6 = Wasserstoff oder Benzyl,

A = einfacher Bindung und

20 R^7 = C_6 - C_{10} -Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, das durch Halogen, CF_3 , Cyano, Phenyl- C_1 - C_4 -alkyloxy, CF_3 -Phenoxy, C_5 - C_8 -Cycloalkyl oder Fluorsulfonyloxy substituiert sein kann;

C_1 - C_{12} -Alkyl, das durch C_1 - C_4 -Alkyloxy, Phenyl, CF_3 oder Phenyl- C_1 - C_4 -alkyloxy substituiert sein kann;

25 C_2 - C_{12} -Alkenyl oder der Gruppe $Het-(CH_2)_r$, mit $r = 0$ oder 1, und Het = gesättigter oder ungesättigter 5-7-gliedriger Heterocyclus, der benzoanelliert und mit C_1 - C_4 -Alkyl oder Halogen substituiert sein kann, bedeutet.

4. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 2, worin bedeuten:

30 R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_6 - C_{10} -Aryl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl substituiertes C_6 - C_{10} -Aryloximethyl, gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl oder Halogen ein- oder mehrfach substituiertes O-Benzyl O- C_6 - C_{10} -Aryl oder O- C_3 - C_8 -Cycloalkyl, ein- oder

- mehrfach durch Fluor, C₆-C₁₀-Aryl oder Amino substituiertes O-C₁-C₆-Alkyl, wobei Amino wiederum durch C₁-C₄-Alkyl ein- oder mehrfach substituiert sein kann, SO₂-NH-C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls durch N(C₁-C₆-Alkyl)₂ substituiert, SO₂-NH-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl), SO₂-NH-C₃-C₈-Cycloalkyl, substituiert durch C₁-C₄-Alkyl, SO₂-N(C₁-C₆-Alkyl)₂ oder CO-N(C₁-C₆-Alkyl)₂ bedeuten, und N(C₁-C₆-Alkyl)₂ auch für Piperidino, Morpholino oder Piperazino stehen kann, die gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituiert sein können.
- 10 5. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, worin bedeuten:
R⁴ Wasserstoff, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2,5-Dimethylpyrrol-1-yl oder C₆-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyloxy, das durch Halogen substituiert sein kann.
- 15 6. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, worin bedeuten:
R⁴ = NR⁶-A-R⁷, mit
R⁶ = Wasserstoff oder Methyl,
A = einfache Bindung und
20 R⁷ = Wasserstoff;
C₁-C₁₂-Alkyl, das ein- oder zweifach durch Halogen substituiert sein kann;
C₂-C₁₈-Alkenyl, das ein- oder zweifach durch C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl substituiert sein kann;
C₆-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyl, das durch Halogen, C₁-C₆-Alkyloxy, CF₃, Cyano, C₅-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl, C₆-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyl, C₆-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyloxy substituiert sein kann, wobei Aryl durch Halogen oder CF₃ nochmals substituiert sein kann;
25 C₅-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl;
oder der Gruppe Het-(CH₂)_r,
30 mit r = 1, 2 oder 3 und Het = gesättigter oder ungesättigter 5-7-gliedriger Heterocyclus, der mit Halogen, C₁-C₄-Alkyloxy oder C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl substituiert sein kann.

7. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, worin bedeuten:

$R^4 = NR^6-A-R^7$, mit

5 $R^6 =$ Wasserstoff,

$A =$ -CO- und

$R^7 =$ C₁-C₁₈-Alkyl, das durch Halogen, Phenyl, Phenoxy, Phenylcarbonyl oder C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl substituiert sein kann, wobei Phenoxy wiederum durch Methyl, Halogen oder Methylmercapto substituiert sein kann;

10 C₂-C₁₈-Alkenyl, das durch C₆-C₁₀-Aryl substituiert sein kann;

C₆-C₁₀-Aryl, das durch Halogen, C₁-C₈-Alkyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, CF₃, OCF₃, Fluorsulfonyl, C₁-C₄-Alkyloxycarbonyl, Phenoxy substituiert sein kann, wobei Aryl wiederum durch C₁-C₄-Alkyloxy substituiert sein kann;

15 C₆-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyl, wobei Alkyl durch Methoxy oder CF₃ substituiert sein kann und Aryl durch Halogen;

oder der Gruppe Het-(CH₂)_r,

mit $r = 0$ und Het = gesättigter oder ungesättigter 5-7-gliedriger Heterocyclus, der benzoanelliert und mit C₁-C₄-Alkyl, Halogen, C₁-C₄-Alkyloxy, Halogen-phenyl oder Halogen-benzylmercapto substituiert sein kann, wobei

20 benzoanelliertes Aryl wiederum durch Halogen oder Methoxy substituiert sein kann.

8. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, worin bedeuten:

25 $R^4 = NR^6-A-R^7$, mit

$R^6 =$ Wasserstoff,

$A =$ -CO₂- und

$R^7 =$ C₁-C₁₈-Alkyl, das durch CF₃ oder Phenyl substituiert ist;

C₆-C₁₀-Aryl;

30 C₆-C₁₀-Aryl-C₁-C₄-alkyl, das durch C₁-C₄-Alkyl, Halogen, CF₃, oder OCF₃, Benzyloxy oder Phenyl substituiert ist;

oder der Gruppe Het-(CH₂)_r,

mit $r = 0$ oder 1 und Het = gesättigter oder ungesättigter 5-7-gliedriger Heterocyclus, der benzoanelliert und mit C_1 - C_4 -Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann.

- 5 9. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, worin bedeuten:

$R^4 = NR^6-A-R^7$, mit

$R^6 =$ Wasserstoff,

$A = -SO_2-$ und

- 10 $R^7 = C_1$ - C_8 -Alkyl, das mit CF_3 substituiert sein kann;

C_2 - C_4 -Alkenyl, das durch Phenyl substituiert sein kann;

C_6 - C_{10} -Aryl, das durch C_1 - C_8 -Alkyl, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyloxy oder Benzyl substituiert sein kann;

Biphenyl- C_1 - C_4 -alkyl, substituiert mit Halogen;

- 15 oder der Gruppe Het- $(CH_2)_r$,

mit $r = 0$ und Het = gesättigter oder ungesättigter 5-7-gliedriger Heterocyclus.

10. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, worin bedeuten:

- 20 $R^4 = NR^6-A-R^7$, mit

$R^6 =$ Wasserstoff,

$A = -CO-NH-$ und

- 25 $R^7 = C_1$ - C_{10} -Alkyl, das durch C_1 - C_4 -Alkyloxycarbonyl, $N(C_1$ - C_4 -Alkyl) $_2$ oder Phenyl substituiert sein kann, das wiederum durch Halogen oder Aminosulfonyl substituiert sein kann;

C_6 - C_{10} -Aryl, das durch C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkyloxy, C_1 - C_8 -Alkyloxycarbonyl,

Phenoxy, OCF_3 , Benzyl oder Pyridyl, wobei Alkyl nochmals durch C_1 - C_4 -

Alkyloxycarbonyl oder Carboxy substituiert sein kann;

C_5 - C_8 -Cycloalkyl, das durch Hydroxy substituiert sein kann oder Indanyl;

- 30 oder der Gruppe Het- $(CH_2)_r$,

mit $r = 0$ oder 1 und Het = gesättigter oder ungesättigter 5-7-gliedriger

Heterocyclus, der mit Benzyl substituiert sein kann.

11. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 10, worin bedeuten:

R^2 und R^5 Wasserstoff,

5 R^3 Wasserstoff, C_6-C_{10} -Aryl, $O-C_6-C_{10}$ -Aryl, gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl substituiertes C_6-C_{10} -Aryloximethyl, O -Benzyl, ein- oder mehrfach durch Fluor oder Amino substituiertes $O-C_1-C_8$ -Alkyl, wobei Amino wiederum durch C_1-C_4 -Alkyl ein- oder mehrfach substituiert sein kann, gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl ein- oder mehrfach substituiertes $O-C_3-C_8$ -Cycloalkyl und

10 R^4 Wasserstoff, C_6-C_{10} -Aryl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl oder Halogen ein- oder mehrfach substituiertes $O-C_6-C_{10}$ -Aryl oder $O-C_3-C_8$ -Cycloalkyl, ein- oder mehrfach durch Fluor substituiertes $O-C_1-C_8$ -Alkyl, SO_2 - $NH-C_1-C_8$ -Alkyl, gegebenenfalls durch $N(C_1-C_8-Alkyl)_2$ substituiert, $SO_2-NH-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)$, $SO_2-NH-C_3-C_8$ -Cycloalkyl, ein- oder mehrfach
15 substituiert durch C_1-C_4 -Alkyl, $SO_2-N(C_1-C_8-Alkyl)_2$ oder $CO-N(C_1-C_8-Alkyl)_2$ bedeuten, und
 $N(C_1-C_8-Alkyl)_2$ auch für Pipedino, Morpholino oder Piperazino steht, die gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl substituiert sein können.

20 12. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 11, worin

R^1 für Methyl, Ethyl, Butyl, Isopropyl oder Benzyl steht und

R^2 und R^5 für Wasserstoff stehen und

R^3 für Wasserstoff, Trifluormethoxy, Trifluorbutoxy, 3,3,5,5-

25 Tetramethylcyclohexyloxy, Benzyloxy, Phenoxi, Phenyl, 2-Diethylamino-ethyloxy oder 3-Methylphenoxi-methyl, und

R^4 für Wasserstoff, Trifluormethoxy, 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyloxy, Phenoxi, 4-Chlorphenoxi, Cyclohexyl, Phenyl, Morpholinosulfonyl, 3,3,5-

Trimethylcyclohexyl-aminosulfonyl, 2,2,6,6,-Tetramethyl-piperidin-4-yl-

30 aminosulfonyl, 2-(Diisopropylaminoethyl)amino-sulfonyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl-sulfonyl, 3,3,-Dimethylpiperidino-carbonyl oder 3,5-Dichlorphenoxi stehen.

13. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 11, worin
R¹ für Methyl, Ethyl, Butyl, Isopropyl oder Benzyl steht und
R² und R⁵ für Wasserstoff stehen und
- 5 R³ für Wasserstoff, Trifluormethoxy, 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyloxi, Benzyloxi oder Phenoxi und
R⁴ für Wasserstoff, Trifluormethoxy, 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyloxi, Phenoxi, Cyclohexyl, Phenyl, Morpholinosulfonyl oder 3,3,5-Trimethylcyclohexylaminosulfonyl stehen.
- 10
14. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 13, worin
R¹ C₁-C₄-Alkyl,
R² Wasserstoff,
15 R³ Wasserstoff, Trifluormethoxy, Benzyloxi,
R⁴ Wasserstoff, Trifluormethoxy, 4-Chlorphenoxi, 4-Trifluormethylbenzoylamino, und
R⁵ Wasserstoff bedeuten.
- 20 15. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 14, worin R¹ Methyl bedeutet.
16. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 15 in Kombination mit einem oder mehreren Hemmern der pankreatischen Lipase
25 zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe oder Behandlung von Obesitas.
17. Verwendung der Verbindungen der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 15 in Kombination mit einem oder mehreren Hemmern der pankreatischen Lipase
30 zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe oder Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 und 2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/01560

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4152 A61P3/02 A61P3/10

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 A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

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) cited in the application * Seite 6, Zeilen 26-Seite 7, Zeile 2; Ansprüche 15, 16 *	1-15,17
X	WO 01 17981 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 15 March 2001 (2001-03-15) cited in the application * Seite 4, Zeile 30 *	1-15,17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

15 May 2003

Date of mailing of the international search report

28/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentieren 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Böttner, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/01560

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
			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
			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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen
PCT/EP 03/01560

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/4152 A61P3/02 A61P3/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 66531 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. September 2001 (2001-09-13) in der Anmeldung erwähnt * Seite 6, Zeilen 26-Seite 7, Zeile 2; Ansprüche 15, 16 *	1-15, 17
X	WO 01 17981 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 15. März 2001 (2001-03-15) in der Anmeldung erwähnt * Seite 4, Zeile 30 *	1-15, 17

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Prioritätsliste

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - *E* Mikros Dokument, das jedoch erst im oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
 - *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 - *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 - *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 - *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 15. Mai 2003	Abschlußdatum des internationalen Recherchenberichts 28/05/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchebehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-2018	Bevollmächtigter Beauftragter Böttner, U

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 03/01560

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0166531 A	13-09-2001	DE 10010968 A1	13-09-2001
		DE 10102265 C1	08-08-2002
		AU 3378701 A	17-09-2001
		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
		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) Número de Publicación Internacional
WO 03/072098 A1

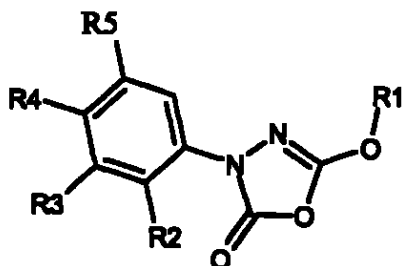
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/4152, A61P 3/02, 3/10
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/01560
(22) Fecha de Presentación Internacional: 17 Febrero 2003 (17.02.2003)
(25) Idioma de Presentación: Alemán
(26) Idioma de Publicación: Alemán
(30) Datos de Prioridad: 10208986.8 28 Febrero 2002 (28.02.2002) DE
- (71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE);
Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE)
- (72) Inventores: SCHOENAFINGER, Karl; Holunderweg 8, 63755 Alzenau (DE);
PETRY, Stefan; Johannesallee 12, 65929 Frankfurt (DE); MUELLER,
Günter; Im Haindell 1b, 65843 Sulzbach (DE); BAUER, Armin; Obere
Borngasse 2c, 65843 Sulzbach (DE); HEUER, Hubert, 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, SL, 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, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GO, 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 número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: USO DE 3-FENIL-5-ALCOXI-1,3,4-OXADIAZOL-2-ONA SUSTITUIDA PARA PRODUCIR MEDICAMENTOS QUE INHIBEN LA LIPASA PANCREÁTICA



(57) Extracto: La invención se relaciona con el uso de 3-fenil-5-alcoxi-1,3,4-oxadiazol-2-onas, en adición con sus sales farmacológicamente compatibles y sales de adición ácida para producir medicamentos, que exhiben una acción inhibitoria en la lipasa pancreática, PL. La invención se relaciona con el uso de compuestos de la fórmula (I), en donde los grupos son definidos como se cita, en adición con sus sales farmacológicamente compatibles y sales de adición ácida para producir un medicamento para la profilaxis o tratamiento de la obesidad o diabetes mellitus tipo 1 y 2.

