

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-100942

54. TITULO "Derivados de acil-4-carboxifenilurea,
procedimientos para su preparación y su
uso".

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 275/14 // A61K31/17.

71. SOLICITANTE Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74. APODERADO Justaro Hellmann Restrepo

22. BOGOTA, D.C., 8 de Octubre de 2004

(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

Dirección: Brünigstrasse 50,
65929 Frankfurt, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

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

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual

Número 2.878.023 TP 5903

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: DEFOSSA Elisabeth

Dirección Scheidgraben 10,

Nacionalidad o Domicilio: 65510 Idstein, Alemania

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/03251

Fecha Marzo 28 de 2003

Publicación Internacional No. WO 03/084922 A1

Fecha Octubre 16 de 2003

⑥ Título (54) "DERIVADOS DE ACIL-4-CARBOXIFENILUREA, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION Y SU USO".

⑦ Clasificación Internacional (51) C07C 275/54 // A61K31/17

⑧ PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

Alemania

(32) Fecha

Abril 11, 2002

(31) Numero de Solicitud

102 15 907

⑨ Comprobante de pago No. 04 - 78,195

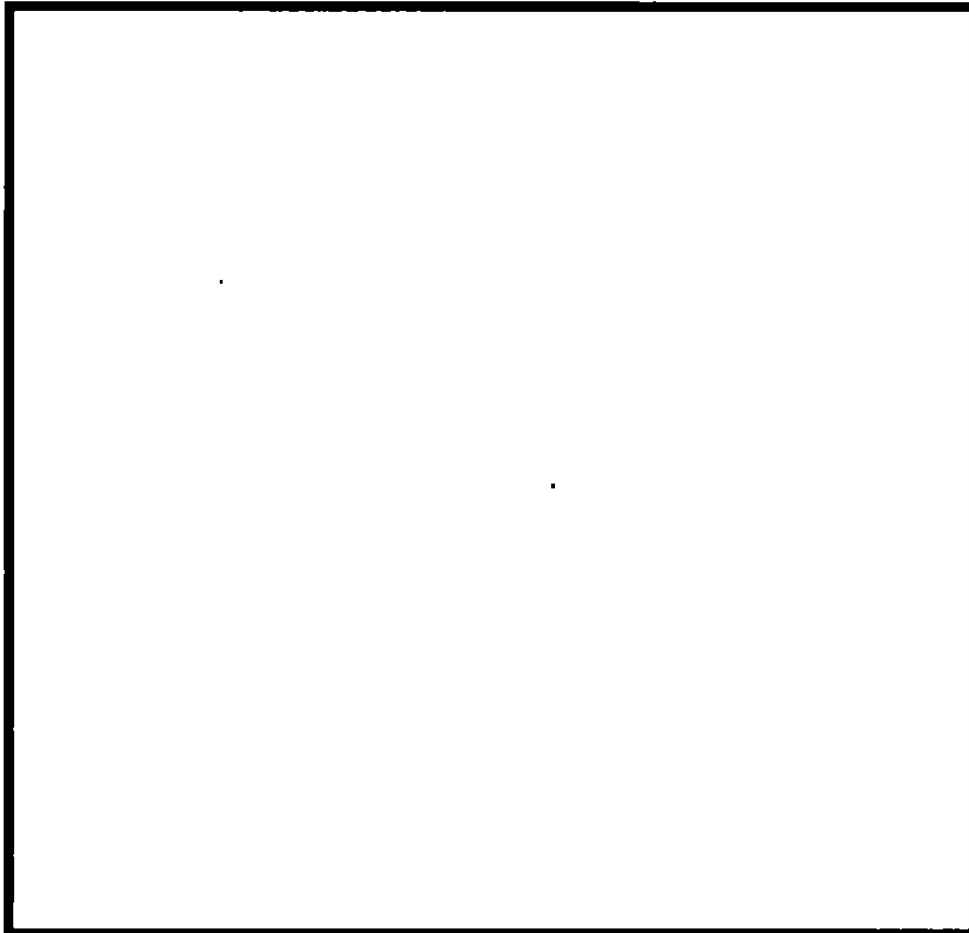
Fecha Octubre 5 de 2004

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>
KADEREIT Dieter	Johann Strauss-Strasse 18a,	65779 Kelkheim, Alemania
SCHOENAFINGER Karl	Holunderweg 8,	63755 Alzenau, Alemania
KLABUNDE Thomas	Liederbacher Strasse 1,	65929 Frankfurt, Alemania
BURGER Hans-Joerg	8 Lawndale Avenue, Morristown,	NJ 07960, Estados Unidos
HERLING, Andreas	Am Walberstück 5,	65520 Bad Camberg, Alemania
WENDT Karl-Ulrich	Wolfgangstrasse 21,	60433 Frankfurt, Alemania
VON ROEDERN Erich	Lindenstrasse 40,	65795 Hattersheim, Alemania
ENHSEN Alfons	Birkenweg 4,	64572 Büttelborn, Alemania
RIEKE-ZAPP Joerg	Arndtstrasse 50,	60325 Frankfurt, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia del formulario PCT/RO/101 correspondiente a la solicitud internacional.

Copia del Formulario PCT/IB/304 notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 04180942 00000000 Folios: 09
Fecha (AMB): 2004-10-03 16:45:40
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 78,195
FECHA : OCTUBRE 3 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31335190	03/10/2004	2,110,000.00

***** 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

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

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) intervene as plaintiffs or defendants, 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 fines as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary legal 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 receiving, desisting, 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) Signature(s)
- Prokurist - Firma(s)

Yo(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(nombres) 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 comparecer 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 marcas, así como sus traspaños, 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, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de 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) faculto(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 desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y correspondencia al descargo respectivo, y, en general, para ante las mismas autoridades todas las pases necesarios al efecto, y tomar todas las medidas que creyere convenientes para la defensa de mis (nuestros) intereses, en todas las instancias administrativas, judiciales y de policía, y por este documento doy fe de que el presente es válido y bueno todo cuanto se apoderó a mi (nuestro) nombre y beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar defensores 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

En infrascripta Consul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(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

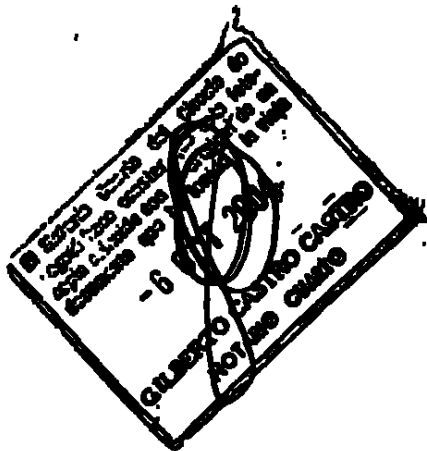
conforme a las leyes de

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

Firmado en

El de

de 19



No. 10 of the Urkundenrolle 2000

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
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

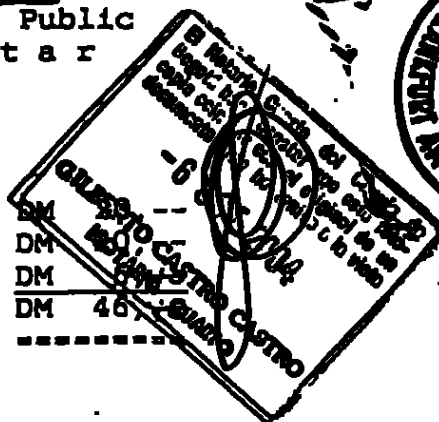
and the person mentioned
sub 2. is authorized accord-
ing to the Authorization
of June 2, 1997 to act as
proxy and to represent
said company in legally
binding manner together
with an other authorized
person of this company.

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
Notar

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




Notar

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Herrn August Reil
und die Echtheit des beigesetzten Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

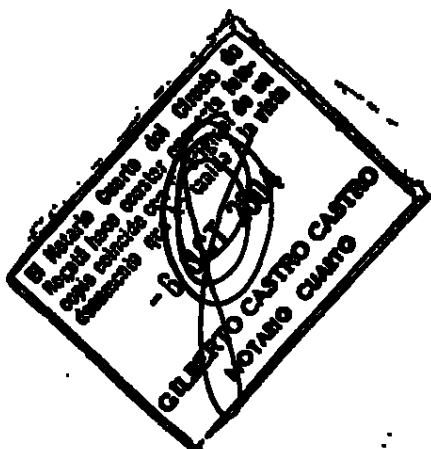
Frankfurt am Main, den 17. 12. 1934

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5983030 * Fax: 49-69-5982080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

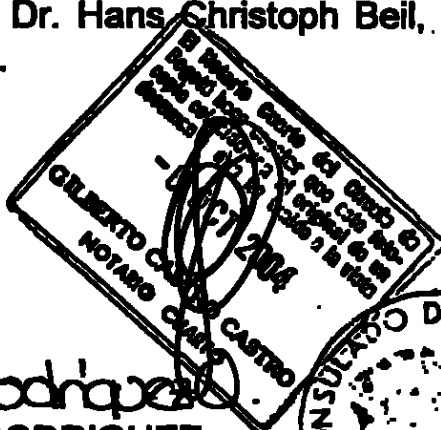
Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

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:

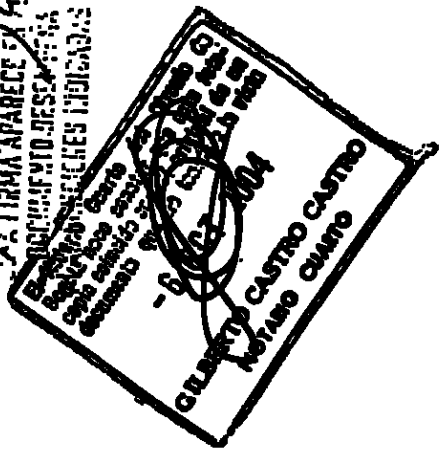
US\$ 7.00
US\$ 100.00

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Urbela
137357

POD 23/3/04

LA FIRMA APARECE
CON EL CUMPLIMIENTO DESEMPLEADO
CON LAS INSTRUCCIONES INDICADAS



RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2008 MAR 21 A.D. 20

POD 23/3/04

TEST DE LEGALIZACIONES

SECRETARIA DE

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.

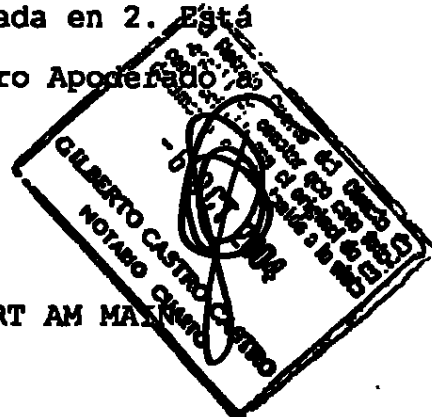
Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada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

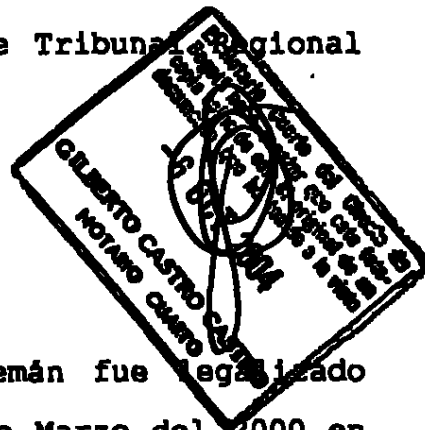
DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO. (firma)

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 23 11:48 AM

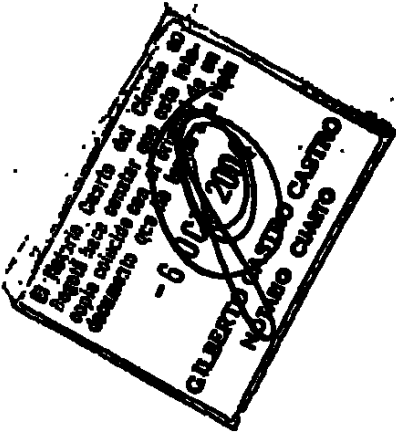
Jefe de Legación
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

2000 MAR 23 11:48 AM

2000 MAR 23 11:48 AM

ASISTENTE DELEGADO
RELACIONES EXTERIORES



(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
16. Oktober 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/084922 A1(51) Internationale Patentklassifikation: C07C 275/54,
C07D 295/12, A61K 31/17, A61P 7/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03251

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. März 2003 (28.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

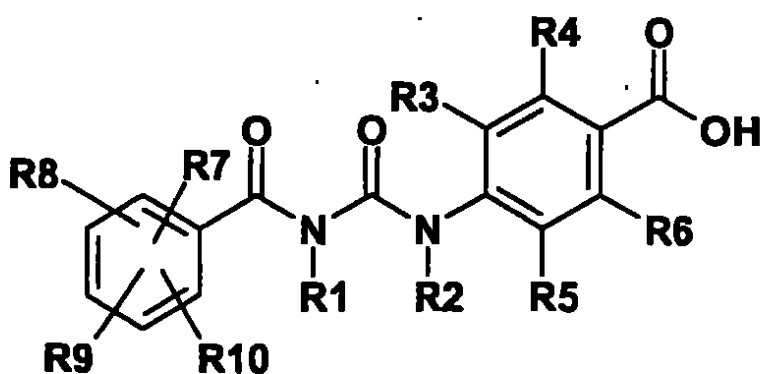
(30) Angaben zur Priorität:
102 15 907 11. April 2002 (11.04.2002) DE(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningsstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).(72) Erfinder: DEFOSSA, Elisabeth; Scheidgraben 10,
65510 Idstein (DE). KADEREIT, Dieter; Johann
Strauss-Strasse 18a, 65779 Kalkheim (DE). SCHOE-
NAFINGER, Karl; Holunderweg 8, 63755 Alzenau
(DE). KLABUNDE, Thomas; Liederbacher Str. 1, 65929
Frankfurt (DE). BURGER, Hans-Joerg; 8 Lawndale Av-
enue, Morristown, NJ 07960 (US). HERLING, Andreas;
Am Walberstlick 5, 65520 Bad Camberg (DE). WENDT,
Karl-Ulrich; Wolfsgangstr. 21, 60433 Frankfurt (DE).VON ROEDERN, Erich; Lindenstrasse 40, 65795 Hal-
tersheim (DE). ENHSEN, Alfons; Birkenweg 4, 64572
Büttelborn (DE). RIEKE-ZAPP, Joerg; Arndtstrasse 50,
60325 Frankfurt (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, RO, 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 Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ACYL-4-CARBOXYPHENYLUREA DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: ACYL-4-CARBOXY-PHENYL-HARNSTOFFDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG
UND DEREN VERWENDUNG(57) Abstract: The invention relates to
acyl-4-carboxyphenylurea derivatives,
the physiologically-acceptable salts,
physiologically-functional derivatives
thereof and compounds of formula (I),
where the groups have the given meanings,
the physiologically acceptable salts and
method for production thereof. Said
compounds are suitable, for example, as
anti-diabetics.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung
betrifft Acyl-4-carboxyphenyl-Harn-
stoffderivate sowie deren physiologischverträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin die Reste
die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung. Die
Verbindungen eignen sich z.B. als Antidiabetika.