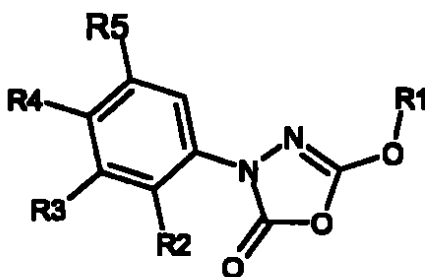
Uso de 3-fenil-5-alcoxi-1,3,4-oxadiazol-2-onas sustituidas para producir medicamentos con un efecto inhibidor sobre la lipasa pancreática

5 La invención se refiere al uso de 3-fenil-5-alcoxi-1,3,4-oxadiazol-2-onas sustituidas para producir medicamentos que tienen un efecto inhibidor sobre la lipasa pancreática, PL.

En los documentos WO 01/17981 (HMR 1999/L 052) y WO
10 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.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que las 3-fenil-5-alcoxi-1,3,4-oxadiazol-2-onas sustituidas muestran
15 un efecto inhibidor sobre la lipasa pancreática, PL.

Por lo tanto, la invención se refiere al uso de 3-fenil-5-alcoxi-1,3,4-oxadiazol-2-onas sustituidas de fórmula 1



1

20

en la que los significados son:

R¹ los grupos alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₉, siendo posible que ambos grupos estén sustituidos una o más veces con los grupos fenilo, alquilo de C₁-C₄, S-
25 alquilo de C₁-C₄, N(alquilo de C₁-C₄)₂, y el grupo fenilo es posible que a su vez esté sustituido una o más veces con los grupos halógeno, alquilo de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄, nitro, CF₃; y

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, o los grupos halógeno, nitro, alquilo de C_1-C_4 ; alquilo de C_1-C_4 , que está sustituido con los grupos flúor, arilo de C_6-C_{10} , amino o alquilo de C_1-C_4 -amino;
 5 los grupos arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 , arilo de C_6-C_{10} , arilo de C_6-C_{10} , arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_3-C_4 , cicloalquilo de C_3-C_8 u O-cicloalquilo de C_3-C_8 , cada uno de los cuales puede estar sustituido una, dos o tres veces con los grupos halógeno, CF_3 , alquilo de C_1-C_4 o
 10 alquilo de C_1-C_4 ;
 los grupos SO_2 -NH-alquilo de C_1-C_6 , opcionalmente sustituidos con $N(\text{alquilo de } C_1-C_6)_2$, o SO_2 -NH-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il), SO_2 -NH-cicloalquilo de C_3-C_8 , opcionalmente sustituido una o más veces con los grupos
 15 alquilo de C_1-C_4 , o SO_2 -N(alquilo de C_1-C_6)₂ o COX, 2-oxo-pirrolidin-1-il, 2,5-dimetilpirrol-1-ilo o NR^6 -A- R^7 ,

con la condición de que R^2 , R^3 , R^4 y R^5 no sean simultáneamente hidrógeno, con

20

X los grupos O-alquilo de C_1-C_6 , NH-alquilo de C_1-C_6 , NH-cicloalquilo de C_3-C_8 o $N(\text{alquilo de } C_1-C_6)_2$ y $N(\text{alquilo de } C_1-C_6)_2$ también puede ser los grupos pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o piperazino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con
 25 los grupos alquilo de C_1-C_4 , bencilo, arilo de C_6-C_{10} , CO-alquilo de C_1-C_4 , CO-arilo de C_6-C_{10} , CO-O-alquilo de C_1-C_4 , SO_2 -alquilo de C_1-C_4 , o SO_2 -arilo de C_6-C_{10} ;

R^6 hidrógeno, o los grupos alquilo de C_1-C_4 , o arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 , en el que el grupo arilo puede estar sustituido con los grupos halógeno, CF_3 , alquilo de C_1-C_8 o alquilo de C_1-C_4 ;
 30

A un enlace simple, CO_n , SO_n o $CONH$;

n 1 ó 2;

35 R^7 hidrógeno;

los grupos alquilo de C_1-C_{18} o alqueno de C_2-C_{18} , cada uno de los cuales puede estar sustituido de una a tres

veces con los grupos alquilo de C₁-C₄, halógeno, CF₃, alquiloxi de C₁-C₄, N(alquilo de C₁-C₄)₂, -COOH, alquiloxi de C₁-C₄-carbonilo, arilo de C₆-C₁₂, ariloxi de C₆-C₁₂, arilo de C₆-C₁₂-carbonilo, arilo de C₆-C₁₀-alquiloxi de C₁-C₄, u oxo, en los que el grupo arilo a su vez puede estar sustituido con los grupos halógeno, alquilo de C₁-C₄, aminosulfonilo o metilmercapto;

los grupos arilo de C₆-C₁₀-alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₅-C₈-alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₅-C₈, arilo de C₆-C₁₀-alquenilo de C₂-C₆, arilo de C₆-C₁₀, bifenililo, difenil-alquilo de C₁-C₄, indanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido una o dos veces con los grupos alquilo de C₁-C₁₈, alquiloxi de C₁-C₁₈, cicloalquilo de C₃-C₈, COOH, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄-carbonilo, arilo de C₆-C₁₀-alquilo de C₁-C₄, arilo de C₆-C₁₀-alquiloxi de C₁-C₄, ariloxi de C₆-C₁₀, nitro, ciano, arilo de C₆-C₁₀, fluorosulfonilo, alquiloxi de C₁-C₆-carbonilo, arilo de C₆-C₁₀-sulfoniloxi, piridilo, NHSO₂-arilo de C₆-C₁₀, halógeno, CF₃ u OCF₃, en los que el grupo alquilo puede estar de nuevo sustituido con los grupos alquiloxi de C₁-C₄-carbonilo, CF₃ o carboxilo, y el grupo arilo con los grupos halógeno, CF₃ o alquiloxi de C₁-C₄;

O el grupo Het-(CH₂)_r-,

con r = 0, 1, 2 ó 3, y Het = un grupo heterociclo saturado o insaturado de 5-7 miembros que puede estar benzofundido y sustituido con los grupos alquilo de C₁-C₄, arilo de C₆-C₁₀, halógeno, alquiloxi de C₁-C₄, alquiloxi de C₁-C₄-carbonilo, arilo de C₆-C₁₀-alquilo de C₁-C₄, arilo de C₆-C₁₀-alquilo de C₁-C₄-mercapto, o nitro, en los que el grupo arilo benzofundido puede a su vez sustituido con los grupos halógeno, alquiloxi de C₁-C₄ o CF₃, y el grupo alquilo en el grupo arilalquilo con los grupos metoxi y CF₃,

y sus sales y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables para producir un medicamento con un efecto inhibidor sobre la lipasa pancreática.

5 Dichos radicales arilo pueden opcionalmente estar sustituidos una o más veces con los grupos alquilo de C_1-C_9 , alquilo de C_1-C_9 , halógeno, y trifluorometilo. Dichos radicales cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces con los grupos alquilo de C_1-C_4 y arilo de
10 C_6-C_{10} , y dichos radicales alquilo pueden estar sustituidos con los grupos hidroxilo, dialquilo de C_1-C_4 -amino y flúor. El grupo halógeno es flúor, cloro y bromo, preferiblemente flúor y cloro. Los grupos alquilo, alqueno, alquilo, etc., pueden ser ramificados o no ramificados.

15

El uso preferido es el de compuestos de fórmula 1 en la que los significados son:

R^1 un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo fenilo; y/o

20 R_5 hidrógeno; y/o

R^2 hidrógeno, o los grupos halógeno, alquilo de C_1-C_4 , alquilo de C_1-C_9 o amino,

y sus sales y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables para producir un medicamento con un efecto in-

25 hibidor sobre la lipasa pancreática.

Otro uso preferido es el de los compuestos de fórmula 1 en la que:

30 R^3 es hidrógeno o los grupos alquilo de C_1-C_4 , arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 que opcionalmente puede estar sustituido en el resto arilo con un grupo halógeno, o es el grupo NR^6-A-R^7 con

R^6 = hidrógeno o un grupo bencilo,

A = un enlace simple, y

35 R^7 = un grupo arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 que puede estar sustituido con los grupos halógeno, CF_3 , ciano,

fenilo-alquilo de C_1-C_4 , CF_3 -fenoxi, cicloalquilo de C_5-C_8 o fluorosulfonilo;
alquilo de C_1-C_{12} que puede estar sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_4 , fenilo, CF_3 o fenilo-alquilo de C_1-C_4 ;
un grupo alqueno de C_2-C_{12} o el grupo $Het-(CH_2)_r-$, con $r = 0$ ó 1 , y Het = un grupo heterociclo saturado o insaturado de 5-7 miembros que puede estar benzofundido y sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_4 , o halógeno,
o

de los compuestos de fórmula 1 en la que los significados son:

R^2 y R^3 , independientemente uno de otro, hidrógeno o los grupos arilo de C_6-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_8 , arilo de C_6-C_{10} -metilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de C_1-C_4 , O-bencilo opcionalmente sustituido con un grupo halógeno o mono o polialquilo de C_1-C_4 , O-arilo de C_6-C_{10} u O-cicloalquilo de C_3-C_8 , O-alquilo de C_1-C_6 sustituido con los grupos mono o polifluor, arilo de C_6-C_{10} o amino, en el que el grupo amino puede a su vez estar sustituido una o más veces con los grupos alquilo de C_1-C_4 o SO_2-NH -alquilo de C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con un grupo N (alquilo de C_1-C_6)₂, o SO_2-NH -(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il), SO_2-NH -cicloalquilo de C_3-C_8 , sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_4 , SO_2-N (alquilo de C_1-C_6)₂ o $CO-N$ (alquilo de C_1-C_6)₂, y N (alquilo de C_1-C_6)₂ también puede ser los grupos piperidino, morfolino o piperazino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de C_1-C_4 ,
y sus sales y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, para producir un medicamento con un efecto inhibidor sobre la lipasa pancreática.

Un uso adicionalmente preferido es el de los compuestos de fórmula 1 en la que los significados son:

R^4 hidrógeno o los grupos 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2,5-dimetilpirrol-1-ilo o arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 , que opcionalmente pueden estar sustituidos con un grupo halógeno, y/o

5

de los compuestos de fórmula 1 en la que los significados son:

$R^4 = NR^6-A-R^7$, con

R^6 = hidrógeno o un grupo metilo,

10

A = un enlace simple, y

R^7 = hidrógeno;

un grupo alquilo de C_1-C_{12} que puede estar sustituido una o dos veces con un grupo halógeno;

15

alquenilo de C_2-C_{18} que puede estar sustituido una o dos veces con los grupos alquilo de C_1-C_4 o alquilo de C_1-C_4 -carbonilo;

20

un grupo arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 que puede estar sustituido con los grupos halógeno, alquilo de C_1-C_6 , CF_3 , ciano, cicloalquilo de C_5-C_6 , alquilo de C_1-C_4 -carbonilo, arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 , arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 , en los que el grupo arilo puede estar de nuevo sustituido con los grupos halógeno o CF_3 ;

un grupo cicloalquilo de C_5-C_8 -alquilo de C_1-C_4 ;

o el grupo $Het-(CH_2)_r-$,

25

con $r = 1, 2$ ó 3 , y Het = un grupo heterociclo saturado o insaturado de 5-7 miembros que pueden estar sustituidos con los grupos halógeno, alquilo de C_1-C_4 , o alquilo de C_1-C_4 -carbonilo, y/o

30

de los compuestos de fórmula 1 en la que los significados son:

$R^4 = NR^6-A-R^7$, con

R^6 = hidrógeno,

$A = -CO-$, y

35

R^7 = un grupo alquilo de C_1-C_{18} que puede estar sustituido con los grupos halógeno, fenilo, fenoxi, fenilcarbonilo o alquilo de C_1-C_4 -carbonilo, en el que el grupo fe-