WO 03/084922 A1

Beschreibung

Acyl-4-carboxyphenyl-harnstoffderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

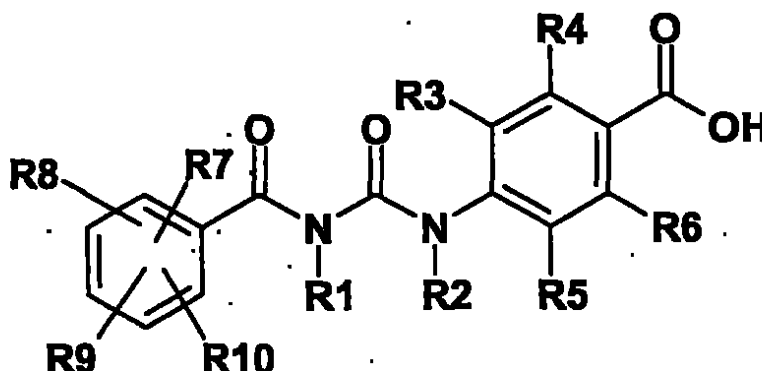
5

Die Erfindung betrifft Acyl-4-carboxyphenyl-harnstoffderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

In EP 0 193 249 (Duphar) werden Acyl-carboxyphenyl-harnstoffderivate mit
10 Antitumoraktivität beschrieben.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 2 möglich ist. Insbesondere lag die Aufgabe darin, dass neue Verbindungen mit einer deutlich verbesserten
15 Wirkung gegenüber den aus EP 0 193 249 bekannten Verbindungen zur Verfügung gestellt werden.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



20

worin bedeuten

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-
25 C₈)-Alkyl, O-(C₂-C₈)-Alkenyl, O-(C₂-C₈)-Alkynyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-

C_6)-Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

- 5 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C_1-C_6) -Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O- (C_1-C_4) -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_4)$ -Alkyl, $N[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]_2$ substituiert sein kann, O- (C_1-C_6) -Alkyl, CO- (C_1-C_6) -Alkyl, COO- (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkylen-COOH oder (C_1-C_6) -Alkylen-COO- (C_1-C_6) -alkyl;
- 10 R3 H, F, Cl, Br, NO_2 , CN, O-R11, unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl- (C_1-C_4) -alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;
- 15 R4 H, F, Cl, Br, NO_2 , CN, O-R11, , unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl- (C_1-C_4) -alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;
- 20 R5 H, F, Cl, Br, NO_2 , CN, O-R11, unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl- (C_1-C_4) -alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;
- 25 R6 H, F, Cl, Br, NO_2 , CN, O-R11, , unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl- (C_1-C_4) -alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;
- 30

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;

5 R12, R13 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

10 oder R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

15

R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

20

R16, R17 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

25

oder R16 und R17 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

30

wobei immer mindestens einer der Reste R3, R7, R8, R9 und R10 ungleich Wasserstoff ist,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

- 10 R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach durch F substituiert sein kann;
- R1, R2 H;
- 15 R3 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, , unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11 oder COOR11 substituiert sein können;
- 20 R4 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;
- R5 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein
25 oder mehrfach mit F substituiert sein kann;
- R6 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;
- 30 R11 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkyl-OH, wobei Alkyl ein oder mehrfach durch F substituiert sein kann;

R12, R13 unabhängig voneinander H oder (C₁-C₈)-Alkyl;
 oder R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden
 sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2
 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und
 wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-
 C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl,
 (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl,
 COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis
 zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃,
 COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere
 Reste folgende Bedeutung haben:

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, CH₃ oder CF₃;

R1, R2, R5 H;

R3 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl ein
 oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

R4 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl ein
 oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

R6 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl ein
 oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

R11 H oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann,

R12, R13 H oder (C₁-C₈)-Alkyl;

5 oder die beiden Reste R12 und R13 bilden mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 5-6 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der ein weiteres Sauerstoffatom enthalten kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10

Weiter ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

15 R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, CH₃ oder CF₃;

R1, R2, R4, R5, R6 H;

20 R3 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

R11 H oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann,

25 R12, R13 H oder (C₁-C₈)-Alkyl;

oder die beiden Reste R12 und R13 bilden mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 5-6 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der ein weiteres Sauerstoffatom enthalten kann;

30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R3 ungleich H ist.

Besonders bevorzugt ist R3 gleich $-\text{OCF}_3$.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin zumindest einer der Reste R7, R8, R9 und R10 ungleich Wasserstoff ist.

- 5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin zumindest einer der Reste R7, R8, R9 und R10 die Bedeutung F oder Cl hat.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin mindestens zwei der Reste R7, R8, R9 und R10 die Bedeutung F oder Cl haben.

10

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin die Reste R7, R8, R9 und R10 die Bedeutungen 2-Cl, 4-F, 5-F, H besitzen.

- 15 Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, wie zum Beispiel -O-R11, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate,

- 20 racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 R12, R13, R14, R15, R16 und R17 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

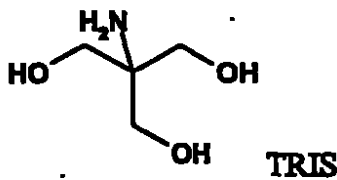
25

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

- 30 Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-,

Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

Besonders bevorzugt sind die Trometamolsalze (im folgenden auch TRIS, Tris-hydroxymethyl-methylamin genannt) der Verbindungen der Formel I. Sie zeigen eine höhere Bioverfügbarkeit, als die entsprechenden freien Säuren.



Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, 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.

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

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

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

5

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

- 10 Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von

- 15 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
- 20 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
- 25 Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der
- 30 Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides

sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen
5 pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

- 10 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, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten
15 Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure
20 und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung
25 gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren
30 zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger

hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt 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
5 Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten
10 Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

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

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

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

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

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

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633),

GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von 5 Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und 10 Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 25 Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, 30 DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
5 Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder
10 US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
20 Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.
25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
30 Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen-Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylhamstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl)methoxy]-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
 5 mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

- 10 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-
 15 methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-
 20 Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-
 25 ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO
 30 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-

Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier, Gomez-Ambrosi, Javier, Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

15

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

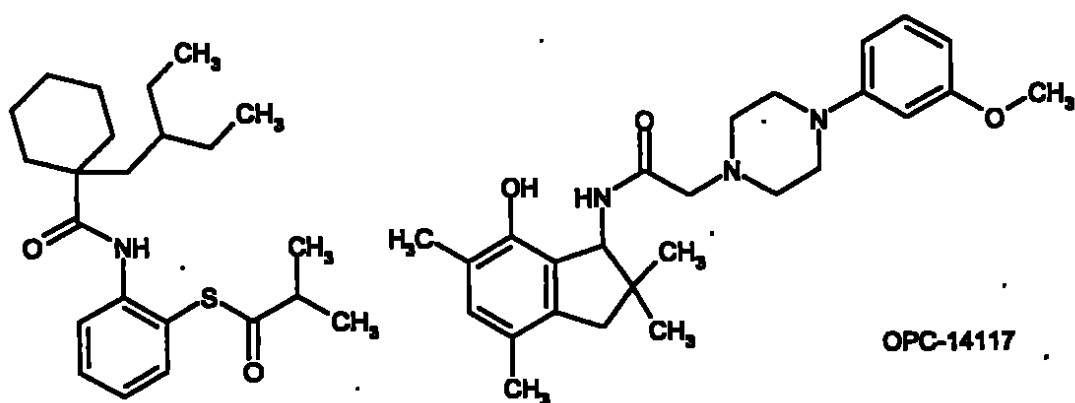
20 Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

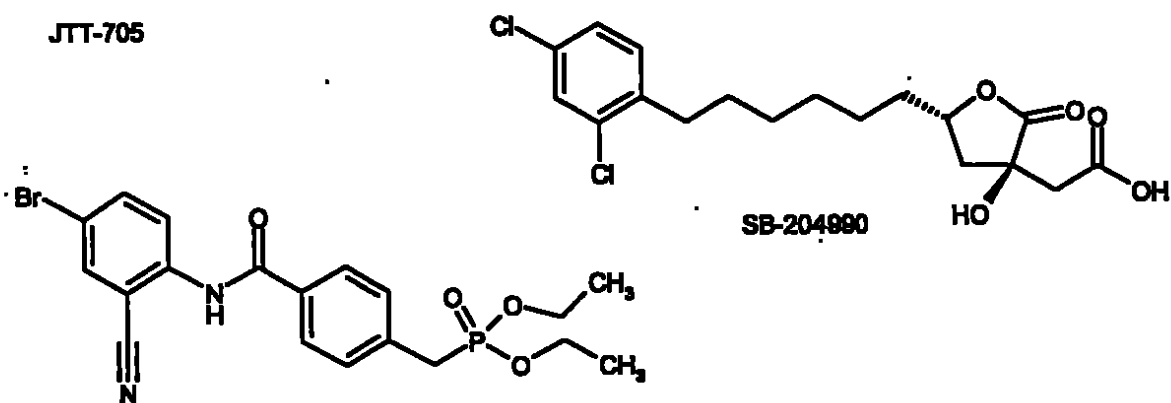
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
 25 Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, *ADVANCES IN THERAPY* (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination
 30 mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

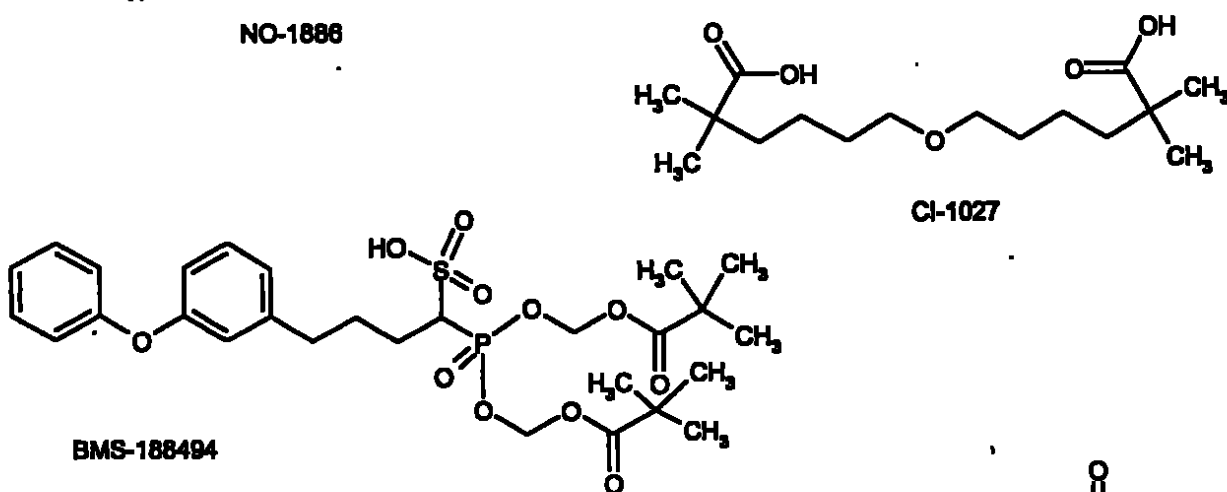
Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als 5 unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



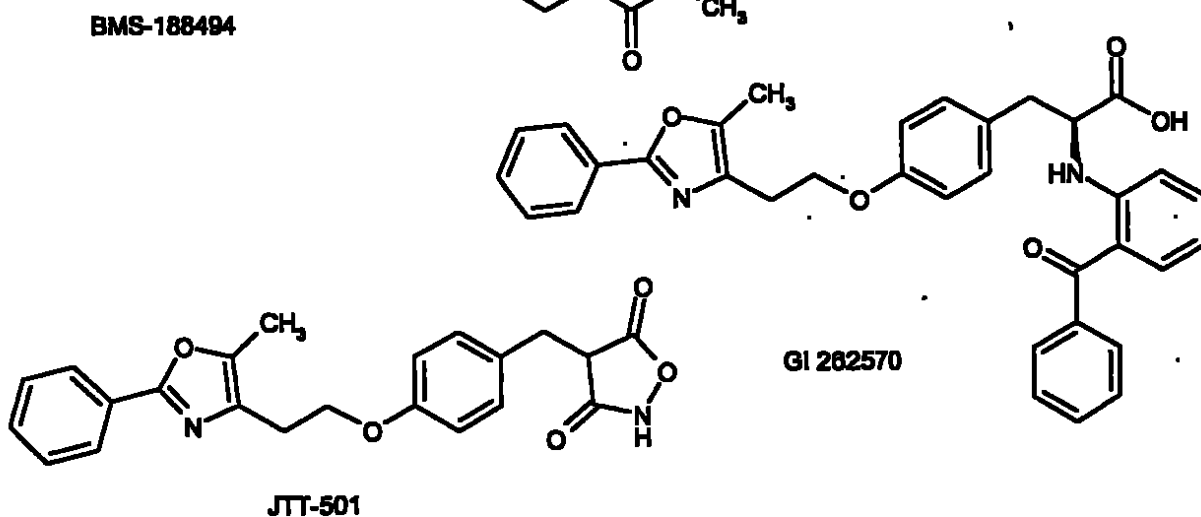
JTT-705



NO-1886



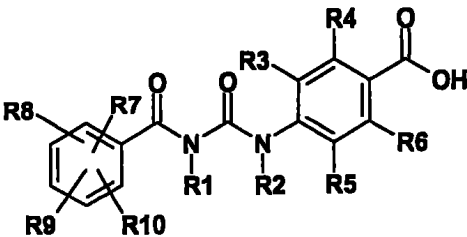
BMS-188494



JTT-501

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

Tabell 1 Beispiele d r F mmel l



Bsp	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Salz	MS**	Smp
1	2-Cl, H, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	ok	240*
2	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	ok	
3	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	TRIS	ok	
4	2-Cl, H, H, H	H	H	OH	H	H	H	-	ok	
5	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OH	H	H	H	-	ok	
6	2-Cl, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
7	2-Cl, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
8	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
9	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
10	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
11	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
12	2-F, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	

12

Bsp	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Salz	MS**	Smp
13	3-F, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
14	3-Cl, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
15	2-Cl, 5-CH ₃ , H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
16	2-Cl, 5-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
17	4-F, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
18	3-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
19	2-CH ₃ , H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
20	2-F, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
21	3-F, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
22	3-Cl, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
23	3-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
24	2-CH ₃ , H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
25	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
26	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , H, H	H	H,	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
27	2-F, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
28	2-F, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
29	2-F, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
30	2-F, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
31	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
32	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	k	

Handwritten signature

Bsp	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Salz	MS**	Smp
33	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	TRIS	ok	
34	2-F, H, H, H	H	H	H	H	H	H	-	ok	
35	2-Cl, H, H, H	H	H	H	H	H	OH	-	ok	
36	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	H	H	H	OH	-	ok	
37	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	H	H	OH	-	ok	
38	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	OH	-	ok	
39	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	OH	-	ok	
40	2-Cl, 5-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	251
41	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	268
42	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	TRIS	ok	
43	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	-	ok	
44	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	-	ok	
45	2-F, 6-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
46	2-CH ₃ , 6-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
47	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	262
48	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	-	ok	236
49	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	TRIS	ok	176
50	2-Cl, 4-Cl, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	261
51	2-Cl, 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	273
52	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	H	H	NH ₂	-	k	222

Bsp	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Salz	MS**	Smp
53	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	CH ₃	H	H	H	-	ok	
54	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	CH ₃	H	H	H	-	ok	
55	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	CF ₃	H	H	H	-	ok	
56	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	OH	-	ok	258
57	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	OH	-	ok	250
58	2-Br, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	286
59	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	Cl	H	H	OH	-	ok	253*
60	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	F	H	H	-	ok	
61	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	F	H	H	-	ok	
62	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	Cl	H	H	-	ok	
63	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	Cl	H	H	-	ok	
64	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	OCH ₃	H	H	-	ok	
65	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	NO ₂	H	H	-	ok	
66	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	H	H	-	ok	
67	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	NO ₂	-	ok	
68	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	OCH ₃	-	ok	
69	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok	>300
70	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	-	ok	269,5
71	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	-	ok	285

23

9.3

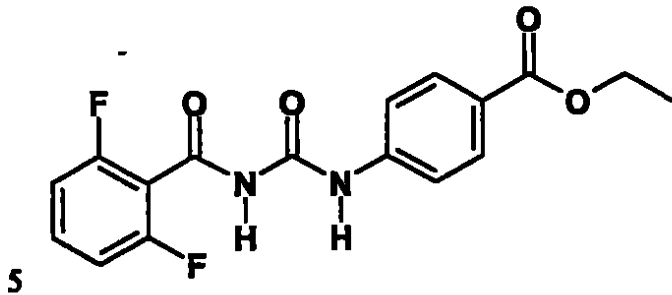
Bsp	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Salz	MS**	Smp
72	2-Cl, 4-F, H, H				H	H	H	-	ok	258
73	2-Cl, 4-F, H, H	H	H		H	H	H	-	ok	274
74	2-Cl, 4-Cl, 6-Cl, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
75	2-Br, 4-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
76	2-Br, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
77	2-Br, 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
78	2-F, 4-Cl, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
79	4-Cl, 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
80	2-Cl, 4-Cl, 6-CH ₃ , H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
81	2-CF ₃ , 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
82	2-CF ₃ , 6-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
83	2-Cl, 3-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
84	2-Cl, 6-F, 5-CH ₃ , H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
85	2-Cl, 6-F, 3-CH ₃ , H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
86	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H	H	-	ok	247
87	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok	289
88	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	-	ok	275,5

Bsp	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Salz	MS**	Smp
89	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H		H	H	H	-	ok	209,5
90	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H		H	H	H	-	ok	303
91	2-CH ₃ , 4-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
92	2-Cl, 4-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
93	2-Br, 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
94	2-CH ₃ , 5-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
95	2-CH ₃ , 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
96	2-F, 4-F, 5-F	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
97	2-CH ₃ , 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
98	2-CH ₃ , 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
99	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	NHCH ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok	300
100	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	NH ₂	-	ok	
101	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	-	ok	261

* Z rsetzung

** Unter der Angabe "MS ist ok" wird verstanden, dass ein Massenspektrum oder HPLC/MS gemessen wurde und in diesem der Molpeak (Molmasse + H⁺) nachgewiesen wurde

Als Vergleichsbeispiel A wurde das Beispiel 5 aus EP 0 193 249 synthetisiert. Vergleichsbeispiel A hat die Struktur:



Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Zuckerstoffwechsel aus, sie senken insbesondere den Blutzuckerspiegel und sind zur Behandlung von Typ 2 Diabetes geeignet. Die Verbindungen können daher allein oder in Kombination mit weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoffen (Antidiabetika) eingesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich weiterhin zur Behandlung von Diabetischen Spätschäden, wie z.B. Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie sowie Herzinfarkt, Myocardialen Infarkt, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Thrombosen, Arteriosklerose, Syndrom X, Obesitas, Entzündungen, Immunkrankheiten, Autoimmunkrankheiten, wie z.B. AIDS, Asthma, Osteoporose, Krebs, Psoriasis, Alzheimer, Schizophrenie und Infektionskrankheiten.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der Glykogenphosphorylase (GPa) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates,

Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die Änderung der Absorption auf Grund der Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde. Um die GPa Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die

5 Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen: Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β -Glyzerophosphat, pH

10 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10 μg Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 μM mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 μl dieser Lösung wurden 10 μl 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL

15 Glykogen, sowie 10 μl einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 μg Protein/ml) und 20 μl Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 μl Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat

20 mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen: 50 μl einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Ascorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 μl der Enzymmischung gegeben. Nach 60 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur

25 Bestimmung der Hintergrundsabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben. Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 μM der Prüfsubstanz durchgeführt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a in vitro durch die Prüfsubstanz zu bestimmen.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	% Inhibition bei 10 µM	Bsp.	% Inhibition bei 10 µM
1	71	52	96
2	85	53	93
3	93	54	91
4	56	55	100
5	80	56	96
6	89	57	99
7	93	58	91
8	96	59	92
9	100	60	41
10	95	61	85
11	95	62	59
12	82	63	92
13	74	64	40
14	70	65	56
15	90	66	97
16	89	67	92
17	75	68	54
18	64	69	99
19	94	70	100
20	85	71	95
21	81	72	99
22	79	73	85
23	59	74	47
24	87	75	84
25	82	76	98
26	81	77	96
27	90	78	69

Bsp.	% Inhibition bei 10 µM	Bsp.	% Inhibition bei 10 µM
28	91	79	58
29	72	80	65
30	95	81	49
31	98	82	40
32	98	83	34
33	100	84	98
34	59	85	98
35	94	86	99
36	96	87	102
37	91	88	99
38	103	89	102
39	98	90	95
40	92	91	94
41	101	92	95
42	99	93	96
43	100	94	88
44	101	95	96
45	96	96	90
46	92	97	97
47	98	98	95
48	99	99	95
49	103	100	95
50	108	101	100
51	96		

Vergleichsbeispiel A zeigt 3% Inhibition bei 10 µM.

Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der 5 Glykogenphosphorylase a hemmen und dadurch zur Senkung des Blutzuckerspiegels

gut geeignet sind. Insbesondere weisen die Verbindungen der Formel I eine 14-bis 36-fach erhöhte Wirkung gegenüber dem Vergleichsbeispiel A auf.

Nachfolgend wird die Herstellung eines Beispiels detailliert beschrieben, die übrigen 5 Verbindungen der Formel I wurden analog, ggf. unter Verwendung üblicher Schutzgruppentechniken, erhalten:

Experimenteller Teil:

10

Beispiel 1:

a) 2-Chlorbenzoylisocyanat

15 1,03 g (6,6 mmol) 2-Chlorbenzamid wurde in 3 ml Dichlormethan suspendiert. Nach Zugabe von 1,17 g (9,2 mmol) Oxalylchlorid wurde 17 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde am Hochvakuum eingeeengt und ohne weitere Reinigung in Stufe b umgesetzt.

20 b) 3-[3-(2,4-Dichloro-benzoyl)-ureido]-4-methoxy-benzoesäure

2-Chlorbenzoylisocyanat (Stufe a) wurde in 8 ml Acetonitril aufgenommen und mit einer Suspension von 1,1 g (6 mmol) 4-Amino-3-nitro-benzoesäure in 24 ml Acetonitril versetzt. Es wurde 3,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen wurde der
25 Niederschlag abfiltriert, mit Acetonitril gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 1,68 g (77%) des gewünschten Produktes.
Smp.: 240°C (Zersetzung)

Beispiel 2:

30

a) 4-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-3-trifluoromethoxy-benzoesäure

Die Herstellung der Verbindung erfolgte in einer Eintopfreaktion.

30,0 g (155,8 mmol) 2-Chlor-4,5-difluorbenzoesäure wurden in einem 1l Rundkolben mit gasdichtem mechanischen Rührer und Destillationsaufsatz unter Schutzgasatmosphäre vorgelegt. Nach Zugabe von 300 ml Toluol wurden 29,01 ml Thionylchlorid unter Rühren zugegeben und der Ansatz auf 60°C erhitzt. Bei 60°C wurde die Reaktionsmischung 1,5 h nachgerührt und dann mit 0,1 ml Pyridin versetzt. Nach weiteren 1,5 h bei 60°C wurden aus dem Ansatz bei Normaldruck 90 ml Flüssigkeit abdestilliert (maximale Badtemperatur 125°C). Die Reaktionslösung wurde anschließend auf 20°C abgekühlt und bei 20-35°C (Kühlung mit Eisbad) Ammoniak-Gas bis zur Sättigung der Lösung eingeleitet. Daraufhin wurden bei 20°C 160 ml THF sowie 120 ml entionisiertes Wasser zum Ansatz gegeben. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase mit 5%iger, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde dann durch abdestillieren von 250 ml Flüssigkeit im Vakuum bei 50°C azeotrop getrocknet. Zu der auf 20°C abgekühlten Reaktionssuspension wurden 17 ml Oxalylchlorid gegeben. Der Ansatz wurde bei 20°C 2h nachgerührt und anschließend 4h bei 50°C gerührt. Aus dem Ansatz wurden im Vakuum bei 50°C 200 ml Flüssigkeit abdestilliert dann mit 200 ml Toluol versetzt und nochmals im Vakuum bei 50°C 200 ml Flüssigkeit abdestilliert. Der Ansatz wurde auf 20°C abgekühlt und mit einer Lösung von 26,49 g (119,8 mmol) 4-Amino-3-(trifluormethoxy)benzoesäure in 75ml THF versetzt. Das Produkt wurde durch Filtration über eine Glasfilternutsche abgetrennt und im Vakuum bei 50°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Es wurden 52,6g des gewünschten Produktes erhalten.

Smp.: 236°C

25

b) 4-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-3-trifluoromethoxy-benzoesäure TRIS-Salz

Eine Mischung aus 10,0g (22,79 mmol) 4-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-3-trifluoromethoxy-benzoesäure und 3,0 g α,α,α -Tris-(hydroxymethyl)-methyamin wurden in 400 ml 2-Propanol zum Rückfluß erhitzt, bis eine klare Lösung entstand. Die Lösung wurde heiß filtriert und auf 310 ml Volumen eingeeengt. Beim Abkühlen auf

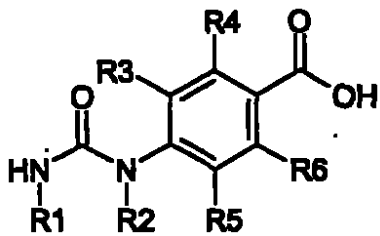
30

20°C kristallisierte das Produkt aus der Lösung aus. Es wurden 10,4g des gewünschten Produktes erhalten.

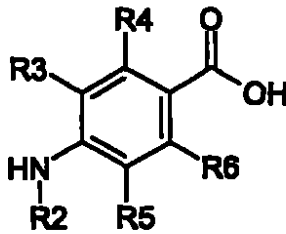
Smp.: 176°C

5

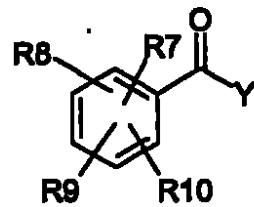
Die Verbindungen der Formel I können hergestellt werden, dadurch dass Harnstoffe der Formel 2 oder Anilinderivate der Formel 3 mit Aroyl-isocyanaten, mit reaktiven Säurederivaten, mit Säurechloriden oder mit Anhydriden, der Formel 4,



2



3



4

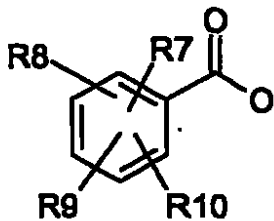
10

worin R1 bis R6 die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt werden.

Die resultierenden freien Säuren der Formel I können dann mit den entsprechenden Basen zu den entsprechenden physiologisch verträglichen Salzen der

15 Verbindungen der Formel I umgesetzt werden.

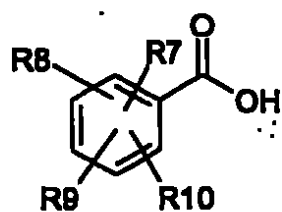
Zur Erläuterung: Falls Formel 4 ein Säurechlorid darstellt, ist Y gleich Cl, falls 4 ein Isocyanat darstellt ist Y gleich N=C=O und falls 4 ein Anhydrid darstellt ist Y gleich



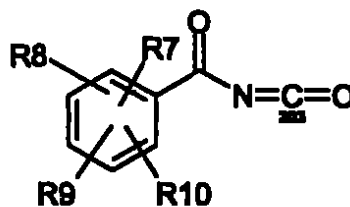
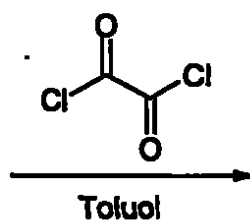
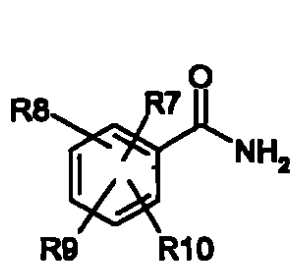
20

Bevorzugt ist der das Herstellungsverfahren der Verbindungen der Formel I über das Aroyl-isocyanat 4a, wie in folgendem Schema dargestellt:

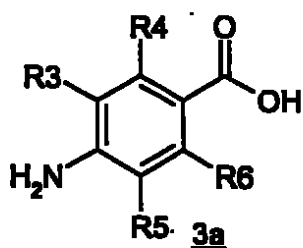
zum Beispiel:



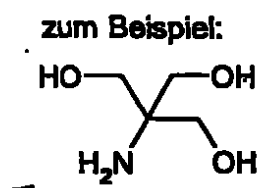
1. SOCl_2 , Toluol
2. $\text{NH}_3(\text{b})$
3. THF, H_2O
4. $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$



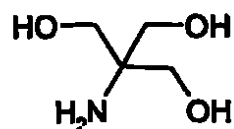
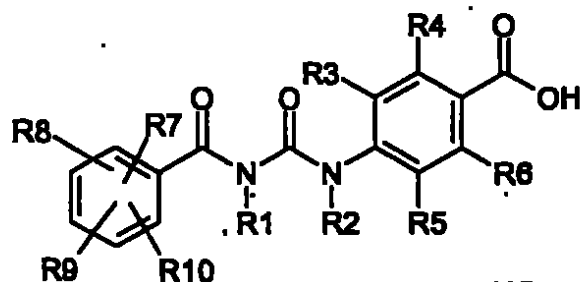
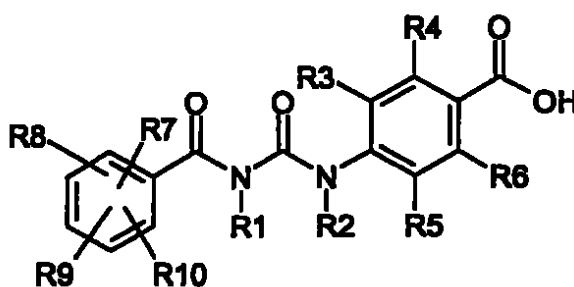
nicht isoliert



- zum Beispiel:
1. Toluol/THF
2. H_2O



zum Beispiel:
2-Propanol



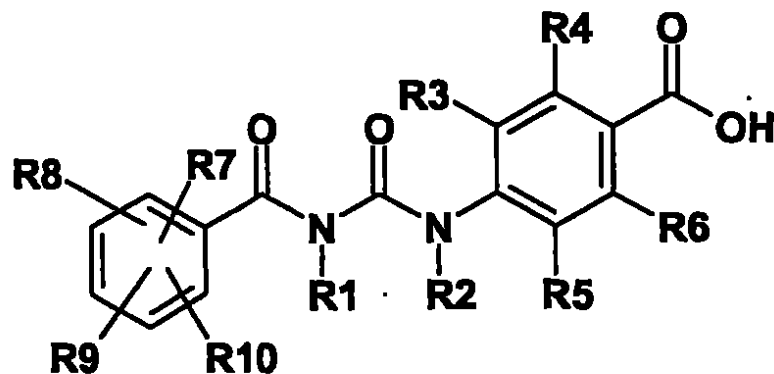
Die Herstellung von I kann generell in einem Eintopfverfahren geschehen, was die großtechnische Herstellung stark vereinfacht. 4b wird dazu in einem geeigneten Lösemittel, wie z.B. Toluol, mittels eines geeigneten Reagenzes, wie z.B. Thionylchlorid oder Oxalylchlorid, in das Säurechlorid überführt. Hierbei wird je nach Bedarf zur Vervollständigung der Reaktion ein geeigneter Katalysator, wie z.B. Pyridin, NMP oder DMF, zugesetzt. Nach Entfernen des nicht abreagierten Reagenzes (wie z.B. Thionylchlorid) wird das Säurechlorid durch geeignete Reagenzien, wie z.B. das Einleiten von Ammoniak-Gas in die Reaktionslösung, oder die Zugabe einer Lösung von Ammoniak in einem geeigneten Lösemittel, wie z.B. THF, in das Säureamid 4b überführt. Die Reaktionsmischung wird mit soviel Wasser und einem geeigneten Lösemittel, wie z.B. THF, so versetzt, daß jeglicher Feststoff in Lösung geht. Nach der Phasentrennung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die organische Phase anschließend getrocknet. Durch Zugabe von Oxalylchlorid und anschließendes Erhitzen wird das Säureamid 4b in das Aroyl-isocyanat 4a überführt. Nach Entfernen des nicht abreagierten Oxalylchlorids wird das Anilin 3a in einem geeigneten Lösemittel, wie z.B. THF, gelöst und zur Lösung des Aroyl-isocyanates 4a zugegeben, wobei das Reaktionsprodukt aus der Lösung ausfällt. Die Verbindung der Formel I wird durch Filtration abgetrennt. Das TRIS-Salz der Verbindung der Formel I kristallisiert nach Lösen der Verbindung der Formel I mit TRIS in einem geeigneten Lösemittel, wie z.B. 2-Propanol, in der Siedehitze beim anschließenden Abkühlen der Lösung aus.

Patentansprüche:

DEAV 2002/0021

1. Verbindungen der Formel I,

5



I

worin bedeuten

- 10 R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;
- 15 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₄)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂ substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH oder (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl;
- 20 R3 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

25

- R4** H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;
- R5** H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;
- R6** H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;
- R11** H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;
- R12, R13** unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;
- oder R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

R16, R17 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

oder R16 und R17 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

wobei immer mindestens einer der Reste R3, R7, R8, R9 und R10 ungleich Wasserstoff ist,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₈)-Alkyl oder O-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach durch F substituiert sein kann;

R1, R2 H;

- R3 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, unsubstituiertes O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11 oder COOR11 substituiert sein können;
- R4 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;
- R5 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;
- R6 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;
- R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-O-(C₁-C₈)-Alkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl-OH, wobei Alkyl ein oder mehrfach durch F substituiert sein kann;
- R12, R13 unabhängig voneinander H oder (C₁-C₈)-Alkyl; oder R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;
- R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, CH₃ oder CF₃;

R1, R2, R5 H;

10

R3 H, F, Cl, NO₂, CF₃, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl
ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

15

R4 H, F, Cl, NO₂, CF₃, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl
ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

R6 H, F, Cl, NO₂, CF₃, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl
ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

20

R11 H oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein
kann,

R12, R13 H oder (C₁-C₈)-Alkyl;

25 oder die beiden Reste R12 und R13 gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie
gebunden sind einen 5-6 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring
bilden, der ein weiteres Sauerstoffatom enthalten kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

30

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

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, CH₃ oder CF₃;

R1, R2, R4, R5, R6 H;

5

R3 H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

R11 H oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann,

10

R12, R13 H oder (C₁-C₈)-Alkyl;

oder die beiden Reste R12 und R13 bilden mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 5-6 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der ein weiteres Sauerstoffatom enthalten kann;

15

sowie deren physiologisch verträgliche Salze

5. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 20 4, dadurch kennzeichnet, dass es sich jeweils um das Trometamolsalz handelt.

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

25 7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und ein oder mehrere Blutzucker senkende Wirkstoffe.

8. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder 30 mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und ein oder mehrere Statine.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 2 Diabetes.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 2 Diabetes.

10

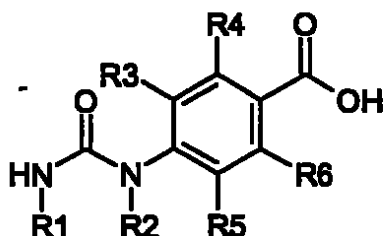
12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

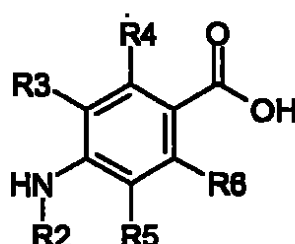
20

14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet dass Harnstoffe der Formel 2 oder Anilinderivate der Formel 3 mit Aroyl-isocyanaten, mit reaktiven Säurederivaten, mit Säurechloriden oder mit Anhydriden, der Formel 4,

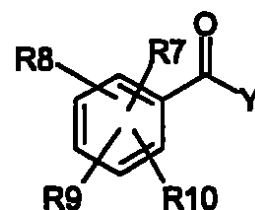
25



2



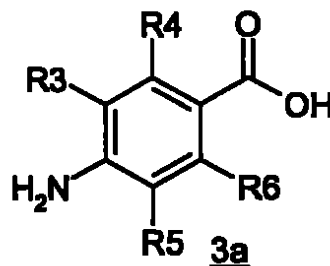
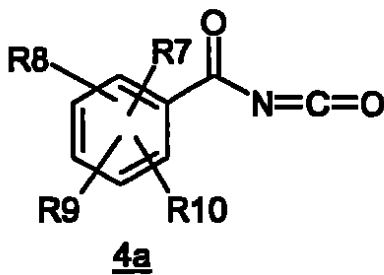
3



4

worin R1 bis R10 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben umgesetzt werden.

15. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet dass Aroyl-isocyanat der Formel 4a mit Säure der Formel 3a,



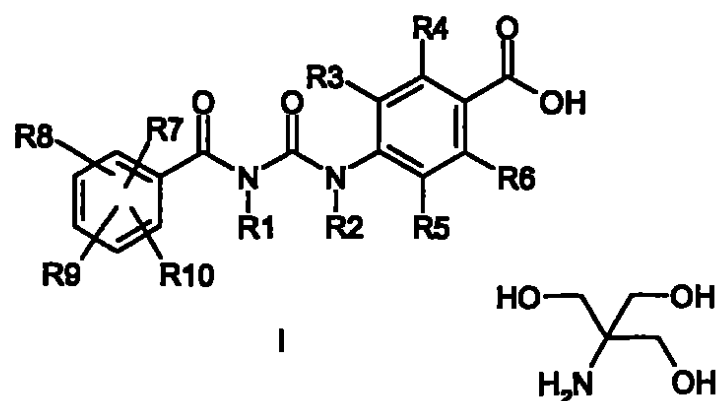
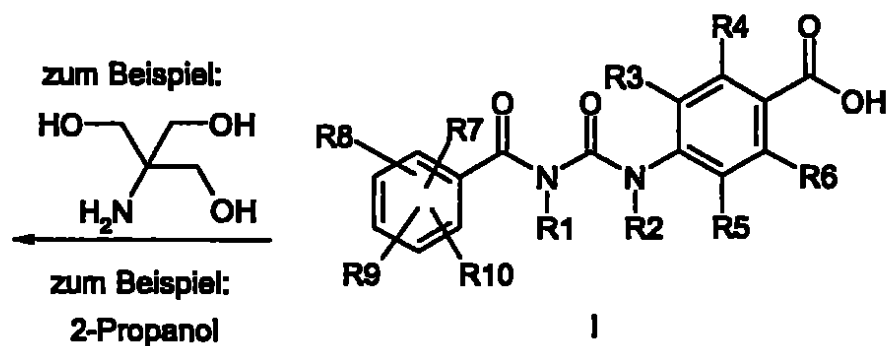
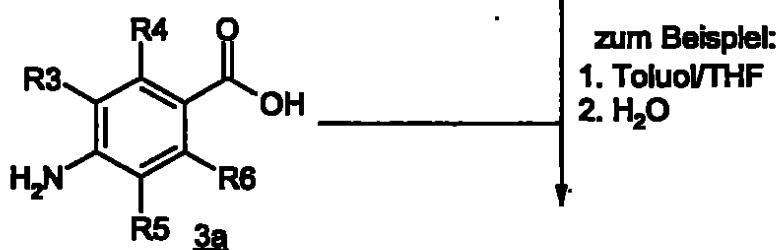
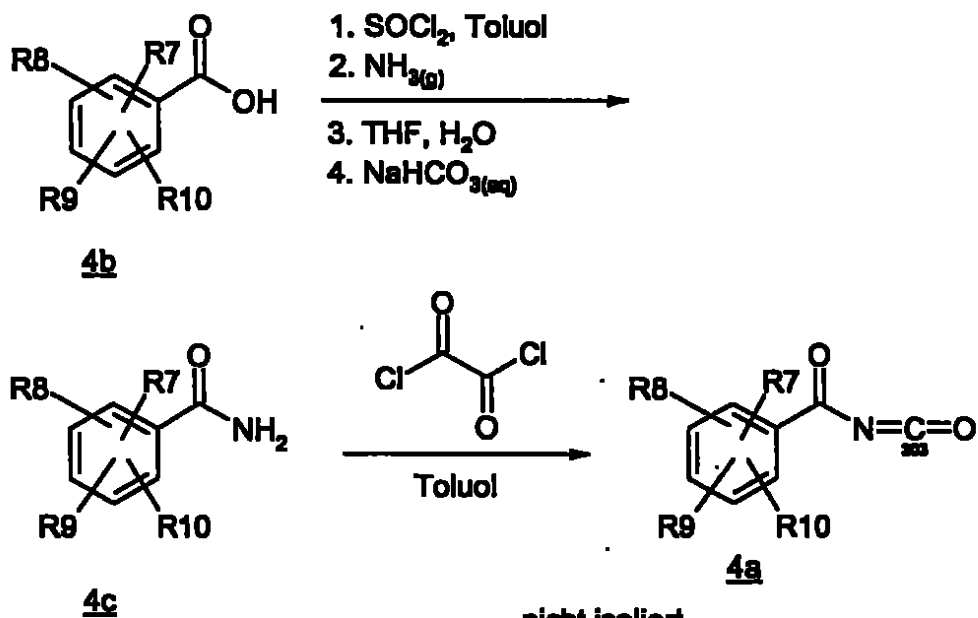
10 worin R1 bis R10 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben umgesetzt werden.

16. Verfahren zur Herstellung der physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet dass die freien Säuren der Verbindungen der Formel I mit einer entsprechenden Base umgesetzt werden.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Base α,α,α -Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamol) ist.

- 20 18. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet dass nach folgendem Reaktionsschema, worin R1 bis R10 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

zum Beispiel:



in einem ersten Schritt die Verbindung 4b, in einem dazu geeigneten Lösemittel, mittels eines geeigneten Reagenzes, in das Säurechlorid überführt wird und

5 in einem zweiten Schritt das so erhaltene Säurechlorid in einem dazu geeigneten Lösemittel, mittels eines geeigneten Reagenzes in das Säureamid 4b überführt wird und

in einem dritten Schritt das Säureamid 4b durch Umsetzen mit Oxalylchlorid in das
10 Aroyl-isocyanat 4a überführt wird und

in einem vierten Schritt das Aroyl-isocyanat 4a mit dem Anilin 3a in einem geeigneten Lösemittel zur freien Säure der Verbindung der Formel I umgesetzt wird und

15 in einem fünften Schritt die freie Säure der Verbindung der Formel I mit einer Base zu einem physiologisch verträglichen Salz der Verbindung der Formel I umgesetzt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/03251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C275/54 C07D295/12 A61K31/17 A61P7/12

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

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, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2002 096864 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) 5 December 2002 (2002-12-05) page 55; example 94A	1-4
X	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 December 2001 (2001-12-13) page 1, line 17 -page 3, line 5; table 1	1-14
A	EP 0 193 249 A (DUPHAR INT RES) 3 September 1986 (1986-09-03) cited in the application page 11; example 5; table A	1-14
P, A	WO 02 081463 A (SANWA KAGUKU KENKYUSHO CO LTD ; TELIK INC (US)) 17 October 2002 (2002-10-17) page 8 -page 10	1-18
	-/-	

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 July 2003

Date of mailing of the international search report

31/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Zellner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No
PCT/EP 03/03251

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 136 745 A (DUPHAR INT RES) 10 April 1985 (1985-04-10) the whole document —	1-18
A	EP 0 298 314 A (BASF AG) 11 January 1989 (1989-01-11) abstract —	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/03251

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2002096864	A	NONE	
WO 0194300	A	13-12-2001	DE 10116768 A1 10-10-2002
			AU 6231801 A 17-12-2001
			BR 0111457 A 24-06-2003
			CA 2411082 A1 05-12-2002
			CZ 20024003 A3 12-03-2003
			NO 0194300 A1 13-12-2001
			EP 1294682 A1 26-03-2003
			NO 20025879 A 29-01-2003
			US 2002151586 A1 17-10-2002
EP 0193249	A	03-09-1986	AU 601145 B2 06-09-1990
			AU 5410886 A 04-09-1986
			DK 88186 A 02-09-1986
			EP 0193249 A2 03-09-1986
			ES 8801896 A1 16-05-1988
			GR 860542 A1 25-06-1986
			IE 860511 L 01-09-1986
			JP 61218569 A 29-09-1986
			PH 23163 A 19-05-1989
			ZA 8601446 A 29-10-1986
WO 02081463	A	17-10-2002	WO 02081463 A1 17-10-2002
			US 2003092728 A1 15-05-2003
EP 0136745	A	10-04-1985	AT 43788 T 15-06-1989
			AU 572549 B2 12-05-1988
			AU 3250484 A 07-03-1985
			CA 1252791 A1 18-04-1989
			DE 3478573 D1 13-07-1989
			DK 412084 A 02-03-1985
			EP 0136745 A2 10-04-1985
			ES 8505338 A1 01-09-1985
			GR 80221 A1 14-12-1984
			JP 60120847 A 28-06-1985
			NZ 209365 A 27-07-1989
			PH 23038 A 10-03-1989
			ZA 8406767 A 24-04-1985
EP 0298314	A	11-01-1989	DE 3722155 A1 12-01-1989
			EP 0298314 A2 11-01-1989
			JP 1029351 A 31-01-1989

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Recherchebericht
PCT/EP 03/03251

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7

C07C275/54

C07D295/12

A61K31/17

A61P7/12

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfteil (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 7 C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfteil gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 2002 096864 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) 5. Dezember 2002 (2002-12-05) Seite 55; Beispiel 94A	1-4
X	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) Seite 1, Zeile 17 -Seite 3, Zeile 5; Tabelle 1	1-14
A	EP 0 193 249 A (DUPHAR INT RES) 3. September 1986 (1986-09-03) in der Anmeldung erwähnt Seite 11; Beispiel 5; Tabelle A	1-14
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung beseitigt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angeführt)

"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 identisch, 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

24. Juli 2003

Abmeldedatum des internationalen Rechercheberichts

31/07/2003

Name und Postenachricht der internationalen Recherchebehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentamt 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bevollmächtigter

Zellner, A

Formblatt PG 1/ISA/210 (März 2) (Juli 1999)

Seite 1 von 2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Konvention

PCT/EP 03/03251

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
P,A	WO 02 081463 A (SANWA KAGUKU KENKYUSHO CO LTD ;TELIK INC (US)) 17. Oktober 2002 (2002-10-17) Seite 8 -Seite 10	1-18
A	EP 0 136 745 A (DUPHAR INT RES) 10. April 1985 (1985-04-10) das ganze Dokument	1-18
A	EP 0 298 314 A (BASF AG) 11. Januar 1989 (1989-01-11) Zusammenfassung	1-18

Formblatt PCT/BA/RI10 (Fortsetzung von Blatt 1) (Juli 1989)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die in der Patentfamilie gehören

Internationale Recherche

PCT/EP 03/03251

32

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2002096864 A		KEINE	
WO 0194300 A	13-12-2001	DE 10116768 A1	10-10-2002
		AU 6231801 A	17-12-2001
		BR 0111457 A	24-06-2003
		CA 2411082 A1	05-12-2002
		CZ 20024003 A3	12-03-2003
		WO 0194300 A1	13-12-2001
		EP 1294682 A1	26-03-2003
		NO 20025879 A	29-01-2003
		US 2002151586 A1	17-10-2002
EP 0193249 A	03-09-1986	AU 601145 B2	06-09-1990
		AU 5410886 A	04-09-1986
		DK 88186 A	02-09-1986
		EP 0193249 A2	03-09-1986
		ES 8801896 A1	16-05-1988
		GR 860542 A1	25-06-1986
		IE 860511 L	01-09-1986
		JP 61218569 A	29-09-1986
		PH 23163 A	19-05-1989
		ZA 8601446 A	29-10-1986
WO 02081463 A	17-10-2002	WO 02081463 A1	17-10-2002
		US 2003092728 A1	15-05-2003
EP 0136745 A	10-04-1985	AT 43788 T	15-06-1989
		AU 572549 B2	12-05-1988
		AU 3250484 A	07-03-1985
		CA 1252791 A1	18-04-1989
		DE 3478573 D1	13-07-1989
		DK 412084 A	02-03-1985
		EP 0136745 A2	10-04-1985
		ES 8505338 A1	01-09-1985
		GR 80221 A1	14-12-1984
		JP 60120847 A	28-06-1985
		NZ 209365 A	27-07-1989
		PH 23038 A	10-03-1989
		ZA 8406767 A	24-04-1985
EP 0298314 A	11-01-1989	DE 3722155 A1	12-01-1989
		EP 0298314 A2	11-01-1989
		JP 1029351 A	31-01-1989

(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
16 Octubre 2003 (16.10.2003)
PCT
- (10) Número de Publicación Internacional
WO 03/084922 A1

-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 275/54, C07D 295/12, A61K 31/17, A61P 7/12
 - (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/03251
 - (22) Fecha de Presentación Internacional: 28 Marzo 2003 (28.03.2003)
 - (25) Idioma de Presentación: Alemán
 - (26) Idioma de Publicación: Alemán
 - (30) Datos de Prioridad: 102 15 907.4 11 Abril 2002 (11.04.2002) DE
 - (71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brünningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE)
 - (72) Inventores: DEFOSSA, Elisabeth; Scheidgraben 10, 65510 Idstein (DE); KADEREIT, Dieter; Johann Strauss-Strasse 18a, 65779 Kelkheim (DE); SCHOENAFINGER, Karl; Holunderweg 8, 63755, Alzenau (DE); KLABUNDE, Thomas; Liederbacher Strasse; 1, 65929 Frankfurt (DE); BURGER, Hans-Joerg; 8, Lawndale Avenue, Morristown, NJ 07960 (US); HERLING, Andreas; Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg (DE); WENDT, Karl-Ulrich; Wolfsgangstrasse 21, 60433 Frankfurt (DE); VON ROEDERN, Erich; Lindenstrasse 40, 65795 Hattersheim (DE); ENHSEN, Alfons; Birkenweg 4, 64572 Büttelborn (DE); RIEKE-ZAPP, Joerg; Arndtstrasse 50, 60325 Frankfurt (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, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

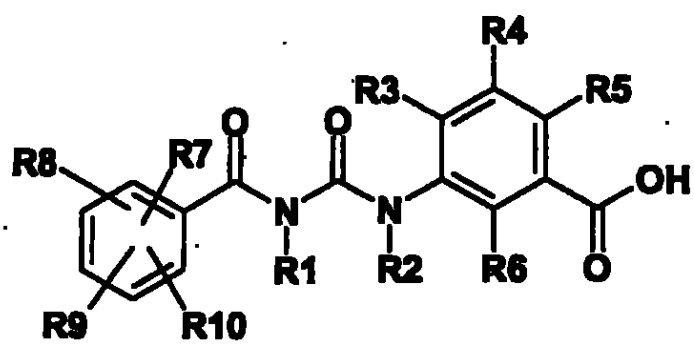
Publicada:
- con reporte de búsqueda internacional

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.

Como se imprimió

(54) Título: DERIVADOS DE ACIL-3-CARBOXIFENILUREA, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN

38
39



(57) Extracto: La invención se refiere a derivados de acil-3-carboxifenilurea y a sus sales fisiológicamente toleradas y derivados fisiológicamente funcionales y los compuestos de la fórmula I donde los radicales tienen los significados indicados, y a sus sales fisiológicamente toleradas y a procedimientos para prepararlos. Los compuestos son adecuados, por ejemplo, para usarlos como antidiabéticos.

39
40

Descripción

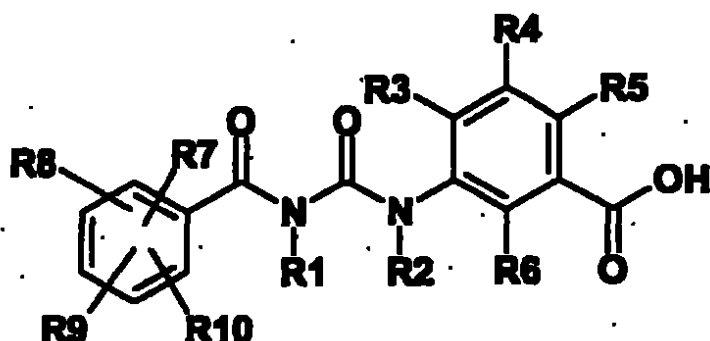
Derivados de acil-4-carboxifenilurea, procedimientos para su preparación y su uso

5 La invención se refiere a derivados de acil-4-carboxifenilurea y a sus sales toleradas fisiológicamente y derivados funcionales fisiológicamente.

La patente EP 0 193 249 (Duphar) describe derivados de acilcarboxifenilurea que poseen actividad antitumoral.

10 La invención se basó en el objeto de proporcionar compuestos que pudieran usarse para la prevención y el tratamiento de la diabetes tipo 2. En particular, el objeto fue lograr nuevos compuestos que tuvieran un efecto que fuera marcadamente superior al de los compuestos descritos en la patente EP 0 193 249.