- noxi puede a su vez estar sustituido con los grupos metilo, halógeno o metilmercapto;
- un grupo alqueno de C_2-C_{18} que puede estar sustituido con un grupo arilo de C_6-C_{10} ;
- 5 un grupo arilo de C_6-C_{10} que puede estar sustituido con los grupos halógeno, alquilo de C_1-C_8 ; fenilo-alquilo de C_1-C_4 , CF_3 , OCF_3 , fluorosulfonilo, alquilo de C_1-C_4 -carbonilo, fenoxi, en los que el grupo arilo puede a su vez estar sustituido con un grupo alquilo de C_1-C_4 ;
- 10 un grupo arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 , en el que el grupo alquilo puede estar sustituido con los grupos metoxi o CF_3 , y el grupo arilo con un grupo halógeno; o el grupo $Het-(CH_2)_r-$, con $r = 0$, y Het = un grupo heterociclo saturado o insaturado de 5-7 miembros que puede estar benzofundido y
- 15 sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_4 , halógeno, alquilo de C_1-C_4 , halofenilo o halobencilmercapto, en el que el grupo arilo benzofundido puede a su vez estar sustituido con los grupos halógeno o metoxi, y/o
- 20 de los compuestos de fórmula 1 en la que los significados son:
- $R^4 = NR^6-A-R^7$, con
- R^6 = hidrógeno,
- 25 $A = -CO_2-$, y
- R^7 = un grupo alquilo de C_1-C_{18} que está sustituido con los grupos CF_3 o fenilo;
- un grupo arilo de C_6-C_{10} ;
- un grupo arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 que está sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_4 , halógeno, CF_3 u
- 30 OCF_3 , benciloxi o fenilo;
- o el grupo $Het-(CH_2)_r-$, con $r = 0$ ó 1 , y Het = un grupo heterociclo saturado o insaturado de 5-7 miembros que puede estar benzofundido y
- 35 sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_4 o bencilo, y/o
- $R^4 = NR^6-A-R^7$, con

R^6 = hidrógeno,

A = $-\text{SO}_2-$, y

R^7 = un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con el grupo CF_3 ;

5 un grupo alquenoilo de C_2-C_4 que puede estar sustituido con un grupo fenilo;

un grupo arilo de C_6-C_{10} que puede estar sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_4 , halógeno, alquiloxi de C_1-C_4 o bencilo;

10 un grupo bifenililo-alquilo de C_1-C_4 sustituido con un grupo halógeno;

o el grupo $\text{Het}-(\text{CH}_2)_r-$,

con $r = 0$, y Het = un grupo heterociclo saturado o insaturado de 5-7 miembros, y/o

15

de los compuestos de fórmula 1, en la que los significados son:

$R^4 = \text{NR}^6-\text{A}-\text{R}^7$, con

R^6 = hidrógeno,

20 A = $-\text{CO}-\text{NH}-$, y

R^7 = un grupo alquilo de C_1-C_{10} que puede estar sustituido con el grupo alquiloxi de C_1-C_4 -carbonilo, N(alquilo de C_1-C_4)₂ o fenilo que a su vez puede estar sustituido con los grupos halógeno o aminosulfonilo;

25 un grupo arilo de C_6-C_{10} que puede estar sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_6 , alquiloxi de C_1-C_6 , alquiloxi de C_1-C_6 -carbonilo, fenoxi, OCF_3 , bencilo o piridilo, en los que el grupo alquilo puede de nuevo estar sustituido con los grupos alquiloxi de C_1-C_4 -carbonilo o carboxilo;

30 un grupo cicloalquilo de C_5-C_8 que puede estar sustituido con los grupos hidroxilo o indanilo;

o el grupo $\text{Het}-(\text{CH}_2)_r-$,

con $r = 0$ ó 1, y Het = un grupo heterociclo saturado o insaturado de 5-7 miembros que puede estar sustituido con un grupo bencilo,

35

y de sus sales y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, para producir un medicamento con un efecto inhibidor sobre la lipasa pancreática.

Otro uso preferido es el de los compuestos de fórmula 1 en la que los significados son:

R^2 y R^5 hidrógeno

R^3 hidrógeno, o los grupos arilo de C_6-C_{10} , O-arilo de C_6-C_{10} , ariloxi de C_6-C_{10} -metilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de C_1-C_4 , O-bencilo, O-alquilo de C_1-C_6 sustituido con los grupos mono o polifluor o amino, en el que el grupo amino puede a su vez estar sustituido una o más veces con un grupo alquilo de C_1-C_4 , u O-cicloalquilo de C_3-C_8 opcionalmente sustituido con los grupos mono o polialquilo de C_1-C_4 , y

R^4 hidrógeno, o los grupos arilo de C_6-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_8 , O-arilo de C_6-C_{10} u O-cicloalquilo de C_3-C_8 opcionalmente sustituidos con los grupos mono o polialquilo de C_1-C_4 o halógeno, O-alquilo de C_1-C_6 sustituido con los grupos mono o polifluor, SO_2-NH -alquilo de C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con un grupo $N(\text{alquilo de } C_1-C_6)_2$, o $SO_2-NH-(2,2,6,6\text{-tetrametilpiperidin-4-il})$, SO_2-NH -cicloalquilo de C_3-C_8 , una o más veces sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_4 , $SO_2-N(\text{alquilo de } C_1-C_6)_2$ o $CO-N(\text{alquilo de } C_1-C_6)_2$, y $N(\text{alquilo de } C_1-C_6)_2$ también es los grupos piperidino, morfolino o piperazino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de C_1-C_4 ,

y de sus sales y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, para producir un medicamento con un efecto inhibidor sobre la lipasa pancreática.

El uso particularmente preferido es el de los compuestos de fórmula 1, en la que

R^1 es los grupos metilo, etilo, butilo, isopropilo o bencilo, y

- R^2 y R^5 son hidrógeno, y
 R^3 es hidrógeno o los grupos trifluorometoxi, trifluorobutoxi, 3,3,5,5-tetrametilciclohexiloxi, benciloxi, fenoxi, fenilo, 2-dietilaminoetiloxi o 3-metilfenoximetilo, y
 R^4 es hidrógeno o los grupos trifluorometoxi, 3,3,5,5-tetrametilciclohexiloxi, fenoxi, 4-clorofenoxi, ciclohexilo, fenilo, morfolinosulfonilo, 3,3,5-trimetilciclohexilaminosulfonilo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4ilaminosulfonilo, 2-(diisopropilaminoetil)aminosulfonilo, 4-metilpiperazin-1-ilsulfonilo, 3,3-dimetilpiperidinocarbonilo o 3,5-diclorofenoxi, o
 de los compuestos de fórmula 1, en la que
 R^1 es los grupos metilo, etilo, butilo, isopropilo o bencilo, y
 R^2 y R^5 son hidrógeno, y
 R^3 es hidrógeno o los grupos trifluorometoxi, 3,3,5,5-tetrametilciclohexiloxi, benciloxi, o fenoxi, y
 R^4 es hidrógeno o los grupos trifluorometoxi, 3,3,5,5-tetrametilciclohexiloxi, fenoxi, ciclohexilo, fenilo, morfolinosulfonilo, o 3,3,5-trimetilciclohexilaminosulfonilo,
 y de sus sales y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, para producir un medicamento con un efecto inhibidor sobre la lipasa pancreática.

- El uso muy particularmente preferido es el de los compuestos de fórmula 1, en la que
 R^1 es un grupo alquilo de C_1 - C_4 ,
 R^2 es hidrógeno,
 R^3 es hidrógeno o los grupos trifluorometoxi, y benciloxi,
 R^4 es hidrógeno y los grupos trifluorometoxi, 4-clorofenoxi, 4-trifluorometilbenzoilamino, y
 R^5 es hidrógeno,

y de sus sales y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, para producir un medicamento con un efecto inhibidor sobre la lipasa pancreática.

5 Un uso muy particularmente preferido es el de los compuestos de fórmula 1 en la que R^1 es el grupo metilo, y de sus sales y sales de adición de ácidos farmacológicamente aceptables, para producir un medicamento con un efecto inhibidor sobre la lipasa pancreática.

10 Un uso adicional muy particularmente preferido es el de los compuestos de fórmula 1 que se mencionan en los ejemplos 86, 210, 212, 213, 216, 218, 220 y 229.

15 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 mezclas de los mismos.

20 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

35

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 in-
aceptable caen dentro del alcance de la invención como com-
puestos 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 pueden 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 o 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 de 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 para la profilaxis o la terapia de los estados clínicos anteriormente mencionados en sí mismos como compuesto, 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 es-

tado 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 los 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 prepararse 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 comprimiendo o conformando el compuesto en polvo o en gránulos con uno o más ingredientes adicionales cuando sea adecuado. Los comprimidos 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 ligante, 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
5 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.

10 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 admi-
15 nistran 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
20 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 supo-
25 sitorios 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 coco, y conformando la mezcla resultante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tó-
30 pico 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
35 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).

Las siguientes preparaciones sirven para ilustrar la invención sin, sin embargo, restringirla.

Ejemplo A

Cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg de ingrediente activo por cápsula:

	Por cápsula
Ingrediente activo	100 mg
Mezcla de triglicéridos fraccionados a partir de grasa de coco	400 mg
Contenido de la cápsula	500 mg

Ejemplo B

Emulsión que contiene 60 mg de ingrediente activo por 5 ml:

	Por 100 ml de emulsión
Ingrediente activo	1,2 g
Aceite neutro	c.s.
Carboximetilcelulosa de sodio	0,6 g
Estearato de poli(óxido de etileno)	c.s.
Glicerina pura	0,2 a 2,0 g
Agente saborizante	c.s.
Agua (desionizada o destilada)	hasta 100 ml

Ejemplo C

Forma rectal del fármaco que contiene 40 mg de ingrediente activo por supositorio:

	Por supositorio
Ingrediente activo	40 mg
Base del supositorio	hasta 2 g

5

Ejemplo D

Comprimidos que contienen 40 mg de ingrediente activo por comprimido:

	Por comprimido
Ingrediente activo	40 mg
Lactosa	600 mg
Almidón de maíz	300 mg
Almidón soluble	20 mg
Estearato de magnesio	40 mg
	1000 mg

10

Ejemplo E

Comprimidos revestidos que contienen 50 mg de ingrediente activo por comprimido:

	Por comprimido
Ingrediente activo	50 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	60 mg
Fosfato secundario de calcio	30 mg
Almidón soluble	5 mg
Estearato de magnesio	10 mg
Sílice coloidal	5 mg
	260 mg

15

Ejemplo F

Las siguientes fórmulas son adecuadas para producir el contenido de cápsulas de gelatina dura:

a) Ingrediente activo	100 mg
Almidón de maíz	<u>300 mg</u>
	400 mg
b) Ingrediente activo	140 mg
Lactosa	180 mg
Almidón de maíz	<u>180 mg</u>
	500 mg

5

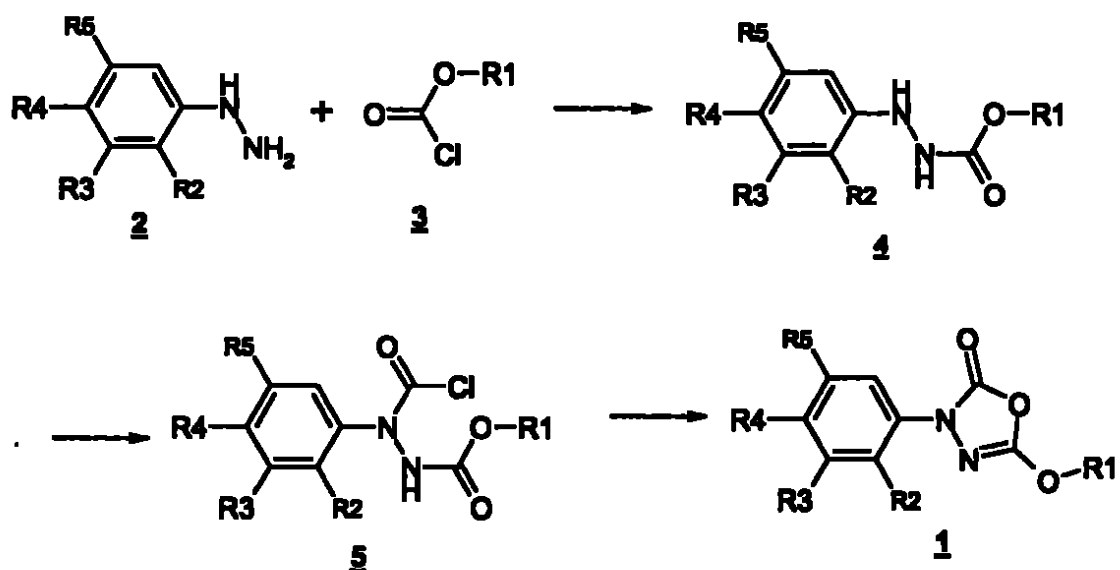
Ejemplo G

Se pueden producir gotas según la siguiente fórmula (100 mg de ingrediente activo en 1 ml = 20 gotas):

Ingrediente activo	10 g
Benzoato de metilo	0,07 g
Benzoato de etilo	0,03 g
Etanol, 96%	5 ml
Agua desmineralizada	hasta 100 ml

10

Los compuestos de fórmula 1 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 reaccionar hidrazinas de fórmula 2 con ésteres clorofórmicos de fórmula 3 u otros derivados de ésteres carbónicos reactivos, en los que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, para dar compuestos de fórmula 4, que se acilan con fosgeno, carbonildiimidazol, difosgeno o tiofosgeno, se ciclan y, cuando se considera apropiado, se convierten en compuestos de fórmula 1, por posterior modificación química de los radicales R^2 - R^5 , tal como, por ejemplo, por reducción de radicales nitro a amino mediante procedimientos conocidos, y subsiguiente reacción de acilación o alquilación. Puesto que en estas reacciones usualmente se liberan ácidos, es aconsejable su separación añadiendo bases tales como piridina, trietilamina, disolución de hidróxido de sodio o carbonatos de metales alcalinos. Las reacciones se pueden llevar a cabo en amplios intervalos de temperatura. En general, se ha probado que es ventajoso operar desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado. Ejemplos de disolventes empleados son cloruro 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



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
5 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 o arilalquilo, o por alquilación reductora con aldehídos.

10 Los siguientes ejemplos ilustran en detalle los métodos de preparación sin restringirlos.

Ejemplos:

15 Ejemplo 1:

3-Metil-4-nitrofenilhidrazina

Se añaden lentamente gota a gota 5 g de hidrazina hidrato a una disolución de 15,9 g de 2-metil-4-fluoronitrobenceno en 10 ml de N-metilpirrolidona a temperatura ambiente, y la mezcla se calienta con agitación a
20 65°C durante 4 horas. El producto se precipita añadiendo 70 ml de agua y se separa por filtración con succión y se recristaliza en isopropanol.

Rendimiento: 13,3 g; p.f.: 138°C.

25

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga:

Ejemplo 2:

30 3-Fluoro-4-nitrofenilhidrazina

p.f.: 130°C

Ejemplo 3:

2-Cloro-4-nitrofenilhidrazina

35 p.f.: 144°C

Ejemplo 4:

2-Metil-4-nitrofenilhidrazina

p.f.:135°C

Ejemplo 5:

5 3-(4-fluorobenciloxi)-2-nitrofenilhidrazina

p.f.:164°C

El compuesto de partida 2-fluoro-4-(4-fluorobenciloxi)nitrobenzono (p.f.: 99°C) se preparó por
10 alquilación de 3-fluoro-4-nitrofenol con cloruro de 4-fluorobencilo en DMF, en presencia de carbonato de potasio.

Ejemplo 6:

3-(4-Fluorobenciloxi)-4-nitrofenilhidrazina (compuesto in-
15 termedio)

p.f.:145°C

Ejemplo 7:

4-(4-Clorofenoxi)-3-nitroanilina

20 Se añaden 1,4 g de carbonato de potasio a una disolución de 1,29 g de 4-clorofenol en 8 ml de DMF y, después de agitar durante 30 minutos, se añaden 1,6 g de 4-fluoro-3-nitroanilina, y la mezcla se agita a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar, se añaden 80 ml de agua y, después de
25 agitar brevemente, el precipitado se separa por filtración con succión y se seca a vacío a 40°C

Rendimiento: 2,0 g; p.f.:101°C

Ejemplo 8:

30 4-(4-Clorofenoxi)-3-nitrofenilhidrazina

Se añade gota a gota una disolución de 0,52 g de nitrato de sodio en 5 ml de agua a una mezcla agitada que consta de 1,9 g de 4-(4-clorofenoxi)-3-nitroanilina, 25 ml de ácido clorhídrico concentrado y 25 ml de etanol enfriado
35 a 0°C, y a continuación la mezcla se agita a 0°C durante 60 min y subsiguientemente se añade gota a gota a una suspensión de 8,5 g de dicloruro de estaño dihidrato en 8 ml de

HCl concentrado. El precipitado se separa por filtración con succión, se lava con agua, se suspende en 200 ml de agua en atmósfera de nitrógeno y se descompone con 100 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio del 30% de concentración a 10-15°C. El aceite que se forma se extrae, agitando con sacudidas, con acetato de etilo y se lava con agua, y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio. A continuación, el producto se precipita con HCl en isopropanol, se separa por filtración con succión y se seca a vacío.

Rendimiento: 1,1 g; p.f.:221°C

Ejemplo 9:

N'-(4-Nitro-2-metilfenil)hidrazinoformiato de metilo

Se añadieron gota a gota con precaución 0,43 ml de cloroformiato de metilo a una mezcla que constaba de 0,84 g de 2-metil-4-nitrofenilhidrazina, 15 ml de NMP y 2 ml de piridina mientras se enfriaba con hielo, y la mezcla se agitó a continuación durante 2 horas mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Después de diluir con 50 ml de agua, la mezcla se agitó durante toda la noche y el sólido se secó a vacío a 40°C.

Rendimiento: 0,81 g; p.f.:153°C.

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga:

Ejemplo 10:

N'-(4-Nitrofenil)hidrazinoformiato de metilo (compuesto intermedio)

p.f.: 179°C.

Ejemplo 11:

N'-(3-Fluoro-4-nitrofenil)hidrazinoformiato de metilo

p.f.: 127,4°C.

Ejemplo 12:

N'-(3-Metil-4-nitrofenil)hidrazinoformiato de metilo
p.f.: 159°C.

Ejemplo 13:

5 N'-(2-Cloro-4-nitrofenil)hidrazinoformiato de metilo
p.f.: 156°C.

Ejemplo 14:

N'-(3-(4-Fluorobenciloxi)-4-nitrofenil)hidrazinoformiato de
10 metilo (compuesto intermedio)
p.f.: 166°C.

Ejemplo 15:

N'-(3-(4-Fluorobenciloxi)-2-nitrofenil)hidrazinoformiato de
15 metilo
p.f.: 193°C.

Ejemplo 16:

N'-(4-(4-Clorofenoxi)-3-nitrofenil)hidrazinoformiato de me-
20 tilo
p.f.: 147°C.

Ejemplo 17:

(-)N'-(3-Piperidino-4-nitrofenil)hidrazinoformiato de meti-
25 lo
p.f.: 131°C.

El último compuesto y el compuesto del ejemplo 18 se
prepararon haciendo reaccionar N'-(3-fluoro-4-
30 nitrofenil)hidrazinoformiato de metilo con piperidina y N-
bencilpiperacina, respectivamente, en NMP a 80°C.

Ejemplo 18:

N'-(3-(N-Bencilpiperazino)-4-nitrofenil)hidrazinoformiato
35 de metilo
p.f.: 156°C.

Ejemplo 19:**5-Metoxi-3-(4-nitrofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona**

Se disolvieron 2,5 g de N^o-(4-nitrofenil)hidrazinoformiato de metilo y 5 ml de piridina en 15 ml de cloruro de metileno y, mientras se agitaba y se enfriaba en hielo, se añadieron gota a gota 3 ml de una disolución de fosgeno en tolueno al 20% de concentración. Se dejó que esta mezcla reposara a temperatura ambiente durante toda la noche y se diluyó con otros 10 ml de cloruro de metileno y a continuación se lavó 3 veces con 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) y se recristalizó en isopropanol.

Rendimiento: 1,5 g; p.f.: 151°C.

Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente al ejemplo 4:

Ejemplo 20:**5-Metoxi-3-(3-metil-4-nitrofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona**
p.f.: 112°C.**Ejemplo 21:****5-Metoxi-3-(4-(4-clorofenoxi-3-nitrofenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona**
p.f.: aceite.**Ejemplo 22:****5-Metoxi-3-(4-(4-fluorobenciloxi-2-nitrofenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona**
p.f.: 99°C.**Ejemplo 23:****5-Metoxi-3-(2-metil-4-nitrofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona**
p.f.: 111°C.

Ejemplo 24:

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

p.f.: 137°C.

5

Ejemplo 25:

5-Metoxi-3-(4-aminofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona

Se hidrogenó a presión atmosférica y a temperatura ambiente una mezcla que constaba de 1,4 g de 5-metoxi-3-(4-nitrofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona, 0,5 g de Pd/C y 20 ml de metanol, hasta que se hubo absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. A continuación, el catalizador se separó por filtración y la disolución se concentró a vacío. El residuo semisólido restante se agitó con isopropanol y se separó por filtración con succión.

15

Rendimiento: 0,75 g; p.f.: 85°C.

Ejemplo 26:

5-Metoxi-3-(2-amino-4-(4-fluorobenciloxi)fenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

20

p.f.: aceite.

Ejemplo 27:

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

25

p.f.: 133°C.

Ejemplo 28:

5-Metoxi-3-(4-amino-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona

30

p.f.: 114°C.

Ejemplo 29:

5-Metoxi-3-(4-amino-4-(4-fluorobenciloxi)fenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

35

p.f.: 195°C.

Ejemplo 30:

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

Se añaden gota a gota 201 mg de cloruro de 4-clorofenilacetilo a una mezcla enfriada en hielo que consta de 200 mg de 5-metoxi-3-(4-aminofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona, 20 ml de cloruro de metileno y 0,1 ml de piridina, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Los compuestos volátiles se separan a vacío, y el residuo se agita con agua y el sólido se separa por filtración con succión y se seca a vacío a 40°C a vacío.

Rendimiento: 318 mg; p.f.: 161°C.

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga:

15

Ejemplo 31:

5-Metoxi-3-(4-(4-clorofenilacetilamino)-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona

p.f.: 190°C.

20

Ejemplo 32:

5-Metoxi-3-(4-(4-octanoilamino-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p.f.: 110°C.

25

Ejemplo 33:

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

p.f.: 155°C.

30

Ejemplo 34:

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

p.f.: 135°C.

35

Ejemplo 35:

5-Metoxi-3-(4-(4-clorobutanoilamino)-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 137°C.

5 Ejemplo 36:

5-Metoxi-3-(4-pivaloilamino-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona
p.f.: 157°C.

10 Ejemplo 37:

5-Metoxi-3-(4-(4-clorofenilsulfonilamino)-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 147°C.

15 Ejemplo 38:

5-Metoxi-3-(4-(1-naftilsulfonilamino)-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 123°C.

20 Ejemplo 39:

5-Metoxi-3-(4-(2-feniletenilsulfonilamino)-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 129°C.

25 Ejemplo 40:

5-Metoxi-3-(4-(2,2,2-trifluoroetilsulfonilamino)-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 151°C.

30 Ejemplo 41:

5-Metoxi-3-(4-(benciloxicarbonilamino)-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 115°C.

35 Ejemplo 42:

5-Metoxi-3-(4-(3,4-diclorofenilaminocarbonilamino)-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona

p.f.: 210°C.

El último compuesto se obtuvo haciendo reaccionar 5-metoxi-3-(4-amino-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona con cantidades equimolares de 3,4-diclorofenilisocianato en tolueno a 50°C.

Ejemplo 43:

5-Metoxi-3-(4-(4-clorofenilsulfonilamino)fenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona
p.f.: 169°C.

Ejemplo 44:

5-Metoxi-3-(4-(2-clorofenilsulfonilamino)fenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona
p.f.: 171°C.

Ejemplo 45:

5-Metoxi-3-(4-(3-clorofenilsulfonilamino)fenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona
p.f.: 141°C.

Ejemplo 46:

5-Metoxi-3-(4-(4-clorofenilacetilamino)-3-(4-fluorobenciloxi)fenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 167°C.

Ejemplo 47:

5-Metoxi-3-(4-bencil sulfonilaminofenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona
p.f.: 153°C.

Ejemplo 48:

5-Metoxi-3-(4-(2-(4'-clorobifenil)etil) sulfonilamino)-fenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 165°C.

Ejemplo 49:

5-Metoxi-3-(4-isopropilsulfonilaminofenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p.f.: 190°C.

5

Ejemplo 50:

5-Metoxi-3-(4-dimetilamino-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona

p.f.: 71°C.

10

El último compuesto se obtuvo haciendo reaccionar 5-metoxi-3-(4-amino-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona con paraformaldehído/ácido fórmico en DMF a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo:n-heptano = 1:1).

15

Ejemplo 51:

5-Metoxi-3-(4-(4-clorobencilamino)-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona

20

p.f.: aceite.

El último compuesto se obtuvo haciendo reaccionar 5-metoxi-3-(4-amino-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona con 4-clorobenzaldehído/borohidruro de sodio en metanol/cloruro de metileno a temperatura ambiente, y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo:n-heptano = 1:1).

25

Ejemplo 52:

30 5-Metoxi-3-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona

p.f.: aceite.

35

El último compuesto se preparó haciendo reaccionar 5-metoxi-3-(4-clorobutanoilamino-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona con hidruro de sodio en dioxano a temperatura ambiente y purificando el producto bruto por cromato-

grafía en columna (gel de sílice, cloruro de metileno:metanol = 98:2).

Ejemplo 53:

- 5 5-Metoxi-3-(4-(4-oxopent-2-en-2-ilamino)-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 143°C.

10 El último compuesto se obtuvo haciendo reaccionar 5-metoxi-3-(4-amino-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona con cantidades equimolares de acetilacetona en ácido acético glacial a 80°C y se aisló por precipitación añadiendo agua, y filtración.

15 Ejemplo 54:

- 5-Metoxi-3-(4-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: aceite.