De acuerdo con ello, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I,



15

en la que:

R7, R8, R9 y R10 son, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), O-alquenilo (C₂-C₆), O-alquinilo (C₂-C₆), O-SO₂-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) o alquinilo (C₂-C₆), en donde alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos, una o más de una vez, con F, Cl o Br;

20

R1 y R2 son, independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo puede estar sustituido con OH, O-alquilo (C₁-C₄), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄) o N-[alquilo (C₁-C₆)]₂, O-alquilo (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), COO-alquilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₁-C₆)-COOH o alquilenilo (C₁-C₆)-COO-alquilo (C₁-C₆);

25

R3 es H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-fenilo no sustituido, S-R11, CO-OR11, N(R12)(R13), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆),

- 40
41
- cicloalquilo (C_3-C_7) o cicloalquil (C_3-C_7)-alquileo (C_1-C_4), en donde alquilo, cicloalquilo y alquililo pueden estar sustituidos, una o más de una vez, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- 5 R4 es H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-fenilo no sustituido, S-R11, COO-R11, N(R12)(R13), alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquililo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o cicloalquil (C_3-C_7)-alquileo (C_1-C_4), en donde alquilo, cicloalquilo y alquililo pueden estar sustituidos, una o más de una vez, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- 10 R5 es H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-fenilo no sustituido, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquililo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o cicloalquil (C_3-C_7)-alquileo (C_1-C_4), en donde alquilo, cicloalquilo y alquililo pueden estar sustituidos, una o más de una vez, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- 15 R6 es H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-fenilo no sustituido, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquililo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o cicloalquil (C_3-C_7)-alquileo (C_1-C_4), en donde alquilo, cicloalquilo y alquililo pueden estar sustituidos, una o más de una vez, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- 20 R11 es H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) o alquililo (C_2-C_6), en donde alquilo, alquenilo y alquililo pueden estar sustituidos, una o más de una vez, con F, Cl, Br, u O-alquilo (C_1-C_4);
- 25 R12 y R13 son, independientemente uno de otro, H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquililo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquileo (C_1-C_4), COO-alquilo (C_1-C_4), COO-alquenilo (C_2-C_4), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C_1-C_6) o CONH₂;
- 30 o R12 y R13 forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, el cual puede contener hasta 2 heteroátomos adicionales procedentes del grupo N, O, o S, y en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta cuatro veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, alquilo (C_1-C_4) o N(R14)(R15);
- 35 R14 y R15 son, independientemente uno de otro, H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquililo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquileo (C_1-C_4), COO-alquilo (C_1-C_4), COO-alquenilo (C_2-C_4), fenilo o SO₂-fenilo,

5 **R16 y R17** son, Independientemente uno de otro, H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquileno (C_1-C_4), COO-alquilo (C_1-C_4), COO-alquenilo (C_2-C_4), fenilo o SO_2 -fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C_1-C_8), O-alquilo (C_1-C_8), CF_3 , OCF_3 , $COOH$, CO - alquilo (C_1-C_8) o $CONH_2$;

15 y dándose siempre el caso de que al menos uno de los radicales R3, R7, R8, R9 y R10 no es hidrógeno.

Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, en los cuales uno o más radicales tienen el significado siguiente:

R1 y R2 son H;

R4 es H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) o alquilo (C₁-C₈), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;

R6 es H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) o alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;

35 R11 es H, alquilo (C₁-C₈), alquilen (C₁-C₈)-O-alquilo (C₁-C₈) o alquill (C₁-C₈)-

42
43

OH, en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;

- 5 R12 y R13 son, independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₈);
o R12 y R13 forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, el cual puede contener hasta 2 heteroátomos adicionales procedentes del grupo N, O, o S, y en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta cuatro veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, alquilo (C₁-C₄) o N(R14)(R15);
- 10 R14 y R15 son, independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₈) o CONH₂;
- 15 y las sales toleradas fisiológicamente de los mismos.

Preferencia muy particular se da a los compuestos de la fórmula I, en los cuales uno o más radicales tienen el significado siguiente:

- R7, R8, R9 y R10 son, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, CH₃ o CF₃;
- R1, R2 y R5 son H;
- 20 R3 es H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) o alquilo (C₁-C₈), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;
- R4 es H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) o alquilo (C₁-C₈), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;
- R6 es H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) o alquilo (C₁-C₈), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;
- 25 R11 es H o alquilo (C₁-C₈), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;
- R12 y R13 son H o alquilo (C₁-C₈);
- o los dos radicales R12 y R13 forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 5-6 miembros, el cual puede contener hasta un átomo de oxígeno adicional;
- 30 y las sales toleradas fisiológicamente de los mismos.

Preferencia muy particular se da, además, a los compuestos de la fórmula I, en los cuales uno o más radicales tienen el significado siguiente:

- 35 R7, R8, R9 y R10 son, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, CH₃ o CF₃;

R1, R2, R4, R5 y R6 son H;

R3 es H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) o alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;

R11 es H o alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;

R12 y R13 son H o alquilo (C₁-C₆);

o los dos radicales R12 y R13 forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 5-6 miembros, el cual puede contener un átomo de oxígeno adicional;

y las sales toleradas fisiológicamente de los mismos.

Se da preferencia, además, a los compuestos de la fórmula I, en los cuales R3 no es H.

Con particular preferencia R3 es -OCF₃.

Se da preferencia a los compuestos de fórmula I en que al menos uno de los radicales R7, R8, R9 y R10 no es hidrógeno.

Se da preferencia particular a los compuestos de fórmula I en que al menos uno de los radicales R7, R8, R9 y R10 tiene el significado F o Cl.

Se da preferencia muy particular a los compuestos de fórmula I en que al menos dos de los radicales R7, R8, R9 y R10 tienen el significado F o Cl.

Se da preferencia muy particular a los compuestos de fórmula I en que los radicales R7, R8, R9 y R10 tienen los significados 2-Cl, 4-F, 5-F y H.

Si los radicales o sustituyentes pueden aparecer más de una vez en los compuestos de la fórmula I, tal como -O-R11, estos pueden tener todos ellos, independientemente unos de los otros, los significados dados y ser idénticos o diferentes.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en forma de sus racematos, mezclas racémicas y enantiómeros puros, y de sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

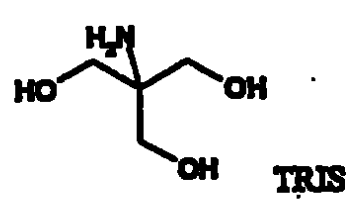
Los radicales alquilo en los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16 y R17, pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Debido a su alta solubilidad en agua en comparación con los compuestos de partida o compuestos basales, las sales toleradas farmacéuticamente son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben poseer un anión o catión tolerado farmacéuticamente. Las sales por adición de ácidos toleradas farmacéuticamente de los compuestos de acuerdo con la invención, son sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido

44
45

5 metafosfórico, ácido nítrico y ácido sulfúrico, e igualmente de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido lactoblónico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido p-toluenosulfónico y ácido tartárico. Sales básicas adecuadas, toleradas farmacéuticamente, son sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales sódicas y sales potásicas), sales de metales alcalinotérreos (tales como sales magnésicas y sales cálcicas), trometamol (2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.

10 Se da preferencia particular a las sales de trometamol (también llamadas TRIS, tris(hidroxi-metil)metilamina) de los compuestos de fórmula I. Estas presentan mayor biodisponibilidad que los correspondientes ácidos libres.



15 Las sales que contienen un anión que no es tolerado farmacéuticamente, tal como trifluoroacetato, pueden igualmente entrar dentro del alcance de la invención como compuestos intermedios útiles para la preparación o purificación de sales toleradas farmacéuticamente y/o para uso en aplicaciones terapéuticas, por ejemplo, in vitro.

20 La expresión "derivado fisiológicamente funcional" el cual se usa aquí, indica cualquier derivado tolerado fisiológicamente de un compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula I, p. ej. un éster que es capaz, al ser administrado a un mamífero, tal como un ser humano, de formar (directamente o indirectamente) un compuesto de la fórmula I o un metabolito activo del mismo.

25 Los derivados fisiológicamente funcionales incluyen, igualmente, profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención, tal como se describen, por ejemplo, por H. Okada y otros, en Chem. Pharm. Bull., vol. 42, págs. 57-61, (1994). Dichos profármacos pueden ser metabolizados in vivo para proporcionar un compuesto de acuerdo con la invención. Estos profármacos pueden ser o no activados por sí mismos.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden igualmente presentarse en formas polimórficas diferentes, p. ej., como formas amorfas y polimorfas cristalinas. Todas las formas polimorfas de los compuestos de acuerdo con la invención entran

45
46

dentro del alcance de la invención y son otro aspecto de la invención.

En lo que sigue a continuación, todas las referencias a "compuesto(s) de acuerdo con la fórmula I", se refieren a compuesto(s) de la fórmula I tal como se ha descrito anteriormente y a su sales, solvatos y derivados funcionales fisiológicamente tal como aquí se describen.

El compuesto(s) de la fórmula I puede administrarse igualmente en combinación con otros compuestos activos.

La cantidad de un compuesto de acuerdo con la fórmula I que se requiere con el fin de lograr el efecto biológico deseado, depende de un cierto número de factores, p. ej., el compuesto específico seleccionado, el uso al que se destina, la naturaleza de administración y el estado físico del paciente. En general, la dosis diaria está dentro del intervalo desde 0,3 mg hasta 100 mg (típicamente desde 3 mg hasta 50 mg) por día por kilogramo de peso corporal, p. ej., 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, dentro del intervalo desde 0,3 mg hasta 1,0 mg/kg, cuya dosis puede administrarse de manera conveniente en forma de una infusión de desde 10 ng hasta 100 ng por kilogramo por minuto. Las soluciones de infusión que son adecuadas para estos fines pueden contener, por ejemplo, desde 0,1 ng hasta 10 mg, típicamente desde 1 ng hasta 10 mg, por mililitro. Las dosis individuales pueden contener, por ejemplo, desde 1 mg hasta 10 g del compuesto activo. Así, las ampollas para inyecciones pueden contener, por ejemplo, desde 1 mg hasta 100 mg, y las formulaciones de dosis individuales administrables oralmente, tales como comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, desde 1,0 hasta 1000 mg, típicamente desde 10 hasta 600 mg. Mientras que para la terapia de los estados anteriormente mencionados, los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden usarse por sí mismos como compuestos, presentándose preferiblemente, conjuntamente con un excipiente tolerado, en forma de una composición farmacéutica. El excipiente ha de ser naturalmente tolerado en el sentido de que sea compatible con los otros componentes de la composición y no sea perjudicial para la salud del paciente. El excipiente puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y, preferiblemente, se formula conjuntamente con el compuesto en forma de una dosis individual, por ejemplo en forma de un comprimido, el cual puede contener desde 0,05% hasta 95% en peso del compuesto activo. Igualmente, pueden encontrarse presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos de acuerdo con la fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden presentarse usando uno de los métodos farmacéuticos conocidos, los cuales esencialmente consisten en mezclar los constituyentes con excipien-

46
47

tes y/o sustancias auxiliares toleradas farmacológicamente.

Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas que son adecuadas para administración oral, rectal, tópica, peroral (p. ej., sublingual) y parenteral (p. ej., subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aun cuando el modo de administración más adecuado depende, en cada caso individual, de la naturaleza y gravedad del estado a tratar y de la naturaleza del compuesto de acuerdo con la fórmula I usado en cada caso. Las formulaciones recubiertas y las formulaciones recubiertas de liberación retardada entran igualmente dentro del alcance de la invención. Se da preferencia a formulaciones que son resistentes a ácidos y resistentes a los jugos gástricos. Los recubrimientos resistentes a los jugos gástricos incluyen acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidropropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Compuestos farmacéuticos adecuados para administración oral pueden presentarse en unidades separadas, tales como cápsulas, sellos, comprimidos para chupar o comprimidos, los cuales contienen, en cada caso, una cantidad definida del compuesto de acuerdo con la fórmula I; en forma de polvos o gránulos; en forma de una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Tal como se ha mencionado anteriormente, estas composiciones pueden prepararse usando cualquier método farmacéutico adecuado que comprenda una etapa, en la cual el compuesto activo y el excipiente (el cual puede estar compuesto de uno o más constituyentes adicionales) se pongan en contacto. En general, las composiciones se preparan mezclando uniformemente y homogéneamente el compuesto activo con un excipiente líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual el producto se moldea, si es necesario. De esta forma, puede prepararse, por ejemplo, un comprimido, prensando o moldeando un polvo o granulado del compuesto, en los casos en que sea apropiado, conjuntamente con uno o más constituyentes adicionales.

Los comprimidos prensados pueden prepararse conformando el comprimido en una forma que fluya libremente, tal como un polvo o granulado, cuando se ha mezclado adecuadamente con un agente de unión, lubricante, diluyente inerte y/o un (o varios) agente(s) tensioactivo(s) dispersante(s) en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando el compuesto pulverulento, el cual se ha humedecido con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

Composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración peroral (sublingual) incluyen comprimidos para chupar, los cuales contienen un compuesto de

acuerdo con la fórmula I conjuntamente con un agente aromatizante, usualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas, las cuales comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábica.

5 Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen, preferiblemente, preparaciones acuosas estériles de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, las cuales son, preferiblemente, isotónicas con la sangre del receptor al que se destina. Preferiblemente, estas preparaciones se administran intravenosamente, aunque la administración puede llevarse a cabo igualmente en forma de una inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Preferiblemente, estas preparaciones pueden prepararse mezclando el compuesto con agua y haciendo la solución resultante estéril e isotónica con la sangre. En general, las composiciones inyectables de acuerdo con la invención comprenden desde 0,1 hasta 5% en peso del compuesto activo.

15 Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal se presentan, preferiblemente, en forma de supositorios de dosis individuales. Estos pueden prepararse mezclando un compuesto de acuerdo con la fórmula I con uno o más excipientes sólidos convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y moldeando la mezcla resultante.

20 Composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico sobre la piel se presentan, preferiblemente, en la forma de un ungüento, crema, loción, pasta, pulverización, aerosol o aceite. Excipientes que pueden usarse son vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. Generalmente, el compuesto activo está presente a una concentración de desde 0,1 hasta 15% en peso de la composición, por ejemplo desde 0,5 a 2%.

25 Igualmente, es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos pueden presentarse en forma de emplastes individuales, los cuales son adecuados para un contacto íntimo durante un largo plazo de tiempo con la epidermis del paciente. Dichos emplastes contienen de manera conveniente el compuesto activo en una solución acuosa, la cual, en los casos apropiados, está tamponada, disuelta y/o dispersada en un adhesivo o dispersada en un polímero. Una concentración de compuesto activo adecuada es desde aproximadamente 1% hasta 35%, preferiblemente desde aproximadamente 3% hasta 15%. Como una posibilidad particular, el compuesto activo puede, tal como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, vol. 2, (nº 6), pág. 318, (1986), liberarse mediante electrotransporte o iontoforesis.

30

35

Los siguientes son adecuados para uso como compuestos activos adicionales para las preparaciones de combinación:

5 Todos los antidiabéticos citados en la Roten Liste [Red List] 2001, Capítulo 12. Estos pueden combinarse con los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I, particularmente para mejorar el efecto sinérgicamente. La combinación de compuesto activo puede administrarse o bien mediante la administración de los compuestos activos separadamente al paciente o bien en la forma de preparaciones de combinación, en las cuales diversos compuestos activos se encuentran presentes en una preparación farmacéutica. La mayoría de los compuestos activos enumerados
10 anteriormente se encuentran descritos en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopoeia, Rockville 2001.

Los antidiabéticos incluyen la insulina y derivados de insulina, tales como Lantus® (véase, www.lantus.com) o HRM 1984, insulinas que actúan rápidamente (véase, patente de EE.UU. 6.221.633), derivados de GLP-1, tales como los descritos en la
15 patente WO 98/08871 por Novo Nordisk A/S, y compuestos activos hipoglucémicos que son eficaces oralmente.

Los compuestos activos hipoglucémicos que son eficaces oralmente incluyen, preferiblemente, sulfonilureas, biguanidinas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagon, agonistas de GLP-1,
20 abridores del canal del calcio, tales como los que han sido descritos por Novo Nordisk A/S en las patentes WO 97/26265 y WO 99/03881, sensibilizadores de la insulina, inhibidores de enzimas del hígado que están implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la absorción de glucosa, compuestos, tales como compuestos activos antihiperlipidémicos y compuestos activos antilipidémicos, los cuales alteran el metabolismo de la grasa, compuestos que disminuyen la fijación de productos alimenticios, agonistas de PPAR y PXR, y compuestos activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.
25

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de HMGCoA reductasa, tal como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina o rosuvastatina.
30

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol, tal como ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista de PPAR gamma, tal como rosiglitazona, pioglitazona,
35

tazona, JTT-501 o GI 262570.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista de PPAR alfa, tal como GW 9578 o GW 7647.

5 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista de PPAR alfa/gamma mixto, tal como GW 1536, AVE 8042, AVE 8134 o AVE 0847, o tal como se describe en las patentes PCT/US 11833, PCT/US 11490 o DE 10142734.4.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un fibrato, tal como fenofibrato, clofibrato o bezafibrato.

10 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de MTP, tal como implitapida, BMS-201038 o R-103757.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la absorción del ácido biliar (véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. 6.245.744 o EE.UU. 6.221.897), tal como HMR 1741.

15 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de CETP, tal como JTT-705.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un absorbedor polimérico del ácido biliar, tal como colestiramina o colessevelam.

20 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inductor del receptor LDL (véase la patente de EE.UU. 6.342.512), tal como HMR1171 o HMR1586.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como avasimiba.

25 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un antioxidante, tal como OPC-14117.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de lipoproteína lipasa, tal como NO-1886.

30 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de ATP citrato liasa, tal como SB-204990.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de escualeno sintetasa, tal como BMS-188494.

35 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína, tal como CI-1027 o ácido nicotínico.

cotínico.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, tal como orlistat.

5 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con insulina.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una sulfonilurea, tal como tolbutamida, glibencamida, glipizida o glimepirida.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una biguanida, tal como metformina.

10 Todavía en otra realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una meglitinida, tal como repaglinida.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una tiazolidinodiona, tal como troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos por la Dr. Reddy's Research Foundation, en la patente WO 97/41097, en particular 5-[[4-[3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi]-fenil]metil-2,4-tiazolidinodiona.

15

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor α -glucosidasa, tal como miglitol o acarbosa.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un compuesto activo que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, tal como tolbutamida, glibencamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

20

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con uno o más de los compuestos anteriormente mencionados, por ejemplo en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

25

En otra realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con moduladores CART (véase, "El transcripción regulado por cocaína-anfetamina influye en el metabolismo energético, la ansiedad y el vaciado gástrico en ratones", Asakawa, A. y otros, M. Hormone and Metabolic Research, vol. 33, (nº 9), págs. 554-558, (2001)), antagonistas NPY, (p.ej., {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]-ciclohexilmetil}amida de ácido naftaleno-1-sulfónico, hidrocloreto (CPG 71683A)), agonistas MC4 (p. ej., [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida de ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-

30

35

naftaleno-2-carboxílico (patente WO 01/91752)), antagonistas de orexina (p. ej., 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1.5]naftiridin-4-ilurea]; hidroclouros (SB-334887-A)), agonistas de H3 (sal del ácido 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazol[4.5-c]propan-1-ona-oxálico (patente WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (p. ej.,
5 [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (patente WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (p. ej., urocortina), agonistas de urocortina, agonistas de $\beta 3$ (p. ej., 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-ilo)etilamino]etanol; hidrocloruro (patente WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK-A (p. ej., sal del ácido trifluoroacético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (patente WO 99/15525)); Inhibidores de la reabsorción de serotonina (p. ej., dexfenfluraminas), compuestos de serotonina mixtos y compuestos noradrenérgicos (p. ej., patente WO 00/71549), agonistas de 5HT, p. ej., sal sódica del ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina-oxálico (patente WO 01/09111), agonistas de
15 bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento (p. ej., hormona del crecimiento humano), compuestos que liberan la hormona del crecimiento (6-benciloxi-1-(2-dilisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-Isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo) (patente WO 01/85695)), agonistas de THR (véase, por ejemplo, la patente EP 0 462 884), 2- ó 3-moduladores de proteína desacoplante, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew, C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia, "Agonistas de leptina como una vía potencial para el tratamiento de la obesidad", Drugs of the Future, vol. 29, (nº 9), págs. 873-881, (2001)), agonistas de DA (bromocriptina, dorexina), inhibidores de lipasa/amilasa (p. ej., patente WO 00/40569) moduladores de PPAR (p. ej., patente WO 00/78312), moduladores de RXR o agonistas de TR β .
25

En una realización de la invención, el compuesto activo adicional es leptina; véase, p. ej., "Perspectivas en el uso terapéutico de leptina", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy, vol. 2, (nº 10), págs. 1615-1622, (2001).

30 En una realización, el compuesto activo adicional es dexanfetamina o anfetamina.

En una realización, el compuesto activo adicional es fenfluramina o dexfenfluramina.

Todavía en otra realización, el compuesto activo adicional es sibutramina.

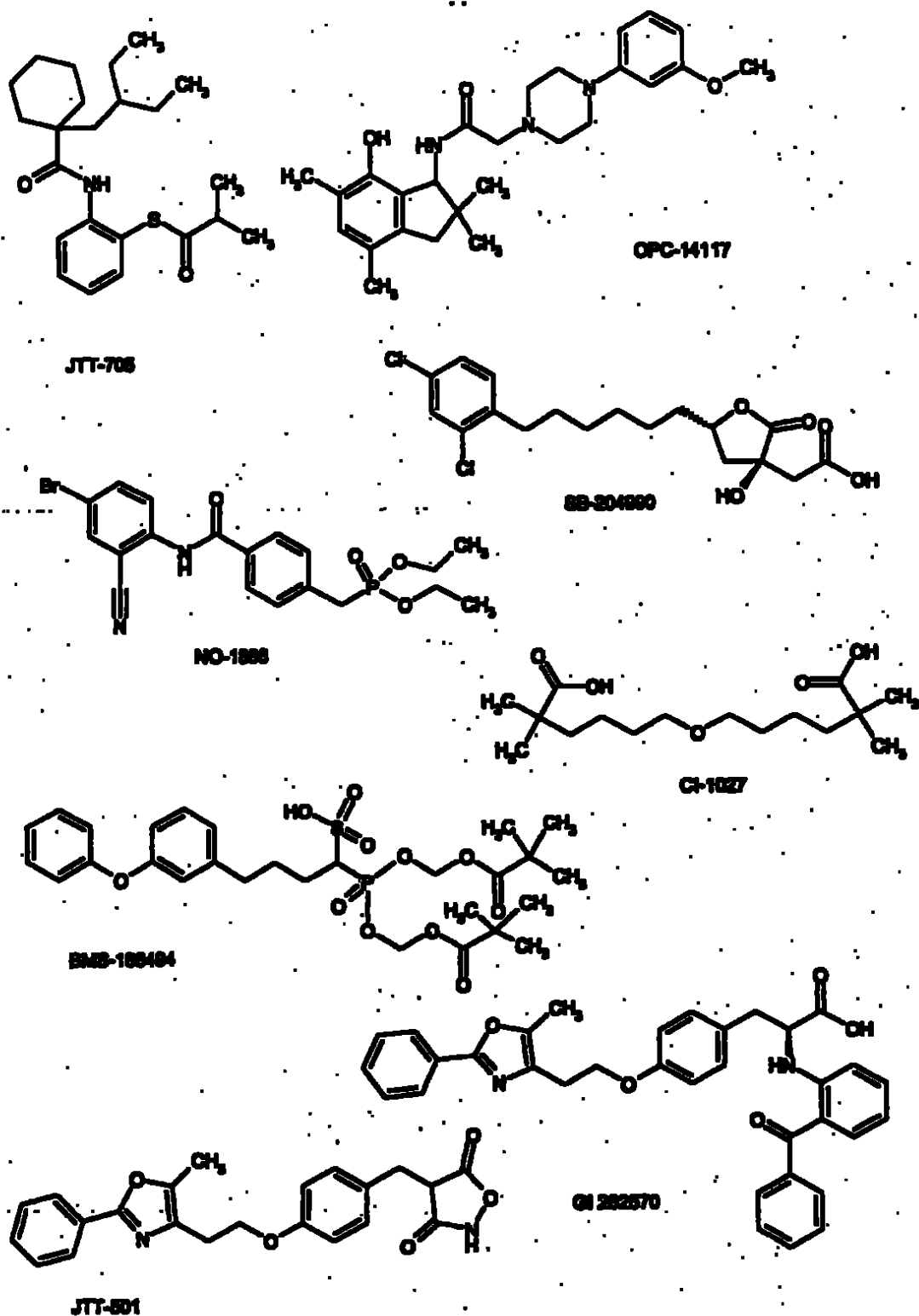
35 En una realización, el compuesto activo adicional es ortostat.

En una realización, el compuesto activo adicional es mazindol o fentermina.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con materiales a granel, preferiblemente materiales a granel insolubles (véase, p. ej., algarroba Caromax® (Zunft, H. J. y otros, "Preparación de pulpa de algarroba para tratamiento de la hipercolesterolemia", ADVANCES IN THERAPY, (Sept.-Oct. 2011) 18(5), 230-6). Caromax es un producto que contiene algarroba de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients, GmbH, Industriepark, Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). La combinación con Caromax® puede efectuarse en una sola preparación o mediante la administración de los compuestos de la fórmula I y de Caromax® por separado.

Respecto a esto, el Caromax® puede administrarse, igualmente, en la forma de productos alimenticios tal como en productos de panadería o en forma de barras de muesli.

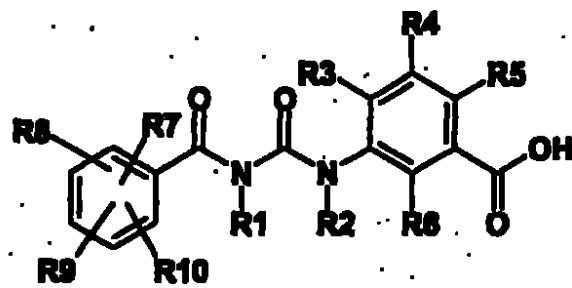
Se entiende que cada combinación adecuada de los compuestos de acuerdo con la invención, con uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y, si se desea, una o más de otras sustancias farmacológicamente activas, se considera que entra dentro del alcance protegido de la presente invención.



Los Ejemplos indicados a continuación sirven para explicar la invención sin, por ello, limitarla.

24
55

Tabla 1: Ejemplos de la fórmula 1



Ej.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Sal	MS**	P.f.
1	2-Cl, H, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	ok	240°
2	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	-	ok	
3	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	NO ₂	H	H	H	TRIS	ok	
4	2-Cl, H, H, H	H	H	OH	H	H	H	-	ok	
5	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OH	H	H	H	-	ok	
6	2-Cl, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
7	2-Cl, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
8	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
9	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
10	2-Cl, 6-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
11	2-Cl, 6-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
12	2-F, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	

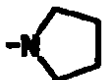
EJ.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Sal	MS**	P.f.
13	3-F, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
14	3-Cl, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
15	2-Cl, 5-CH ₃ , H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
16	2-Cl, 5-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
17	4-F, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
18	3-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
19	2-CH ₃ , H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
20	2-F, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
21	3-F, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
22	3-Cl, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
23	3-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
24	2-CH ₃ , H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
25	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
26	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
27	2-F, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
28	2-F, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
29	2-F, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
30	2-F, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	
31	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
32	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	

EJ.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Sal	MS**	P.f.
33	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	TRIS	ok	
34	2-F, H, H, H	H	H	H	H	H	H	-	ok	
35	2-Cl, H, H, H	H	H	H	H	H	OH	-	ok	
36	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	H	H	H	OH	-	ok	
37	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	H	H	OH	-	ok	
38	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	OH	-	ok	
39	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	OH	-	ok	
40	2-Cl, 5-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	251
41	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	268
42	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	TRIS	ok	
43	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	-	ok	
44	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	-	ok	
45	2-F, 6-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
46	2-CH ₃ , 6-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
47	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok	282
48	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	-	ok	236
49	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCF ₃	H	H	H	TRIS	ok	176
50	2-Cl, 4-Cl, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	261
51	2-Cl, 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	273
52	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	H	H	NH ₂	-	ok	222

57
58

EJ	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Sol	MS**	P.T.
53	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	CH ₃	H	H	H	-	ok	
54	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	CH ₃	H	H	H	-	ok	
55	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	CF ₃	H	H	H	-	ok	
56	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	OH	-	ok	256
57	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	OH	-	ok	260
58	2-Br, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	286
59	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	Cl	H	H	OH	-	ok	283°
60	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	F	H	H	-	ok	
61	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	F	H	H	-	ok	
62	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	H	Cl	H	H	-	ok	
63	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	Cl	H	H	-	ok	
64	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	OCH ₃	H	H	-	ok	
65	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	NO ₂	H	H	-	ok	
66	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	H	H	-	ok	
67	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	NO ₂	-	ok	
68	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	OCH ₃	-	ok	
69	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	-	ok	>300
70	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	-	ok	289.5
71	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	-	ok	285

108
59

EJ.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Sol	MS**	P.f.
72	2-Cl, 4-F, H, H				H	H	H	-	ok	258
73	2-Cl, 4-F, H, H	H	H		H	H	H	-	ok	274
74	2-Cl, 4-Cl, 6-Cl, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
75	2-Br, 4-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
76	2-Br, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
77	2-Br, 6-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
78	2-F, 4-Cl, 6-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
79	4-Cl, 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
80	2-Cl, 4-Cl, 6-CH ₃ , H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
81	2-CF ₃ , 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
82	2-CF ₃ , 6-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
83	2-Cl, 3-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
84	2-Cl, 6-F, 5-CH ₃ , H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
85	2-Cl, 6-F, 3-CH ₃ , H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
86	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H	H	-	ok	247
87	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	-	ok	289
88	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	-	ok	275.5

Ej.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Sal	MS**	P.f.
89	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H		H	H	H	-	ok	209.5
90	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H		H	H	H	-	ok	303
91	2-CH ₃ , 4-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
92	2-Cl, 4-Br, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
93	2-Br, 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
94	2-CH ₃ , 5-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
95	2-CH ₃ , 5-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
96	2-F, 4-F, 5-F	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
97	2-CH ₃ , 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
98	2-CH ₃ , 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok	
99	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	NHCH ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok	300
100	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH ₃	H	H	NH ₂	-	ok	
101	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	-	ok	281

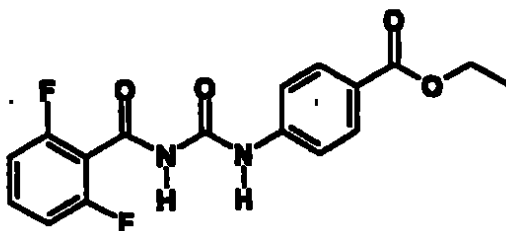
8/8

*** Descomposición**

**** La información "MS es OK" se entiende que indica que se midió un espectro de masa o de HPLC/MS y que el pico molar (masa molar + H⁺) se detectó en este espectro.**

5 El Ejemplo 5 procedente de la patente EP 0 193 249 se sintetizó como Ejemplo Comparativo A.

El Ejemplo A tiene la estructura:



10

Los compuestos de la fórmula I se caracterizan por tener efectos ventajosos sobre el metabolismo del azúcar; en particular, reducen el nivel de azúcar en sangre y son adecuados para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Por ello, los compuestos pueden usarse por sí mismos o en combinación con otros compuestos activos reductores del azúcar (antidiabéticos).

15

Los compuestos de la fórmula I son, además, adecuados para el tratamiento de daño tardío en diabetes, tal como nefropatía, retinopatía, neuropatía e infarto cardíaco, infarto de miocardio, enfermedades de oclusión arterial periférica, trombosis, arterioesclerosis, síndrome X, obesidad, inflamaciones, enfermedades Inmunes, tal como SIDA,

20

asma, osteoporosis, cáncer, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y enfermedades infecciosas.

La actividad de los compuestos se ensayó tal como se indica a continuación.

Ensayo de actividad glucógeno fosforilasa a

25

El efecto de los compuestos sobre la actividad de la forma activa de glucógeno fosforilasa (GPa) se midió en la dirección inversa, monitorizando la síntesis de glucógeno a partir de glucosa 1-fosfato mediante la determinación de la liberación de fosfato inorgánico. Todas las reacciones se llevaron a cabo en forma de determinaciones por duplicado en placas de microtitulación de 96 pocillos (Half Area Plates, Costar No.

30

3696), midiéndose el cambio de absorción debido a la formación del producto de reacción a la longitud de onda especificada más adelante, en un Multiscan Ascent Elisa

Reader (Lab Systems, Finlandia). Con el fin de medir la actividad enzimática de la GPa en la dirección inversa, la conversión de glucosa 1-fosfato en glucógeno y fosfato inorgánico se midió de acuerdo con el método general de Engers y otros (Engers, HD.; Shechosky, S.; Madsen, NB, Can. J. Biochem. 1970, Jul. 48, (7): 746-754, pero con las siguientes modificaciones: glucógeno fosforilasa a humana (que contiene, por ejemplo, 0,76 mg de proteína/ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), disuelta en solución tampón E (β -glicerofosfato 25 mM, pH 7,0, EDTA 1 mM y ditioneol 1 mM)), se diluyó con tampón T (Hepes 50 mM, pH 7,0, KCl 100 mM, EDTA 2,5 mM, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 2,5 mM) y se agregaron 5 mg de glucógeno/ml, hasta una concentración de 10 μ g de proteína/ml. Las sustancias de ensayo se prepararon en forma de una solución 10 mM en DMSO y se diluyeron hasta 50 μ M con solución tampón T. A 10 ml de la solución se agregaron 10 μ l de glucosa 37,5 mM, disuelta en solución tampón T y 5 mg/ml de glucógeno, así como 10 μ l de una solución de glucógeno fosforilasa a humana (10 μ g de proteína/ml) y 20 μ l de glucosa 1-fosfato, 2,5 mM. El valor basal de la actividad del glucógeno fosforilasa a en ausencia de la sustancia de ensayo, se determinó agregando 10 μ l de solución tampón T (DMSO al 0,1%). La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 40 minutos y el fosfato inorgánico se liberó y midió usando el método general de Drueckes y otros (Drueckes, P.; Schinzel, R.; Palm, D., Anal. Biochem., 1995 Sep. 1; 230, (10), 173-177), pero con las siguientes modificaciones: a 50 μ l de la mezcla de enzima se agregaron 50 μ l de una solución de parada de molibdato amónico 7,3 mM, acetato de cinc 10,9 mM, ácido ascórbico al 3,6% y SDS al 0,9%. Después de 60 minutos de incubación a 45°C, se midió la absorción a 820 nm. Con el fin de determinar la absorción de fondo, la solución de parada se agregó inmediatamente después de la adición de la solución de glucosa 1-fosfato en un ensayo separado. Este ensayo se llevó a cabo usando una concentración 10 μ M de la sustancia de ensayo con el fin de determinar la inhibición respectiva de glucógeno fosforilasa a por la sustancia de ensayo in vitro.