20 El último compuesto se obtuvo haciendo reaccionar 5-metoxi-3-(4-amino-3-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona con cantidades equimolares de acetilacetona en ácido acético glacial a 80°C. El tratamiento de la masa de reacción se produjo por dilución con agua, extracción con acetato de etilo agitando con sacudidas y cromatografía en columna
25 (gel de sílice, cloruro de metileno) del producto bruto obtenido después de la concentración de la fase orgánica seca.

30 Ejemplo 55:

- 5-Metoxi-3-(3-(4-fluorobenciloxi)-4-metilaminofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 98°C.

35 El último compuesto se obtuvo como subproducto de la hidrogenación de 5-metoxi-3-(3-(4-fluorobenciloxi)-4-nitrofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona con dióxido de platino como catalizador en metanol a temperatura ambiente a

presión atmosférica y después de separar el catalizador por filtración, concentrar la mezcla de reacción y realizar una cromatografía en columna (gel de sílice, cloruro de metileno).

5

Los compuestos de los ejemplos 56-199 se prepararon análogamente a los ejemplos anteriores.

Ejemplo 56:

10 5-Metoxi-3-(3-aminofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 95°C.

Ejemplo 57:

15 5-Metoxi-3-(3-dibencilaminofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 71°C.

Ejemplo 58:

20 5-Metoxi-3-(3-bencilaminofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: aceite.

Ejemplo 59:

5-Metoxi-3-(3-(pirid-2-il)aminocarbonilaminofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 81°C.

25 Ejemplo 60:

5-Metoxi-3-(3-(4-fluorobenciloxi)-4-benciloxicarbonilaminofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: aceite.

30 Ejemplo 61:

5-Metoxi-3-(4-amino-2-metilfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: aceite.

Ejemplo 62:

35 5-Metoxi-3-(3-metil-4-(2-clorobenciloxicarbonilamino)-fenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 161°C.

Ejemplo 63:

5-Metoxi-3-(4-amino-2-clorolfenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona

5 p.f.: 126°C.

Ejemplo 64:

5-Metoxi-3-(2-cloro-4-nitrofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 92°C.

10

Ejemplo 65:

5-Metoxi-3-(2-metil-4-benciloxicarbonilaminofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 112°C.

15

Ejemplo 66:

5-Metoxi-3-(2-metil-4-(4-trifluorometoxibenzoilamino)-fenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 150°C.

20

Ejemplo 67:

5-Metoxi-3-(2-cloro-4-benciloxicarbonilaminofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 150°C.

25

Ejemplo 68:

5-Metoxi-3-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 127°C.

30

Ejemplo 69:

5-Metoxi-3-(4-(4-t-butilbenzoilamino)fenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona
p.f.: 173°C.

35

Ejemplo 70:

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

p.f.: 177°C.

Ejemplo 71:

5-Metoxi-3-(2-(2-cloro-4-(4-heptilbenzoilamino) fenil)-3H-
5 (1,3,4)oxadiazol-2-ona

p.f.: 135°C.

Ejemplo 72:

5-Metoxi-3-(4-(3,4-diclorobenzoilamino) fenil)-3H-(1,3,4)-
10 oxadiazol-2-ona

p.f.: 200°C.

Ejemplo 73:

5-Metoxi-3-(4-(2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropionilamino)-
15 fenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona

p.f.: 153°C.

Ejemplo 74:

5-Etoxi-3-(3-metil-4-benciloxicarbonilaminofenil)-3H-
20 (1,3,4)oxadiazol-2-ona

p.f.: 94°C.

Ejemplo 75:

5-Isopropoxi-3-(3-metil-4-benciloxicarbonilaminofenil)-3H-
25 (1,3,4)oxadiazol-2-ona

p.f.: 119°C.

Ejemplo 76:

5-Isopropoxi-3-(3-metil-4-butiloxicarbonilaminofenil)-3H-
30 (1,3,4)oxadiazol-2-ona

p.f.: 114°C.

Ejemplo 77:

5-Isopropoxi-3-(3-metil-4-(3-clorofenilaminocarbonilamino)-
35 fenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona

p.f.: 201°C.

Ejemplo 78:

5-terc-Butoxi-3-(3-metil-4-benciloxicarbonilaminofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 113°C.

5

Ejemplo 79:

5-Metoxi-3-(3-metil-4-fenoxicarbonilaminofenil)-3H-(1,3,4)-oxadiazol-2-ona
p.f.: 145°C.

10

Ejemplo 80:

5-Metoxi-3-(3-metil-4-(pirid-3-ilcarbonilamino)fenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: aceite.

15

Ejemplo 81:

5-Metoxi-3-(3-metil-4-(indan-2-ilaminocarbonilamino)fenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 206°C.

20

Ejemplo 82:

5-Metoxi-3-(3-metil-4-(pirid-3-ilmetilaminocarbonilamino)fenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 229°C.

25

Ejemplo 83:

5-Metoxi-3-(3-metil-4-(pirid-3-ilmetoxicarbonilamino)fenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 232°C.

30

Ejemplo 84:

5-Metoxi-3-(3-fluoro-4-benciloxicarbonilaminofenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: aceite.

35

Ejemplo 85:

5-Metoxi-3-(3-fluoro-4-(4-trifluorometilbenzoilamino)-
fenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: aceite.

5 Ejemplo 86:

5-Metoxi-3-(3-benciloxi-4-(4-trifluorometilbenzoilamino)-
fenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 159°C.

10 Ejemplo 87:

5-Metoxi-3-(3-fluoro-4-(4-terc-butilbenzoilamino) fenil)-3H-
(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 144°C.

15 Ejemplo 88:

5-Metoxi-3-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxicarbonilamino)-
fenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 141°C.

20 Ejemplo 89:

5-Metoxi-3-(3-metil-4-piperidinocarbonilaminofenil)-3H-
(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 154°C.

25 Ejemplo 90:

5-Metoxi-3-(4-(6-metoxibenzofuran-2-il-carbonilamino)-
fenil)-3H-(1,3,4)oxadiazol-2-ona
p.f.: 191°C.

30 Otros ejemplos que se prepararon por los procedimien-
tos anteriormente descritos y que se caracterizaron por es-
pectroscopía de masas (M+1):

Ejemplo N°	Nombre químico:	M+1	Peso Molecular
91	N-[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-3- metil-bencenosulfonamida	362	361,4
92	3,4-Dimetoxi-N-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-	408	407,4

	3-il)fenil]bencenosulfonamida		
93	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]amida del ácido quinolina-8-sulfónico	399	398,4
94	Éster de monometilo del ácido N-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-5-nitroisoftálico	415	414,3
95	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]amida del ácido 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico	427	426,8
96	3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-N-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-2-fenilpropionamida	424	423,3
97	2-Fluoro-N-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]benzamida	330	329,3
98	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]amida del ácido tetradecanoico	418	417,5
99	N-[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-2-fenetilbenzamida	416	415,4
100	N-[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-2-(4-metoxifenoxi)-5-nitrobenzamida	479	478,4
101	2-(4-Benciloxifenil)-N-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]-oxadiazol-3-il)fenil]acetamida	432	431,4
102	N-[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-3,3,3-trifenilpropionamida	492	491,5
103	N-[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-3,5-bis-trifluorometilbenzamida	448	447,3
104	4-Ciano-N-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]benzamida	337	336,3
105	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]amida del ácido nonanoico	348	347,4
106	9-[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil-carbamoil]nonanoato de metilo	406	405,4
107	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]amida del ácido undecanoico	376	375,5
108	Fluoruro de 4-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenilcarbamoil]bencenosulfonilo	394	393,3
109	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]amida del ácido 11-fenoxiundecanoico	468	467,6
110	N-[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-2,3-difenilpropionamida	416	415,4
111	4-Cloro-N-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-2-metilbenzamida	360	359,8
112	6-Cloro-N-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]nicotinamida	347	346,7
113	5-Fluoro-N-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-2-metilbenzamida	344	343,3

114	N-[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-2,4,6-trimetilbenzamida	354	353,4
115	N-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-3-naftalen-2-ilacrilamida	388	387,4
116	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]amida del ácido 5-oxo-5-fenilpentanoico	382	381,4
117	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]amida del ácido 3-(2,4-diclorobencilsulfanil)tiofeno-2-carboxílico	509	508,4
118	2-Fluoro-N-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-4-trifluorometilbenzamida	398	397,3
119	1-Hexil-3-[3-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]urea	335	334,4
120	1-(4-Bromofenil)-3-[3-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]-oxadiazol-3-il)fenil]urea	406	405,2
121	1-[3-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-3-(2-metoxifenil)urea	357	356,3
122	2-[3-[3-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-fenil]ureido]-3-fenilpropionato de etilo	427	426,4
123	1-(2,6-Diisopropilfenil)-3-[3-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]urea	411	410,5
124	1-[3-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-3-octilurea	363	362,4
125	1-(4-Fluorobencil)-3-[3-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]-oxadiazol-3-il)fenil]urea	359	358,3
126	1-(2-Etilfenil)-3-[3-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]-oxadiazol-3-il)fenil]urea	355	354,4
127	6-[3-[3-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-fenil]ureido]hexanoato de etilo	393	392,4
128	1-(2,6-Dimetoxifenil)-3-[3-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]-oxadiazol-3-il)fenil]urea	387	386,4
129	5-Metoxi-3-[4-[(tiofen-3-ilmetil)amino]fenil]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	304	303,3
130	Trifluoroacetato de 4-[[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]-oxadiazol-3-il)fenilamino]metil]benzonitrilo	437	436,3
131	3-[4-(2-bromo-4,5-dimetoxibencilamino)fenil]-5-metoxi-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	437	436,3
132	Trifluoroacetato de 3-[4-(3-etoxi-4-metoxibencil-amino)fenil]-5-metoxi-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	486	485,4
133	Trifluoroacetato de 4-[[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]-oxadiazol-3-il)fenilamino]metil]benzoato de metilo	470	469,4
134	Acetato de 4-[[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil]fenilo	356	355,3

135	5-Metoxi-3-[4-(pentafluorofenilmetilamino)fenil]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	388	387,3
136	Trifluoroacetato de 3-[4-(4-benciloxibencilamino)-fenil]-5-metoxi-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	518	517,5
137	Trifluoroacetato de 3-[4-(3,3-diclorononilamino)-fenil]-5-metoxi-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	517	516,3
138	2-[[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil-amino]metil]benzonitrilo	323	322,3
139	3-[4-(Ciclohexilmetilamino)fenil]-5-metoxi-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	304	303,4
140	Trifluoroacetato de 5-metoxi-3-[4-(2,3,5-triclorobencilamino)fenil]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	515	514,7
141	Trifluoroacetato de 3-[4-(5-bromo-2-fluorobencil-amino)fenil]-5-metoxi-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	509	508,2
142	Trifluoroacetato de 3-[4-(4-hexiloxibencil-amino)fenil]-5-metoxi-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	512	511,5
143	Trifluoroacetato de 5-metoxi-3-[4-[3-(3-trifluorometilfenoxi)bencilamino]fenil]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	572	571,4
144	Trifluoroacetato de 3-[4-[(2-cloroquinolin-3-il)metil]amino]fenil]-5-metoxi-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	497	496,8
145	Trifluoroacetato de 3-metoxi-5-[[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil]piridina-2-carboxilato de metilo	501	500,4
146	Bencenosulfonato de 4-[[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]-oxadiazol-3-il)fenilamino]metil]fenilo	454	453,5
147	2-(2,6-Dimetil-4-metilsulfanilfenoxi)-N-[3-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]acetamida	416	415,5
148	1-(2,4-Difluorofenil)-3-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]-oxadiazol-3-il)fenil]urea	363	362,3
149	1-[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-3-(4-fenoxifenil)urea	419	418,4
150	1-(2,6-Difluorofenil)-3-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]-oxadiazol-3-il)fenil]urea	363	362,3
151	1-Butil-3-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]urea	307	306,3
152	1-(2-Etoxifenil)-3-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]-oxadiazol-3-il)fenil]urea	371	370,4
153	1-(2,6-Dibromo-4-fluorofenil)-3-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]-oxadiazol-3-il)fenil]urea	503	502,1
154	1-(4-Butoxifenil)-3-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]-oxadiazol-3-il)fenil]urea	399	398,4
155	1-[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]-3-(4-trifluorometoxifenil)urea	411	410,3

156	1-Bencil-3-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]urea	341	340,3
157	1-(3-Fluorofenil)-3-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]-oxadiazol-3-il)fenil]urea	345	344,3
158	6-[3-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-fenil]ureido]hexanoato de etilo	393	392,4
159	1-Bifenil-4-il-3-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]-oxadiazol-3-il)fenil]urea	403	402,4
160	2-[3-[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-fenil]ureido]benzoato de butilo	427	426,4
161	Trifluoroacetato de 5-metoxi-3-[3-(7-metoxi-3,7-dimetiloctilamino)fenil]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	492	491,5
162	Trifluoroacetato de 5-Metoxi-3-[3-[(tiofen-2-ilmetil)amino]fenil]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	418	417,4
163	Trifluoroacetato de 3-(3-hexilaminofenil)-5-metoxi-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	406	405,4
164	Trifluoroacetato de 5-metoxi-3-[3-(3-fenilpropilamino)fenil]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	440	439,4
165	Trifluoroacetato de 5-metoxi-3-(3-undecilaminofenil)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	476	475,5
166	Trifluoroacetato de 5-metoxi-3-[3-(3-trifluorometilfenoxi)bencilamino]fenil]-3H-[1,3,4]-oxadiazol-2-ona	572	571,4
167	Trifluoroacetato de 3-[3-[(2-cloroquinolil-3-ilmetil)amino]fenil]-5-metoxi-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	497	496,8
168	4-Fluorobencenosulfonato trifluoroacetato de 4-[[3-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]-metil]fenilo	586	585,5
169	Trifluoroacetato de 5-metoxi-3-[3-(3,4,5-trifluorobencilamino)fenil]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	466	465,3
170	Trifluoroacetato de 3-[3-(3,5-bistrifluorometilbencilamino)fenil]-5-metoxi-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	548	547,3
171	Trifluoroacetato de 3-(3-dec-4-enilaminofenil)-5-metoxi-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	460	459,5
172	Trifluoroacetato de 3-[3-(3-ciclopentil-2-fenetiloxibencilamino)fenil]-5-metoxi-3H-[1,3,4]-oxadiazol-2-ona	600	599,6
173	Trifluoroacetato de 4-[[3-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenilamino]metil]benzonitrilo	437	436,3
174	Trifluoroacetato de 5-metoxi-3-[3-[(6-metilpiridin-2-ilmetil)amino]fenil]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	427	426,3
175	Trifluoroacetato de 3-[3-(2-benciloxietilamino)fenil]-5-metoxi-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona	456	455,4
176	Trifluoroacetato de 3-[3-(2,6-	448	447,3

difluorobencilamino) fenil] -5-metoxi-3H-[1,3,4]-
oxadiazol-2-ona

177	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]amida ácido dodecanoico	del	93
178	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]amida ácido octadec-9-enoico	del	67
179	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]- carbamato de 2-metoxietilo		117
180	1-(4-Hidroxiciclohexil)-3-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]- oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]urea		220
181	1,1-Dibutil-3-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-2- metilfenil]urea	aceite	
182	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]- amida del ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico		199
183	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]- amida del ácido 4-metilpiperazina-1-carboxílico	aceite	
184	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]- carbamato de 1-metilpiperidin-4-il		235
185	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]- carbamato de ciclohexilo		163
186	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]- amida del ácido 4-bencilpiperidina-1-carboxílico		146
187	1-(2-Diisopropilaminoetil)-3-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]- oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]urea		136
188	4-(2-{3-[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-2- metilfenil]ureido}etil)bencenosulfonamida		200
189	1-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]- oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]urea		198
190	1(4-Isopropilfenil)-3-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol- 3-il)-2-metilfenil]urea		200
191	Ácido 2-{3-[4-(5-metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-2- metilfenil]ureido}-3-metilbutírico		246
192	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]- carbamato de 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo		159
193	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]- carbamato de 1-feniletilo	aceite	
194	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]- carbamato de 4-isopropilbencilo		88
195	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]- carbamato de 4-trifluorometoxibencilo		82
196	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]- carbamato de 3,5-diclorobencilo		169

197	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]- carbamato de bifenil-2-ilmetilo	138
198	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)-2-metilfenil]- amida del ácido 5-clorobenzofuran-2-carboxílico	210
199	[4-(5-Metoxi-2-oxo-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil]amida del ácido 5-clorobenzofuran-2-carboxílico	209

Ejemplo 200:

Morfolida del ácido 4-fluorobencenosulfónico (compuesto in-
5 termedio)

Se añadieron gota a gota 20 g de morfolida a una diso-
lución de 19,5 g de cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo en
100 ml de tolueno enfriado en hielo y la mezcla se calentó
a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, se concentró
10 a vacío y se agitó con agua, y el precipitado se separó por
filtración con succión, se lavó con agua y se recristalizó
en isopropanol.

Rendimiento: 16,9 g, punto de fusión: 140°C.

15 Ejemplo 201:

Morfolida del ácido 4-hidrazinobencenosulfónico (compuesto
intermedio)

Se disolvieron 5 g de la morfolida del ácido 4-
fluorobencenosulfónico en 15 ml de N-metilpirrolidona y,
20 después de la adición de 2,5 g de hidrazina hidrato, se ca-
lentó a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a tempera-
tura ambiente, se añadieron 75 ml de agua y la mezcla se
agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el sólido
separó por filtración con succión, se lavó con agua y se
25 recristalizó en isopropanol.

Rendimiento: 3,2 g, punto de fusión: 164°C.

El siguiente ejemplo se preparó análogamente:

30 Ejemplo 202:

(3,3,5-trimetilciclohexil)amida del ácido 4-
hidrazinobencenosulfónico (compuesto intermedio)

Punto de fusión: 129°C.

Ejemplo 203:

4-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexiloxi)nitrobenceno (compuesto
5 intermedio)

Se añaden 1,3 g de hidruro de sodio a una disolución
de 7,8 g de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanol en 50 ml de di-
metilformamida, y la mezcla se agita a 40-50°C durante 30
min. A continuación, se añaden un total de 7,0 g de 4-
10 fluoronitrobenceno en porciones, y a continuación la mezcla
se calienta a 100°C durante 3 horas y se enfría a tempera-
tura ambiente. Tras adicionar 250 ml de agua con hielo se
agita y el sólido que se forma se separa por filtración con
succión y se seca a vacío.

15 Rendimiento: 8,6 g, punto de fusión: 70°C.

Ejemplo 204:

4-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexiloxi)anilina (compuesto in-
termedio)

20 Se hidrogenan 8,3 g de 4-(3,3,5,5-
tetrametilciclohexiloxi)nitrobenceno en 500 ml de metanol
en presencia de 400 mg de dióxido de platino a presión at-
mosférica hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Después
de la separación del catalizador por filtración, la disolu-
25 ción se evapora en un rotavapor, y el residuo, un aceite
de color castaño que solidifica gradualmente, se usa sin
más purificación en reacciones posteriores.

Rendimiento: 7,3 g.

30 Ejemplo 205:

Hidrocloreuro de 4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexiloxi)-
fenilhidrazina (compuesto intermedio)

Se añade gota a gota una disolución de 1,13 g de ni-
trito de sodio en 7,5 ml de agua a una mezcla agitada, en-
35 friada a -10°C, que consta de 3,7 g de 4-(3,3,5,5-
tetrametilciclohexiloxi)anilina, 7,5 ml de agua y 15,5 ml
de HCl concentrado, y a continuación la mezcla se agita a -

10°C durante 45 min y subsiguientemente se añade gota a gota a una suspensión de 9,3 g de dicloruro de estaño dihidrato en 7 ml de HCl concentrado. El precipitado se separa por filtración con succión, se lava con agua, se suspende en 200 ml de agua en atmósfera de nitrógeno y se descompone con 100 ml de una disolución de hidróxido de sodio del 30% de concentración a 10-15°C. El nuevo precipitado que se forma se separa por filtración con succión, se lava con agua, se redissuelve en 200 ml de éter y se seca con sulfato de sodio. El producto se precipita a continuación con HCl en éter, se separa por filtración con succión y se seca a vacío.

Rendimiento: 2,1 g, punto de fusión: 171°C.

15 Ejemplo 206:

N'-(4-morfolinosulfonilfenil)hidrazinoformiato de etilo (compuesto intermedio)

Se añadieron cuidadosamente gota a gota 114 mg de cloroformiato de etilo a una mezcla que consta de 0,275 g de la morfolida del ácido 4-hidrazinobencenosulfónico, 5 ml de cloruro de metileno y 1 ml de piridina mientras se enfriaba con hielo, y a continuación la mezcla se agitó mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Después de diluir con 10 ml de agua, el producto se extrajo con acetato de etilo, y la fase de acetato de etilo se lavó varias veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto obtenido de esta forma se hizo reaccionar sin más purificación.

Rendimiento: 0,25 g.

30

Ejemplo 207:

3-(4-Morfolinosulfonilfenil)-5-etoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Se redisolvió el aceite del ejemplo 206 en 5 ml de cloruro de metileno y, mientras se agitaba y enfriaba en hielo, se añadió 1 ml de una disolución de fosgeno en tolueno del 20% de concentración. Después de reposar a tempe-

ratura ambiente durante toda la noche, la mezcla se diluyó con otros 10 ml de cloruro de metileno y a continuación se lavó 3 veces con 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: 130 mg, punto de fusión: 195°C.

Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente al ejemplo 207:

Ejemplo 208:

3-(4-Morfolinosulfonilfenil)-5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: 164°C.

Ejemplo 209:

3-(4-Trifluorometoxifenil)-5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: 52°C.

Ejemplo 210:

3-(4-Trifluorometoxifenil)-5-etoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: 63°C.

Ejemplo 211:

3-(4-Trifluorometoxifenil)-5-isopropoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: aceite.

Ejemplo 212:

3-(4-Trifluorometoxifenil)-5-butoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: aceite.

Ejemplo 213:

3-(4-Trifluorometoxifenil)-5-benciloxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: aceite.

5 Ejemplo 214:

3-(4-(3,3,5-Trimetilciclohexilaminosulfonil)fenil)-5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: 164°C.

10 Ejemplo 215:

3-(4-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexiloxi)fenil)-5-etoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: 111°C.

15 Ejemplo 216:

3-(3-Benciloxifenil)-5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: aceite.

Ejemplo 217:

20 3-(3-Benciloxifenil)-5-etoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: 85°C.

Ejemplo 218:

25 3-(3-Trifluorometoxifenil)-5-etoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: aceite.

Ejemplo 219:

30 3-(3-Trifluorometoxifenil)-5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: aceite.

Ejemplo 220:

35 3-(3-Trifluorometoxifenil)-5-isopropoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: aceite.

Ejemplo 221:

3-(4-(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-4-il-aminosulfonil)-fenil)-5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: resina.

5

Ejemplo 222:

3-(4-(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-4-il-aminosulfonil)-fenil)-5-isopropoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: resina.

10

Ejemplo 223:

3-(4-(2-(Diisopropilaminoetil)aminosulfonil)fenil)-5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: aceite.

15

Ejemplo 224:

3-(4-(2-(Diisopropilaminoetil)aminosulfonil)fenil)-5-isopropoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: aceite.

20

Ejemplo 225:

3-(4-(4-Metilpiperazin-1-il-sulfonil)fenil)-5-isopropoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: resina.

25

Ejemplo 226:

3-(4-(4-Metilpiperazin-1-il-sulfonil)fenil)-5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: resina.

30

Ejemplo 227:

3-(3-(4,4,4-Trifluorobutiloxi)fenil)-5-etoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: aceite.

35

Ejemplo 228:

3-(3-(2-Dietilaminoetiloxi)fenil)-5-etoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: resina.

5 Ejemplo 229:

3-(4-(4-Clorofenoxi)fenil)-5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: 68°C.

10 Ejemplo 230:

3-(4-(4-Clorofenoxi)fenil)-5-isopropoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: aceite.

15 Ejemplo 231:

3-(4-(3,3,5-Trimetilciclohexilaminosulfonil)fenil)-5-isopropoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: aceite.

20 Ejemplo 232:

3-(3-Fenoxifenil)-5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: 89°C.

Ejemplo 233:

25 3-(3-Fenoxifenil)-5-etoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: 50°C.

Ejemplo 234:

3-(3-Fenoxifenil)-5-isopropoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

30 Punto de fusión: 58°C.

Ejemplo 235:

3-(4-Fenoxifenil)-5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: 83°C.

35

Ejemplo 236:

3-(4-Ciclohexilfenil)-5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: resina.

Ejemplo 237:

3-(3-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexiloxi)fenil)-5-metoxi-
5 1,3,4-oxadiazol-2-ona

Punto de fusión: 68°C.

Ejemplo 238:

3-(4-Fenilfenil)-5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona
10 Punto de fusión: > 260°C (con descomposición)

Ejemplo 239:

3-(3-(3-Metilfenoximetil)fenil)-5-metoxi-1,3,4-
oxadiazol-2-ona
15 Punto de fusión: 47°C.

Ejemplo 240:

3-(3-Fenilfenil)-5-metoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona
Punto de fusión: 80°C.

20

Ejemplo 241:

3-(4-(3,3-Dimetilpiperidinocarbonil)fenil)-5-metoxi-
1,3,4-oxadiazol-2-ona
Punto de fusión: resina.

25 Ejemplo 242:

3-(4-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexiloxi)fenil)-5-
isopropoxi-1,3,4-oxadiazol-2-ona
Punto de fusión: resina.

30

Los compuestos de fórmula 1 muestran un efecto inhibi-
dor sobre la lipasa pancreática (PL). Como agentes inhibi-
dores 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
35 o impiden el aumento del peso corporal. Los compuestos de
fórmula 1 son particularmente adecuados para producir medi-

camentos para el tratamiento de la obesidad y de la diabetes mellitus del tipo 1 y 2.

La actividad de los compuestos se ensayó como sigue:

5

1. Preparación del sustrato:

Se mezclaron 80 µl de tripalmitina (85 mM en cloroformo) con 5 µl de tri[9,10(n)-³H]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, 3 x 2 min con intervalos de 1 min en hielo) hasta que se produce una suspensión lechosa homogénea.

15

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).

20

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 µl).