82
63

Tabla 2: Actividad biológica

Ej.	% Inhibición a 10 µM
1	71
2	85
3	93
4	58
5	80
6	89
7	93
8	98
9	100
10	95
11	95
12	82
13	74
14	70
15	90
16	89
17	75
18	64
19	94
20	85
21	81
22	79
23	59
24	87
25	82
26	81
27	90
28	91
29	72
30	95

Ej.	% Inhibición a 10 µM
52	96
53	93
54	91
55	100
56	96
57	99
58	91
59	92
60	41
61	85
62	59
63	92
64	40
65	56
66	97
67	92
68	54
69	99
70	100
71	95
72	99
73	85
74	47
75	84
76	98
77	96
78	69
79	58
80	65
81	49

83
64

Ej.	% Inhibición a 10 µM
31	98
32	98
33	100
34	59
35	94
36	98
37	91
38	103
39	98
40	92
41	101
42	99
43	100
44	101
45	96
46	92
47	98
48	99
49	103
50	108
51	96

Ej.	% Inhibición a 10 µM
82	40
83	34
84	98
85	98
86	99
87	102
88	99
89	102
90	95
91	94
92	95
93	96
94	88
95	96
96	90
97	97
98	95
99	95
100	95
101	100

El Ejemplo Comparativo A muestra un 3% de inhibición a 10 µM.

5 A partir de la tabla anterior, puede observarse que los compuestos de la fórmula I inhiben la actividad del glucógeno fosforilasa a y, por ello, son bien adecuados para reducir el nivel de azúcar en sangre. En particular, los compuestos de la fórmula I muestran un efecto que es desde 14 hasta 36 veces superior al del Ejemplo Comparativo A.

A continuación, se describe en detalla la preparación de un ejemplo;

10 Los compuestos restantes de la fórmula I se obtuvieron de una manera análoga, usando, en los casos apropiados, técnicas de grupos de protección usuales:

Sección experimental

Ejemplo 1

5

a) Isocianato de 2-clorobenzol

Se suspendieron 1,03 g (6,6 mmol) de 2-clorobenzamida en 3 ml de diclorometano. Después de agregar 1,17 g (9,2 mmol) de cloruro de oxalilo, la mezcla se calentó a reflujo durante 17 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo alto vacío y se hizo reaccionar en la etapa b sin ninguna purificación adicional.

10

b) Ácido 3-[3-(2,4-diclorobenzil)ureido]-4-metoxibenzoico

Se recogió isocianato de 2-clorobenzol (etapa a) en 8 ml de acetonitrilo y se agregó una suspensión de 1,1 g (6 mmoles) de ácido 4-amino-3-nitrobenzoico en 24 ml de acetonitrilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 horas y, después de enfriarla, el precipitado se separó por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó en vacío. Se obtuvieron 1,68 g (77%) del producto deseado.

15

P.f.: 240°C (descomposición).

20 Ejemplo 2

a) Ácido 4-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzil)ureido]-3-trifluorometoxibenzoico

El compuesto se preparó por reacción en un recipiente.

Inicialmente se introdujeron 30,0 g (155,8 mmol) de ácido 2-cloro-4,5-difluorobenzoico, en una atmósfera de gas protector, en un matraz de fondo redondo de 1 litro equipado con un agitador mecánico y una cabeza de destilación. Después de haber añadido 300 ml de tolueno, se añadieron 29,01 ml de cloruro de tionilo y la mezcla se calentó a 60°C. A 60°C, la mezcla de reacción se agitó seguidamente durante 1,5 h y luego se añadieron 0,1 ml de piridina. Después de 1,5 h más a 60°C, destilaron 90 ml de líquido de la mezcla a presión atmosférica (temperatura máxima del baño, 125°C). Después la solución de reacción se enfrió a 20°C y se hizo pasar gas amoníaco a 20-35°C (enfriando con un baño de hielo) hasta que se saturó la solución. Después de eso, se añadieron 160 ml de THF y 120 ml de agua desionizada a la mezcla a 20°C. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 5% de hidrógeno carbonato de sodio. Luego la fase orgánica se secó azeotrópicamente por

25

30

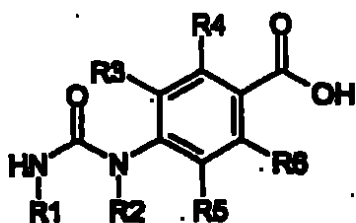
35

destilación de 250 ml de líquido a vacío a 50°C. Se añadieron 17 ml de cloruro de oxalilo a la suspensión de reacción, que se había enfriado a 20°C. La mezcla se agitó seguidamente a 20°C durante 2 h y luego se agitó a 50°C durante 4 h. Destilaron 200 ml de líquido de la mezcla a vacío a 50°C, después de lo cual se añadieron 200 ml de tolueno y destilaron nuevamente a vacío de una vez 200 ml de líquido. La mezcla se enfrió a 20°C y se añadió una solución de 26,49 g (119,8 mmol) de ácido 4-amino-3-(trifluorometoxi)benzoico en 75 ml de THF. El producto se separó por filtración a través de un filtro de vidrio con succión y se secó hasta peso constante a vacío a 50°C. Se obtuvieron 52,6 g del producto deseado. P.f. 236°C.

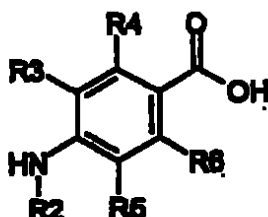
b) Sal TRIS de ácido 4-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoi)-ureido]-3-trifluorometoxi-benzoico

Una mezcla de 10,0 g (22,79 mmol) de ácido 4-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoi)-ureido]-3-trifluorometoxibenzoiico y 3,0 g de α,α,α -tris(hidroximetil)metilamina se calentó a reflujo en 400 ml de 2-propanol hasta que se formó una solución clara. La solución se filtró en caliente y se concentró hasta reducir su volumen a 310 ml. El producto cristalizó en la solución dejándola enfriar a 20°C. Se obtuvieron 10,4 g del producto deseado. P.f. 176°C

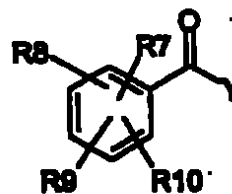
Los compuestos de fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar ureas de fórmula 2 o derivados de anilina de fórmula 3 con isocianatos de arolo, con derivados de ácido reactivos, con cloruros de ácido o con anhídridos, de fórmula 4,



2



3



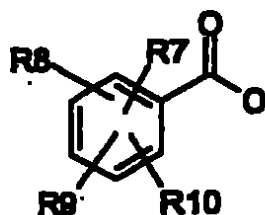
4

en la que R1 a R6 tienen los significados mencionados anteriormente. Los ácidos libres resultantes de fórmula I se pueden convertir después con las correspondientes bases, en las correspondientes sales toleradas fisiológicamente de los compuestos de fórmula I.

66
67

- 28 -

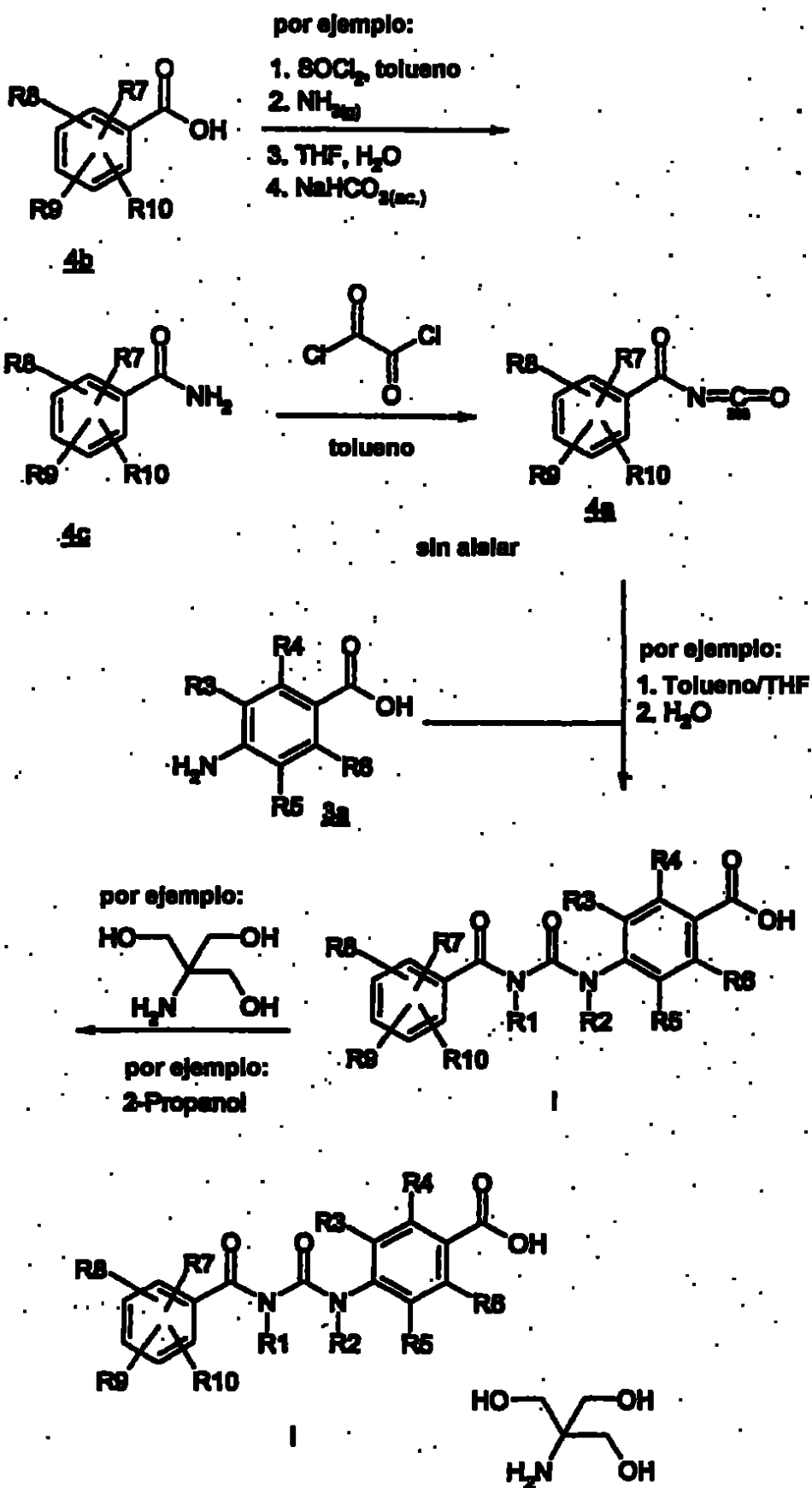
Aclaración: si la fórmula 4 es un cloruro de ácido, Y es Cl, si 4 es un isocianato, Y es N=C=O, y si 4 es un anhídrido, Y es



5

Se da preferencia al método de preparar los compuestos de fórmula I vía el isocianato de arolio 4a, como se representa en el esquema siguiente:

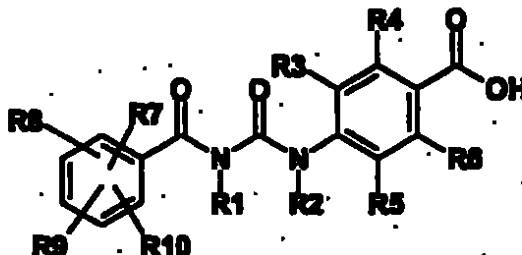
68



De una manera general, la preparación de I puede tener lugar según un procedimiento en un recipiente, simplificándose así considerablemente su preparación a escala industrial. Para esto, se convierte 4b en el cloruro de ácido en un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno, utilizando un reactivo adecuado, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. Si es necesario, se añade un catalizador adecuado, tal como piridina, NMP o DMF, con el fin de completar la reacción. Después de haberse separado el reactivo que no ha reaccionado (tal como cloruro de tionilo), el cloruro de ácido se convierte en la amida 4b de ácido utilizando reactivos adecuados, tal como haciendo pasar gas amoníaco en la solución de reacción, o añadiendo una solución de amoníaco en un disolvente adecuado, tal como THF. Se añaden suficiente agua y un disolvente adecuado, tal como THF, a la mezcla de reacción para garantizar que todo el sólido entra en solución. Después de haberse separado las fases, se efectúa lavado con solución de hidrógeno-carbonato de sodio y la fase orgánica se seca seguidamente. La amida 4b de ácido se convierte en el isocianato de arolo 4a por adición de cloruro de oxalilo y aplicación de calor. Después de haberse separado el cloruro de oxalilo que no ha reaccionado, la anilina 3a se disuelve en un disolvente adecuado, tal como THF, y se añade a la solución del isocianato de arolo 4a, precipitando el producto de reacción en el seno de la solución. El compuesto de fórmula I se separa por filtración. La sal TRIS del compuesto de fórmula I cristaliza después de haberse disuelto el compuesto de fórmula I con TRIS calentando a ebullición en un disolvente adecuado, tal como 2-propanol, y enfriando seguidamente la solución.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,



5

en la que:

- R7, R8, R9 y R10 son, Independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-
alquilo (C₁-C₆), O-alquenilo (C₂-C₆), O-alquinilo (C₂-C₆), O-SO₂-alquilo
10 (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) o alquinilo (C₂-C₆), en donde
alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos, una o más de una
vez, con F, Cl o Br;
- R1 y R2 son, independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₆), en donde alqui-
lo puede estar sustituido con OH, O-alquilo (C₁-C₄), NH₂, NH-alquilo (C₁-
15 C₄) o N-[alquilo (C₁-C₆)]₂, O-alquilo (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), COO-
alquilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₁-C₆)-COOH o alquilenilo (C₁-C₆)-COO-alquilo
(C₁-C₆);
- R3 es H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-fenilo no sustituido, S-R11, CO-
OR11, N(R12)(R13), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆),
20 cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenilo (C₁-C₄), en donde al-
quilo, cicloalquilo y alquinilo pueden estar sustituidos, una o más de una
vez, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- R4 es H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-fenilo no sustituido, S-R11, CO-
OR11, N(R12)(R13), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆),
25 cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenilo (C₁-C₄), en donde al-
quilo, cicloalquilo y alquinilo pueden estar sustituidos, una o más de una
vez, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- R5 es H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-fenilo no sustituido, S-R11, CO-
OR11, N(R12)(R13), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆),
30 cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenilo (C₁-C₄), en donde al-

- qullo, cicloalquillo y alquinillo pueden estar sustituidos, una o más de una vez, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- 5 R8 es H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-fenilo no sustituido, S-R11, CO-OR11, N(R12)(R13), alquillo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquillo (C₃-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)-alquileno (C₁-C₄), en donde alquillo, cicloalquillo y alquinillo pueden estar sustituidos, una o más de una vez, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- 10 R11 es H, alquillo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈), en donde alquillo, alquenilo y alquinillo pueden estar sustituidos, una o más de una vez, con F, Cl, Br, u O-alquillo (C₁-C₄);
- 15 R12 y R13 son, independientemente uno de otro, H, alquillo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquillo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquileno (C₁-C₄), COO-alquillo (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquillo (C₁-C₈), O-alquillo (C₁-C₈), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquillo (C₁-C₈) o CONH₂;
- 20 o R12 y R13 forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, el cual puede contener hasta 2 heteroátomos adicionales procedentes del grupo N, O o S, y en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta cuatro veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, alquillo (C₁-C₄) o N(R14)(R15);
- 25 R14 y R15 son, independientemente uno de otro, H, alquillo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquillo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquileno (C₁-C₄), COO-alquillo (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquillo (C₁-C₈), O-alquillo (C₁-C₈), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquillo (C₁-C₈) o CONH₂;
- 30 R16 y R17 son, independientemente uno de otro, H, alquillo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquillo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquileno (C₁-C₄), COO-alquillo (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquillo (C₁-C₈), O-alquillo (C₁-C₈), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquillo (C₁-C₈) o CONH₂;
- 35 o R16 y R17 forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, el cual puede conte-

ner hasta 2 heteroátomos adicionales procedentes del grupo N, O o S, y en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta cuatro veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, alquilo (C₁-C₄) o N(R14)(R15);

dándose siempre el caso de que al menos uno de los radicales R3, R7, R8, R9 y R10

5 no es hidrógeno,

y las sales toleradas fisiológicamente de los mismos.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que:

R7, R8, R9 y R10 son, independientemente unos de los otros, H, F, Cl, Br, OH, NO₂,
10 CN, alquilo (C₁-C₈) u O-alquilo (C₁-C₈), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;

R1 y R2 son H;

R3 es H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-fenilo no sustituido, S-R11, CO-
OR11, N(R12)(R13), alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈),
15 cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo y alquinilo pueden estar sustituidos, una o más de una vez, con F, Cl, Br, OR11 o COOR11;

R4 es H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) o alquilo (C₁-C₈), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;

20 R5 es H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) o alquilo (C₁-C₈), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;

R6 es H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) o alquilo (C₁-C₈), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;

R11 es H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₁-C₈)-O-alquilo (C₁-C₈) o alquilo (C₁-C₈)-OH, en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;
25

R12 y R13 son, independientemente uno de otro, H o alquilo (C₁-C₈);

o R12 y R13 forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, el cual puede contener hasta 2 heteroátomos adicionales procedentes del grupo N, O o S, y en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta cuatro veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, alquilo (C₁-C₄) o N(R14)(R15);
30

R14 y R15 son, independientemente uno de otro, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), C O-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo,
35

en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

y las sales toleradas fisiológicamente de los mismos.

5

3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

R7, R8, R9 y R10 son, independientemente unos de los otros, H, F, Cl, Br, CH₃ o CF₃;

R1, R2 y R5 son H;

R3 es H, F, Cl, NO₂, CF₃, O-R11, N(R12)(R13) o alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;

R4 es H, F, Cl, NO₂, CF₃, O-R11, N(R12)(R13) o alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;

R6 es H, F, Cl, NO₂, CF₃, O-R11, N(R12)(R13) o alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;

R11 es H o alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;

R12 y R13 son H o alquilo (C₁-C₆);

o los dos radicales R12 y R13 forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 5-6 miembros, el cual puede contener hasta un átomo de oxígeno adicional;

y las sales toleradas fisiológicamente de los mismos.

4. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

R7, R8, R9 y R10 son, independientemente unos de los otros, H, F, Cl, Br, CH₃ o CF₃; R1, R2, R4, R5 y R6 son H;

R3 es H, F, Cl, NO₂, O-R11, N(R12)(R13) o alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;

R11 es H o alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo puede estar sustituido, una o más de una vez, con F;

R12 y R13 son H o alquilo (C₁-C₆);

o los dos radicales R12 y R13 forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 5-6 miembros, el cual puede contener un átomo de oxígeno adicional;

y las sales toleradas fisiológicamente de los mismos.

73
79

5. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, que es, en cada caso, la sal de trometamol.

5 6. Un compuesto farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5.

10 7. Un compuesto farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más de los compuestos activos para reducir el azúcar en sangre.

8. Un compuesto farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 y una o más estatinas.

15 9. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, para la producción de un medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

20 10. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, para la producción de un medicamento para la reducción del azúcar en sangre.

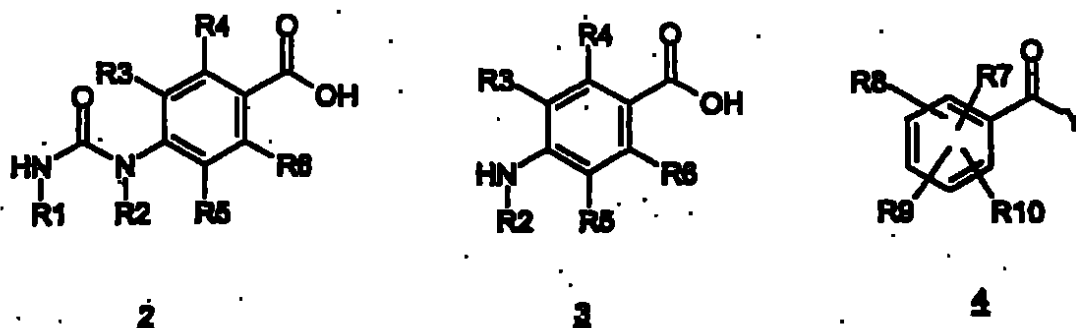
25 11. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con al menos un compuesto adicional activo para reducir el azúcar en sangre, para la producción de un medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

30 12. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con al menos un compuesto adicional activo para reducir el azúcar en sangre, para la producción de un medicamento para la reducción del azúcar en sangre.

35 13. Un procedimiento para la producción de un compuesto farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, el cual comprende mezclar el compuesto activo con un excipiente adecuado farmacéuticamente y transformar esta mezcla en una forma que sea adecuada para la administración.

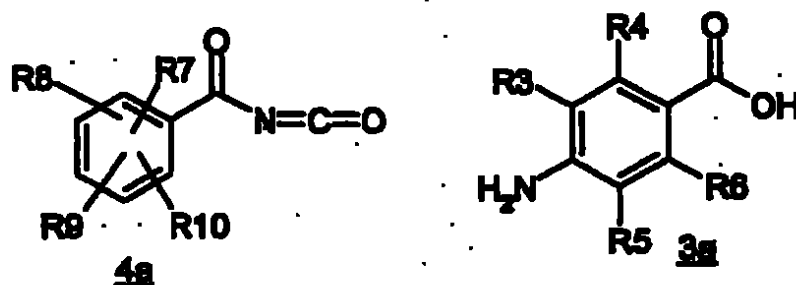
74
75

14. Un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula I, que comprende hacer reaccionar ureas de fórmula 2 o derivados de anilina de fórmula 3 con isocyanatos de arolo, con derivados de ácido reactivos, con cloruros de ácido o con anhídridos, de fórmula 4,



en la que R1 a R10 tienen los significados dados en la reivindicación 1.

15. El procedimiento para preparar los compuestos de fórmula I según la reivindicación 14, donde el isocianato de arolo de fórmula 4a se hace reaccionar con ácido de fórmula 3a,



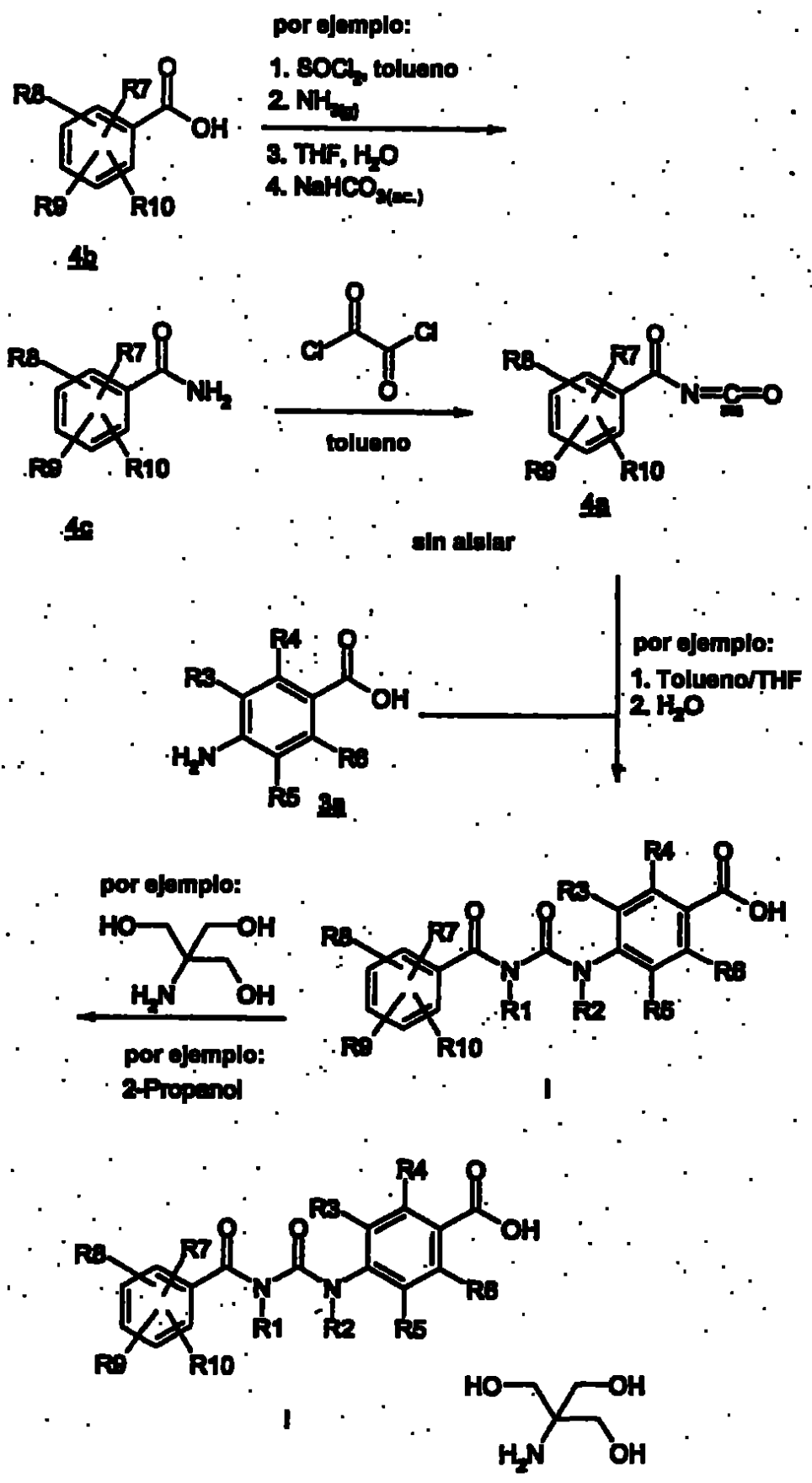
en la que R1 a R10 tienen los significados dados en la reivindicación 1.

16. Un procedimiento para preparar las sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de fórmula I, que comprende hacer reaccionar los ácidos libres de los compuestos de fórmula I con una base correspondiente.

17. El procedimiento según la reivindicación 16, en el que la base es α, α, α -tris-(hidroximetil)metilamina (trometamol).

18. Un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula I, que comprende, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción en el que R1 a R10 tienen los significados dados en la reivindicación 1,

20
76



76
77

- 38 -

en una primera etapa, utilizando un reactivo adecuado para convertir el compuesto 4b, en un disolvente que es adecuado para ese fin, en el cloruro de ácido, y

en una segunda etapa, utilizando un reactivo adecuado para convertir el cloruro de ácido resultante, en un disolvente que es adecuado para ese fin, en la amida 4b de

5 ácido, y

en una tercera etapa, convertir la amida 4b de ácido, haciéndola reaccionar con cloruro de oxalilo, en el isocianato de arolio 4a, y

en una cuarta etapa, hacer reaccionar el isocianato de arolio 4a con la anilina 3a, en un disolvente adecuado, para dar el ácido libre del compuesto de fórmula I, y

10 en una quinta etapa, hacer reaccionar el ácido libre del compuesto de fórmula I con una base para dar una sal tolerada fisiológicamente del compuesto de fórmula 1.

78
78

Título: DERIVADOS DE ACIL-4-CARBOXIFENILUREA, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO

Resumen:

- 5** La invención se refiere a derivados de acil-4-carboxifenilurea, a sus sales fisiológicamente aceptables, a sus derivados fisiológicamente funcionales y a compuestos de fórmula (I) donde los grupos tienen los significados indicados, a sus sales fisiológicamente aceptables y a un método para su producción. Dichos compuestos son adecuados, por ejemplo, como anti-diabéticos.

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 / 03 251

Internationales Aktenzeichen

(28.03.03)

28 MAR 2003

Internationales Anmeldedatum

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

DEMANDE INTERNATIONALE PCT

Name des Anmelders und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)

2002/0021

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Acy-4-carboxyphenyl-harnstoffderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

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 angegeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt
Deutschland

Telefonnr.:
(069) 305-12104

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 Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats angegeben. 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.)

DEFOSSA, Elisabeth
Scheidgraben 10
65510 Idstein
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 Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats angegeben.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Deutschland

Telefonnr.:
(069) 305-12104

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	
<i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i>	
Name und Anschrift: <i>(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.)</i> KADEREIT, Dieter Johann Strauß-Straße 18a 65779 Kelkheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsr. 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 Zuständigkeitsfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(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.)</i> SCHOENAFINGER, Karl Holunderweg 8 63755 Alzenau Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsr. 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 Zuständigkeitsfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(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.)</i> KLABUNDE, Thomas Liederbacher Str. 1 65929 Frankfurt Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsr. 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 Zuständigkeitsfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(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.)</i> BURGER, Hans-Joerg 8 Lawndale Avenue Morristown NJ 07960 USA	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsr. 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 Zuständigkeitsfeld angegebenen Staaten	
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

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.)

HERLING, Andreas
Am Walberstüch 5
65520 Bad Camberg
Deutschland

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsgestaaten

☐ Alle Bestimmungsgestaaten 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.)

WENDT, Karl-Ulrich
Wolfgangstr. 21
60433 Frankfurt
Deutschland

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsgestaaten

☐ Alle Bestimmungsgestaaten 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.)

VON ROEDERN, Erich
Lindenstraße 40
65795 Hattersheim
Deutschland

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsgestaaten

☐ Alle Bestimmungsgestaaten 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.)

ENHSEN, Alfons
Birkenweg 4
64572 Büttelborn
Deutschland

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle 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 zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

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.)

RIEKE-ZAPP, Joerg
Arndtstrasse 50
60325 Frankfurt
Deutschland

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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.)

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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.)

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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.)

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem 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 **ES* CZ* HU* RO***
- ☒ **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 | |
| ☒ DE Deutschland | ☒ MA Marokko | ☒ TZ Vereinigte Republik Tansania |
| ☒ DK Dänemark | ☒ MD Republik Moldau | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | ☒ MG Madagaskar | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Algerien | ☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | ☐ US Vereinigte Staaten von Amerika |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolei | |
| ☒ EE Estland | ☒ MW Malawi | ☒ UZ Usbekistan |
| ☒ ES Spanien | ☒ MX Mexiko | ☒ VC St. Vincent und die Grenadinen |
| ☒ FI Finnland | ☒ MZ Mosambik | ☒ VN Vietnam |
| ☒ GB Vereinigtes Königreich | ☒ NO Norwegen | ☒ YU Jugoslawien |
| ☒ GD Grenada | | ☒ ZA Südafrika |
| ☒ GE Georgien | | ☒ ZM Sambia |
| ☒ GH Ghana | | ☒ ZW Simbabwe |

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 eingehten.)

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: Anmeldeamt
Item(1) 11. April 2002 (11.04.2002)	10215907.6	DE		
Item(2)				
Item(3)				
Item(4)				
Item(5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt 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 Anmeldeamt 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 Neuheitschädlichkeit | : |

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive Erklärungsblätter): : 7
 Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil): : 35
 Ansprüche: : 10
 Zusammenfassung: : 1
 Zeichnungen: :
 Teillanzahl: : 53
 sequence listings :
 tables related thereto :
 (für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computer- lesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))
 Gesamtanzahl: :

(b) ☐ ausschließlich in computerisierbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))

- (i) ☐ Sequenzprotokolle
 (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

(c) ☐ auch in computerisierbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))

- (i) ☐ Sequenzprotokolle
 (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen
 Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden
☐ Sequenzprotokolle.....
☐ diesbezügliche Tabellen:.....
 (zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr):

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)

1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung :
 2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht :
 3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht :
 4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktensichen (falls vorhanden): :
 5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift :
 6. ☐ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: :
 7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: :
 8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material :
 9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger) :
 (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-quater) (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-quater) :
 (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind) :
 11. ☐ Sonstige (einzeln auflisten): :

Anzahl

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

p.p.c. 

Dr. Wein

i.v. 

Dr. Rupp

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: (28.03.03) 28 MAR 2003		2. Zeichnungen ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:		
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:		
5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben	

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim internationalen Büro:	Vom Anmeldeamt auszufüllen
--	----------------------------

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2003/003251



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2002/0021	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/003251	International filing date (day/month/year) 28 March 2003 (28.03.2003)	Priority date (day/month/year) 11 April 2002 (11.04.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 275/54		
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing 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 29 October 2003 (29.10.2003)	Date of completion of this report 04 February 2004 (04.02.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP2003/003251

~~86~~
87

I. Basis of the report

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

**V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or
Industrial applicability**

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

88

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

Referencia de archivo del solicitante o agente

2002/0021

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

Solicitud internacional No. PCT/EP03/003251

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 28 Marzo 2003 (28.03.2003)

Fecha de prioridad /día/mes/año) 11 Abril 2002 (11.04.2002)

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC
C07C 275/54

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
X 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 29 Octubre 2003 (29.10.03)

Fecha de completado este reporte 4 Febrero 2004 (04.02.2003)

Nombre y dirección de envío del IPEA/EP

Facsímil No.

Funcionario autorizado

Teléfono No.

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

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/003251

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, el paso inventivo 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 las reivindicaciones cumple los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir, parece ser novedosa e involucra una altura inventiva.

Forma PCT/409NE1 (EPO-Marzo 2002) P20752

PATENT COOPERATION TREATY

90

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

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

Date of mailing (day/month/year)

09 May 2003 (09.05.03)

Applicant's or agent's file reference

2002/0021

International application No.

PCT/EP03/03251

International publication date (day/month/year)

Not yet published

International filing date (day/month/year)

28 March 2003 (28.03.03)

Priority date (day/month/year)

11 April 2002 (11.04.02)

IMPORTANT NOTIFICATION

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 OfficeDate of receipt
of priority document

11 April 2002 (11.04.02)

102 15 907

DE

15 April 2003 (15.04.03)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

Thomas ROCHAIX (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8398

91 :

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:

96
92

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

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

Oficio N°
10066

ASUNTO:

Radicación N°	04-100942
Solicitud internacional	PCT/EP03/03251
Fecha inicio fase nacional	11/11/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (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,

_____ 21.11.2004

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