25

Procedimiento:

Se mezclan 50 µl de sustancia de ensayo (en DMSO 100%) o de DMSO (testigo) con 10 µl de sustrato y 5 µl 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 µl de metanol/cloroformo/n-heptano (10/9/7) y 105 µl 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 µl del sobrenadante acuoso (contiene el oleato radiomarcado liberado; 70% de recuperación) a viales de

35

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).

Los compuestos de fórmula 1 mostraron el siguiente efecto en este sistema de ensayo:

Compuesto del ejemplo:	IC-50 μM
86	1,5
210	0,7
212	0,5
213	0,5
216	0,8
218	0,7
220	1,8
229	0,6

5

10

15

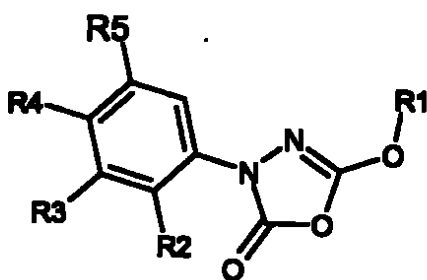
20

25

REIVINDICACIONES

1. El uso de 3-fenil-5-alcoxi-1,3,4-oxadiazol-2-onas
sustituidas de fórmula 1

30

1

en la que los significados son:

- R¹ los grupos alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₉, siendo posible que ambos grupos estén sustituidos una o más veces con los grupos fenilo, alquilo de C₁-C₄, S-alquilo de C₁-C₄, N(alquilo de C₁-C₄)₂, y el grupo fenilo es posible que a su vez esté sustituido una o más veces con los grupos halógeno, alquilo de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄, nitro, CF₃; y
- 10 R², R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente uno de otro, hidrógeno o los grupos halógeno, nitro, alquilo de C₁-C₄; alquilo de C₁-C₉, que está sustituido con los grupos flúor, arilo de C₆-C₁₀, amino o alquilo de C₁-C₄-amino; los grupos arilo de C₆-C₁₀-alquilo de C₁-C₄, arilo de C₆-C₁₀, arilo de C₆-C₁₀-alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₉ u O-cicloalquilo de C₃-C₉, cada uno de los cuales puede estar sustituido una, dos o tres veces con los grupos halógeno, CF₃, alquilo de C₁-C₄ o alquilo de C₁-C₄;
- 20 los grupos SO₂-NH-alquilo de C₁-C₆, opcionalmente sustituidos con un grupo N(alquilo de C₁-C₆)₂, o SO₂-NH-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il), SO₂-NH-cicloalquilo de C₃-C₉, opcionalmente sustituido una o más veces con un grupo alquilo de C₁-C₄, o SO₂-N(alquilo de C₁-C₆)₂ o
- 25 COX, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2,5-dimetilpirrol-1-ilo o NR⁶-A-R⁷, con la condición de que R², R³, R⁴ y R⁵ no sean simultáneamente hidrógeno, con
- X los grupos O-alquilo de C₁-C₆, NH-alquilo de C₁-C₆, NH-cicloalquilo de C₃-C₉ o N(alquilo de C₁-C₆)₂ y el grupo
- 30

N(alquilo de C_1-C_6)₂, también puede ser los grupos pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o piperazino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_4 , bencilo, arilo de C_6-C_{10} , CO-alquilo de C_1-C_4 , CO-arilo de C_6-C_{10} , CO-O-alquilo de C_1-C_4 , SO₂-alquilo de C_1-C_4 , o SO₂-arilo de C_6-C_{10} ;

R⁶ hidrógeno, o los grupos alquilo de C_1-C_4 o arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 , en el que el grupo arilo puede estar sustituido con los grupos halógeno, CF₃, alquilo de C_1-C_6 o alquilo de C_1-C_4 ;

A un enlace simple, CO_n, SO_n o CONH;

n 1 ó 2;

R⁷ hidrógeno;

los grupos alquilo de C_1-C_{18} o alqueno de C_2-C_{18} , cada uno de los cuales puede estar sustituido de una a tres veces con los grupos alquilo de C_1-C_4 , halógeno, CF₃, alquilo de C_1-C_4 , N(alquilo de C_1-C_4)₂, -COOH, alquilo de C_1-C_4 -carbonilo, arilo de C_6-C_{12} , arilo de C_6-C_{12} -carbonilo, arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 , u oxo, en los que el grupo arilo puede a su vez estar sustituido con los grupos halógeno, alquilo de C_1-C_4 , aminosulfonilo o metilmercapto;

los grupos arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 , cicloalquilo de C_5-C_8 -alquilo de C_1-C_4 , cicloalquilo de C_5-C_8 , arilo de C_6-C_{10} -alqueno de C_2-C_6 , arilo de C_6-C_{10} , bifenililo, bifenililo-alquilo de C_1-C_4 , indanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido una o dos veces con los grupos alquilo de C_1-C_{18} , alquilo de C_1-C_{18} , cicloalquilo de C_3-C_8 , COOH, hidroxilo, alquilo de C_1-C_4 -carbonilo, arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 , arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 , arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 , arilo de C_6-C_{10} , nitro, ciano, arilo de C_6-C_{10} , fluorosulfonilo, alquilo de C_1-C_6 -carbonilo, arilo de C_6-C_{10} -sulfonilo, piridilo, NHSO₂-arilo de C_6-C_{10} , halógeno, CF₃ u OCF₃, en los que el grupo alquilo puede estar de nuevo sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_4 -carbonilo, CF₃ o carboxilo, y el

- grupo arilo con los grupos halógeno, CF_3 o alquiloxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$;
o el grupo $\text{Het-(CH}_2\text{)}_r\text{-}$,
con $r = 0, 1, 2 \text{ ó } 3$, y Het = un grupo heterociclo saturado o insaturado de 5-7 miembros que puede estar benzo-
fundido y sustituido con los grupos alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$,
arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, halógeno, alquiloxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquiloxi
de $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-carbonilo}$, arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-alquilo de C}_1\text{-C}_4$, ari-
lo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-alquilo de C}_1\text{-C}_4\text{-mercapto}$, o nitro, en el
que el grupo arilo benzofundido puede a su vez estar
sustituido con los grupos halógeno, alquiloxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$ o
 CF_3 , y el grupo alquilo en el grupo arilalquilo con los
grupos metoxi y CF_3 ,
y sus sales y sales de adición de ácidos farmacológica-
mente aceptables, para producir un medicamento con un
efecto inhibidor sobre la lipasa pancreática.

2. El uso de los compuestos de fórmula 1 según la rei-
vindicación 1, en la que los significados son:

- R^1 un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ que puede estar opcionalmente
sustituido con un grupo fenilo; y/o
 R^5 hidrógeno; y/o
 R^2 hidrógeno, o los grupos halógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, al-
quiloxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$, o amino.

3. El uso de los compuestos de fórmula 1 según las
reivindicaciones 1 a 2, en la que

- R^3 es hidrógeno o los grupos alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-alquiloxi de C}_1\text{-C}_4$ que opcionalmente puede estar sus-
tituido en el resto arilo con un grupo halógeno, o es un
grupo $\text{NR}^6\text{-A-R}^7$ con
 R^6 = hidrógeno o un grupo bencilo,
A = un enlace simple, y
 R^7 = un grupo arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-alquilo de C}_1\text{-C}_4$ que puede
estar sustituido con los grupos halógeno, CF_3 , ciano,

fenilo-alquiloxi de C_1-C_4 , CF_3 -fenoxi, cicloalquilo de C_5-C_8 o fluorosulfoniloxi;

un grupo alquilo de C_1-C_{12} que puede estar sustituido con los grupos alquiloxi de C_1-C_4 , fenilo, CF_3 o fenilo-alquiloxi de C_1-C_4 ;

un grupo alquenilo de C_2-C_{12} o el grupo $Het-(CH_2)_r-$, con $r = 0 \text{ ó } 1$, y Het = un grupo heterociclo saturado o insaturado de 5-7 miembros que puede estar benzofundido y sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_4 o halógenos.

4. El uso de los compuestos de fórmula 1 según las reivindicaciones 1 a 2, en la que los significados son:

R^2 y R^3 , independientemente uno de otro, hidrógeno o los grupos arilo de C_6-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_8 , ariloxi de C_6-C_{10} -metilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de C_1-C_4 , O-bencilo opcionalmente sustituido con un grupo halógeno o mono o polialquilo de C_1-C_4 , O-arilo de C_6-C_{10} u O-cicloalquilo de C_3-C_8 , O-alquilo de C_1-C_6 sustituido con los grupos mono o polifluor, arilo de C_6-C_{10} o amino, en el que el grupo amino puede a su vez estar sustituido una o más veces con los grupos alquilo de C_1-C_4 o SO_2 -NH-alquilo de C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con un grupo $N(\text{alquilo de } C_1-C_6)_2$, o SO_2 -NH-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il), SO_2 -NH-cicloalquilo de C_3-C_8 , sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_4 , SO_2 -N(alquilo de C_1-C_6)₂ o CO-N(alquilo de C_1-C_6)₂, y el grupo $N(\text{alquilo de } C_1-C_6)_2$ también puede ser los grupos piperidino, morfolino o piperazino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de C_1-C_4 .

5. El uso de los compuestos de fórmula 1 según las reivindicaciones 1 a 4, en la que los significados son:

R^4 hidrógeno o los grupos 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2,5-dimetilpirrol-1-ilo o arilo de C_6-C_{10} -alquiloxi de C_1-C_4 que puede estar sustituido con un grupo halógeno.

6. El uso de los compuestos de fórmula 1 según las reivindicaciones 1 a 5, en la que los significados son:

$R^4 = NR^6-A-R^7$, con

R^6 = hidrógeno o un grupo metilo,

5 A = un enlace simple, y

R^7 = hidrógeno;

un grupo alquilo de C_1-C_{12} que puede estar sustituido una o dos veces con un grupo halógeno;

10 un grupo alquenilo de C_2-C_{18} que puede estar sustituido una o dos veces con los grupos alquilo de C_1-C_4 o alquilo de C_1-C_4 -carbonilo;

un grupo arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 que puede estar sustituido con los grupos halógeno, alquilo de C_1-C_6 , CF_3 , ciano, cicloalquilo de C_5-C_6 , alquilo de C_1-C_4 -carbonilo, arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 , arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 , en los que el grupo arilo puede estar de nuevo sustituido con los grupos halógeno o CF_3 ;

15 un grupo cicloalquilo de C_5-C_8 -alquilo de C_1-C_4 ;

o el grupo $Het-(CH_2)_r$,

20 con $r = 1, 2 \text{ ó } 3$, y Het = un grupo heterociclo saturado o insaturado de 5-7 miembros que puede estar sustituido con los grupos halógeno, alquilo de C_1-C_4 , o alquilo de C_1-C_4 -carbonilo.

25 7. El uso de los compuestos de fórmula 1 según las reivindicaciones 1 a 6, en la que los significados son:

$R^4 = NR^6-A-R^7$, con

R^6 = hidrógeno,

A = $-CO-$, y

30 R^7 = un grupo alquilo de C_1-C_{18} que puede estar sustituido con los grupos halógeno, fenilo, fenoxi, fenilcarbonilo o alquilo de C_1-C_4 -carbonilo, en el que el grupo fenoxi puede a su vez estar sustituido con los grupos metilo, halógeno o metilmercapto;

35 un grupo alquenilo de C_2-C_{18} que puede estar sustituido con un grupo arilo de C_6-C_{10} ;

un grupo arilo de C_6-C_{10} que puede estar sustituido con los grupos halógeno, alquilo de C_1-C_8 , fenilo-alquilo de C_1-C_4 , CF_3 , OCF_3 , fluorosulfonilo, alquilo de C_1-C_4 -carbonilo, fenoxi, en el que el grupo arilo puede a su vez estar sustituido con un grupo alquilo de C_1-C_4 ;
 5 un grupo arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 , en el que el grupo alquilo puede estar sustituido con los grupos metoxi o CF_3 , y el grupo arilo con un grupo halógeno; o el grupo $Het-(CH_2)_r-$,
 10 con $r = 0$, y Het = un grupo heterociclo saturado o insaturado de 5-7 miembros que puede estar benzofundido y sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_4 , halógeno, alquilo de C_1-C_4 , halofenilo o halobencilmercaptop, en el que el grupo arilo benzofundido puede a su vez estar
 15 sustituido con los grupos halógeno o metoxi.

8. El uso de los compuestos de fórmula 1 según las reivindicaciones 1 a 7, en la que los significados son:

$R^4 = NR^6-A-R^7$, con

20 R^6 = hidrógeno,

$A = -CO_2-$, y

R^7 = un grupo alquilo de C_1-C_{18} que está sustituido con los grupos CF_3 o fenilo;

un grupo arilo de C_6-C_{10} ;

25 un grupo arilo de C_6-C_{10} -alquilo de C_1-C_4 que está sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_4 , halógeno, CF_3 u OCF_3 , benciloxi o fenilo;

o el grupo $Het-(CH_2)_r-$,

30 con $r = 0$ ó 1 , y Het = un grupo heterociclo saturado o insaturado de 5-7 miembros que puede estar benzofundido y sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_4 o bencilo.

9. El uso de los compuestos de fórmula 1 según las reivindicaciones 1 a 8, en la que los significados son:

35 $R^4 = NR^6-A-R^7$, con

R^6 = hidrógeno,

$A = -SO_2-$, y

R^7 = un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede estar sustituido con un grupo CF_3 ;
 un grupo alquenilo de C_2-C_4 que puede estar sustituido con el grupo fenilo;
 5 un grupo arilo de C_6-C_{10} que puede estar sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_6 , halógeno, alquilo de C_1-C_4 o bencilo;
 un grupo bifenililo-alquilo de C_1-C_4 sustituido con un grupo halógeno;
 10 o el grupo $Het-(CH_2)_r-$,
 con $r = 0$, y Het = un grupo heterociclo saturado o insaturado de 5-7 miembros.

10. El uso de los compuestos de fórmula 1 según las reivindicaciones 1 a 9, en la que los significados son:

$R^4 = NR^6-A-R^7$, con

R^6 = hidrógeno,

$A = -CO-NH-$, y

R^7 = un grupo alquilo de C_1-C_{10} que puede estar sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_4 -carbonilo, $N(\text{alquilo de } C_1-C_4)_2$ o fenilo que a su vez puede estar sustituido con los grupos halógeno o aminosulfonilo;
 20 un grupo arilo de C_6-C_{10} que puede estar sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_6 , alquilo de C_1-C_6 , alquilo de C_1-C_6 -carbonilo, fenilo, OCF_3 , bencilo o piridilo, en el que el grupo alquilo puede de nuevo estar sustituido con los grupos alquilo de C_1-C_4 -carbonilo o carboxilo;
 25 un grupo cicloalquilo de C_5-C_8 que puede estar sustituido con los grupos hidroxilo o indanilo;
 30 o el grupo $Het-(CH_2)_r-$,
 con $r = 0$ ó 1 , y Het = un grupo heterociclo saturado o insaturado de 5-7 miembros que puede estar sustituido con el grupo bencilo.

35

11. El uso de los compuestos de fórmula 1 según las reivindicaciones 1 a 10, en la que los significados son:

R² y R⁵ hidrógeno,

- R³ hidrógeno, o los grupos arilo de C₆-C₁₀, O-arilo de C₆-C₁₀, ariloxi de C₆-C₁₀-metilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de C₁-C₄, O-bencilo, O-alquilo de C₁-C₆ sustituido con los grupos mono o polifluor o amino, en el que el grupo amino puede a su vez estar sustituido una o más veces con un grupo alquilo de C₁-C₄, u O-cicloalquilo de C₃-C₈ opcionalmente sustituido con los grupos mono o polialquilo de C₁-C₄, y
- R⁴ hidrógeno, o los grupos arilo de C₆-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₈, O-arilo de C₆-C₁₀ u O-cicloalquilo de C₃-C₈ opcionalmente sustituidos con los grupos mono o polialquilo de C₁-C₄ o halógeno, O-alquilo de C₁-C₆ sustituido con los grupos mono o polifluor, SO₂-NH-alquilo de C₁-C₆, opcionalmente sustituido con un grupo N(alquilo de C₁-C₆)₂, o SO₂-NH-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il), SO₂-NH-cicloalquilo de C₃-C₈, una o más veces sustituido con un grupo alquilo de C₁-C₄, SO₂-N(alquilo de C₁-C₆)₂ o CO-N(alquilo de C₁-C₆)₂, y
- el grupo N(alquilo de C₁-C₆)₂ también es los grupos piperidino, morfolino o piperazino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo de C₁-C₄.

12. El uso de los compuestos de fórmula 1 según las reivindicaciones 1 a 11, en la que

R¹ es un grupo metilo, etilo, butilo, isopropilo o bencilo, y

R² y R⁵ son hidrógeno, y

R³ es hidrógeno o los grupos trifluorometoxi, trifluorobutoxi, 3,3,5,5-tetrametilciclohexiloxi, benciloxi, fenoxi, fenilo, 2-dietilaminoetiloxi o 3-metilfenoximetilo, y

R⁴ es hidrógeno o los grupos trifluorometoxi, 3,3,5,5-tetrametilciclohexiloxi, fenoxi, 4-clorofenoxi, ciclohexilo, fenilo, morfolinosulfonilo, 3,3,5-trimetilciclohexilaminosulfonilo, 2,2,6,6-

tetrametilpiperidin-4-ilaminosulfonilo, 2-
(diisopropilaminoetil)aminosulfonilo, 4-metilpiperazin-
1-ilsulfonilo, 3,3-dimetilpiperidinocarbonilo o 3,5-
diclorofenoxi.

5

13. El uso de los compuestos de fórmula 1 según las
reivindicaciones 1 a 11, en la que

R¹ es un grupo metilo, etilo, butilo, isopropilo o bencilo,
y

10 R² y R⁵ son hidrógeno, y

R³ es hidrógeno, o los grupos trifluorometoxi, 3,3,5,5-
tetrametilciclohexiloxi, benciloxi, o fenoxi, y

R⁴ es hidrógeno, o los grupos trifluorometoxi, 3,3,5,5-
tetrametilciclohexiloxi, fenoxi, ciclohexilo, fenilo,

15 morfolinosulfonilo, o 3,3,5-trimetilciclohexil-
aminosulfonilo.

14. El uso de los compuestos de fórmula 1 según las
reivindicaciones 1 a 13, en la que

20 R¹ es un grupo alquilo de C₁-C₄,

R² es hidrógeno,

R³ es hidrógeno, o los grupos trifluorometoxi o benciloxi,

R⁴ es hidrógeno o los grupos trifluorometoxi, 4-
clorofenoxi, o 4-trifluorometilbenzoilamino, y

25 R⁵ es hidrógeno.

15. El uso de los compuestos de fórmula 1 según las
reivindicaciones 1 a 14, en la que R¹ es el grupo metilo.

30 16. El uso de los compuestos de fórmula 1 según las
reivindicaciones 1 a 15, en combinación con uno o más agen-
tes inhibidores de la lipasa pancreática para producir un
medicamento para la profilaxis o el tratamiento de la obe-
sidad.

35

17. El uso de los compuestos de fórmula 1 según las
reivindicaciones 1 a 15, en combinación con uno o más agen-

tes inhibidores de la lipasa pancreática para producir un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes mellitus del tipo 1 y 2.

5

10

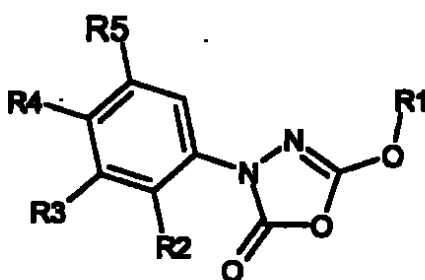
15

20

25

RESUMEN

5 La invención se refiere al uso de 3-fenil-5-alcoxi-1,3,4-oxadiazol-2-onas sustituidas y de sus sales y sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles, para producir medicamentos que exhiben una acción inhibidora sobre la lipasa pancreática, PL. La invención se refiere al
10 uso de los compuestos de fórmula 1



1

en la que los grupos tienen los significados especificados,
15 y de sus sales y sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles, para producir un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de la obesidad o de la diabetes mellitus del tipo 1 y 2.

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 03 / 01560

Internationales Aktenzeichen

17.02.2003

Internationales Anmeldedatum

17 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)

DEAV2002/0014

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Verwendung substitulierter 3-Phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxdiazol-2-one zur Herstellung von Arzneimitteln mit hemmender Wirkung an der pankreatischen Lipase

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 Wohnortes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnortes angegeben ist.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt
Deutschland

Telefaxnr.:
(069) 305-0281/8549470

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber:

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsgestaaten



Alle Bestimmungsgestaaten 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 Wohnortes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnortes 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.)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsgestaaten



Alle Bestimmungsgestaaten 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

Telefaxnr.:
(069) 305-0281/8549470

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber:

Registrierungs- 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
65929 Frankfurt
Deutschland

Diese Person ist:

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

Registrierungsamt 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

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.)

MUELLER, Günter
Im Haindell 1b
65843 Sulzbach
Deutschland

Diese Person ist:

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

Registrierungsamt 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☐ Die 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 Bommgasse 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)

Registrierungsamt 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☐ Die 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)

Registrierungsamt 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 zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZM Sambia, ZW Simbabwe, und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat 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 Kirgistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens 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 Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens 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 Mauritien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo, und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat 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):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE Vereinigte Arabische Emirate | ☒ GM Gambia | ☒ NZ Neuseeland |
| ☒ AG Antigua und Barbuda | ☒ HR 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 | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenia | ☒ SC Seychellen |
| ☒ BG Bulgarien | ☒ KG Kirgistan | ☒ SD Sudan |
| ☒ BR Brasilien | ☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea | ☒ SE Schweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republik Korea | ☒ SG Singapur |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kasachstan | ☒ SK Slowakei |
| ☒ CA Kanada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CH und LI Schweiz und Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tadschikistan |
| ☒ CN China | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Kolumbien | ☒ LS Lesotho | ☒ TN Tunesien |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Litauen | ☒ TR Türkei |
| ☒ CU Kuba | ☒ LU Luxemburg | ☒ TT Trinidad und Tobago |
| ☒ CZ Tschechische Republik | ☒ LV Lettland | ☒ TZ Vereinigte Republik Tansania |
| ☒ DE Deutschland | ☒ MA Marokko | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Dänemark | ☒ MD Republik Moldau | ☒ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | ☒ MG Madagaskar | ☐ US Vereinigte Staaten von Amerika |
| ☒ DZ Algerien | ☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | ☒ UZ Usbekistan |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolei | ☒ VC St. Vincent und die Grenadinen |
| ☒ EE Estland | ☒ MW Malawi | ☒ VN Vietnam |
| ☒ ES Spanien | ☒ MX Mexiko | ☒ YU Jugoslawien |
| ☒ FI Finnland | ☒ MZ Mosambik | ☒ ZA Südafrika |
| ☒ GB Vereinigtes Königreich | ☒ NO Norwegen | ☒ ZM Sambia |
| ☒ GD Grenada | | ☒ ZW Simbabwe |
| ☒ GE Georgien | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| ☐ | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt 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	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldesamt
Item(1) 28. Februar 2002 (28.02.2002)	10208988.8	DE		
Item(2)				
Item(3)				
Item(4)				
Item(5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldesamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldesamt 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 Verbandsvereinbarung zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation 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 Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr):

Aktenzeichen:

Staat/oder regionales 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 beantragen 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) | Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) | : |
| ☐ | Feld Nr. VIII (v) | Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschuldlichkeit | : |

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; Aktanzzeichen (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 computer-leisbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))	9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierbarer 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)	:
	(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	:
	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind)	:
	10. ☐ Tabellen in computerisierbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger)	:
	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quarter) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
	(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-quarter)	:
	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)	:
	11. ☐ Sonstige (einzeln auflisten):	:
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 unterschreibt.

Aventis Pharma Deutschland GmbH

ppa Dr. Wein

i. V. Dr. Rupp

ppa Dr. Wein

i. V. Dr. Rupp

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	17 FEB 2003
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	17. 02. 03
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):	2. Zeichnungen ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben	

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

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

55961

111

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference DEAV2002/0014	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/001560	International filing date (day/month/year) 17 February 2003 (17.02.2003)	Priority date (day/month/year) 28 February 2002 (28.02.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/4152		
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 <u>2</u> 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 rectifications 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 13 September 2003 (13.09.2003)	Date of completion of this report 17 December 2003 (17.12.2003)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. PCT/EP2003/001560

I. Basis of the report

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

V. Reasoned statement under Rule 68.2(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

DEAV2002/0014

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

Solicitud internacional No. PCT/EP2003/001560

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 17 Febrero 2003 (17.02.03)

Fecha de prioridad /día/mes/año) 28 Febrero 2002 (28.02.02)

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC
A61K 31/4152

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: citas 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 17 Diciembre 2003 (17.12.2003)

Nombre y dirección del IPEA/EP

Facsimil No.

Funcionario autorizado

Teléfono No.

Forma PCT/IPEA/409 (Hoja de cubierta) (Julio 1998)
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/001560

- 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

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 10 April 2003 (10.04.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference DEAV2002/0014	
International application No. PCT/EP03/01560	International filing date (day/month/year) 17 February 2003 (17.02.03)
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(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.
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 08 986.8	DE	10 Marc 2003 (10.03.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8748
--	--

**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

ALEMANIA

Fecha de envío (día/mes/año)

10 Abril 2003 (10.04.03)

Referencia de archivo del solicitante o agente

DEAV2002/0014

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional No. PCT/EP03/01560

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 17 Febrero 2003 (17.02.03)

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) precia(s) solicitud(es) indicada(s) abajo. A menos que se indique de otra manera mediante un asterisco que aparece cerca de un 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 PCT
28 Febrero 2002 (28.02.02)	102 08 986.8	DE

Fecha de recibo del documento de prioridad
10 Marzo 2003 (10.03.03)

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

Facsímil No. (41-22) 338-8970

Funcionario autorizado Elisabeth KÖNIG
Teléfono No. (41-22) 338 8748

Forma PCT/IPEA/304 (Julio 1998)

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
- Descripción de la invención	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha


 26 Ago/04

2020
Bogotá D C

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

Oficio N° 00477

ASUNTO:

Radicación N°	04-83781
Solicitud internacional	PCT/EP03/01560
Fecha inicio fase nacional	28/09/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
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 Única 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 Única 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 Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia