

2.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-100945

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO Derivados de acil-carboxifenilureas, procedimientos para su preparación y su utilización.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL e07e 275/54 // A61K31/192

71. SOLICITANTE Novartis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74. APODERADO Gustavo Hollmann Presheps

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

SS

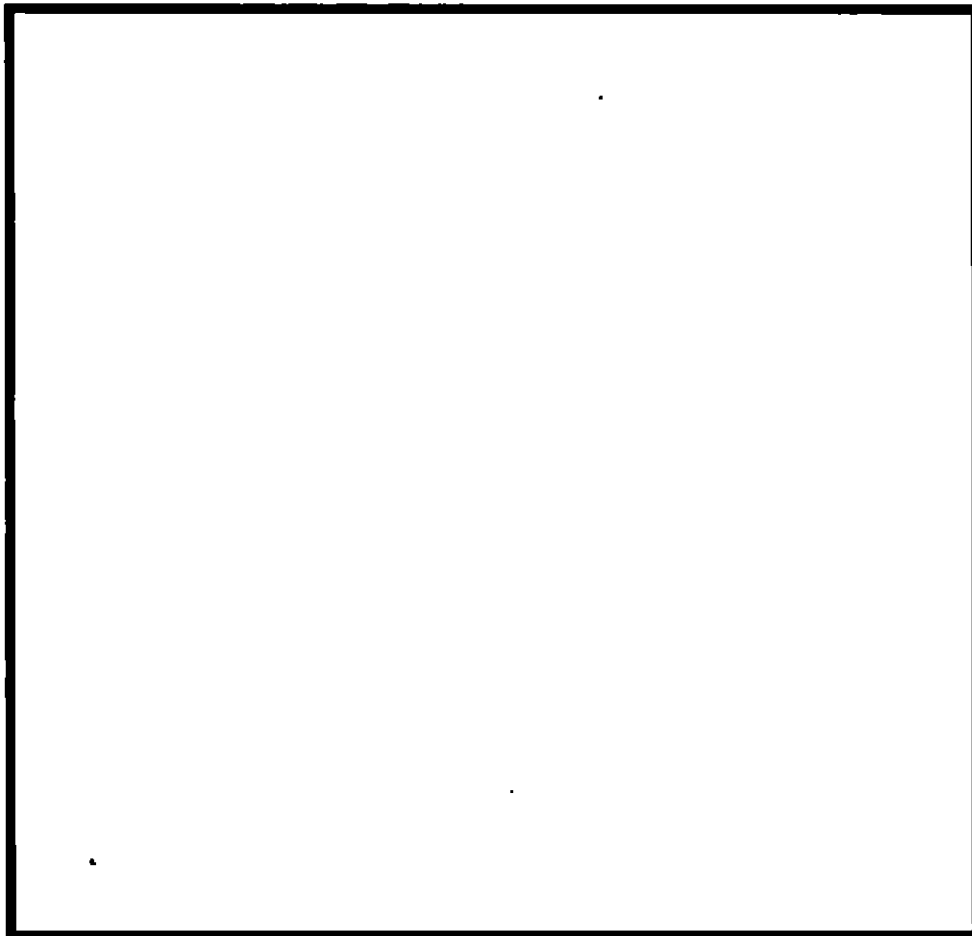
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
② SOLICITANTE (71)	Nombre: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Dirección: Brüningstrasse 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. <u>PCT/EP03/03254</u> Fecha <u>Marzo 28 de 2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/084923 A1</u> Fecha <u>Octubre 16 de 2003</u>			
⑥ Título (54) <u>"DERIVADOS DE ACIL-3-CARBOXIFENILUREA. PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION Y SU UTILIZACION".</u>			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>C07C 275/54</u> // <u>A61K31/192</u>			
⑧ PRIORIDAD: SI ☒ NO ☐	(33) Pais de Origen <u>Alemania</u>	(32) Fecha <u>Abril 11, 2002</u>	(31) Numero de Solicitud <u>102 15 908.4</u>
Comprobante de pago No. <u>04 - 78,193</u> Fecha <u>Octubre 5 de 2004</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.			

ANEXOS

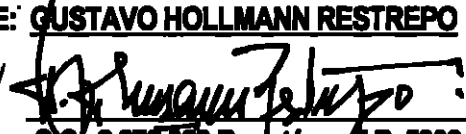
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de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

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: 

C.S. 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

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
Radicacion : 04100945 00000000 Folios: 72
Fecha (AMD): 2004-10-08 16:47:54
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 890176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 78,193
FECHA : OCTUBRE 3 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

REPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31535190	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

Ref. 56366

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G. HOLLMANN RESTREPO

ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

domiciled in

D-65926 Frankfurt am Main
Germany

Company's
Domicile

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys-with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) 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 liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective 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, drafting, 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

strando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(s) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

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

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente; 1) Para acudir 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 marca, 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, fuero 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) facuto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotes y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todas las pasos necesarios al efecto de proteger todas las medidas que creyeren convenientes al cumplimiento de mis (nuestras) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento, desde ahora, declaro(n) válido y bueno todo cuanto los poderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Esta poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre la actuación de todo lo facultado en desistir, tramitar, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar abogados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

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

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

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

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

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

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power;

and that said company exists and is organized in

D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany
in accordance with the laws of

Fed. Rep. of Germany

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

Signed in

Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascripto Cónsul 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

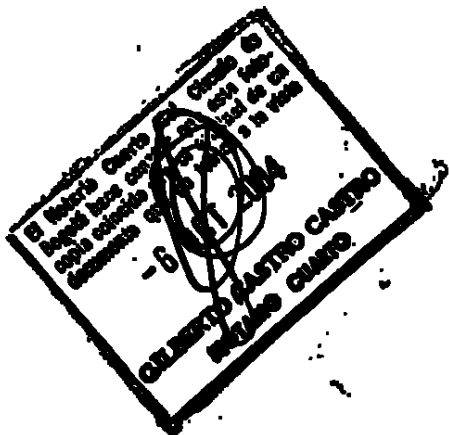
conforme a las leyes de

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 Unterschriften
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 according
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.

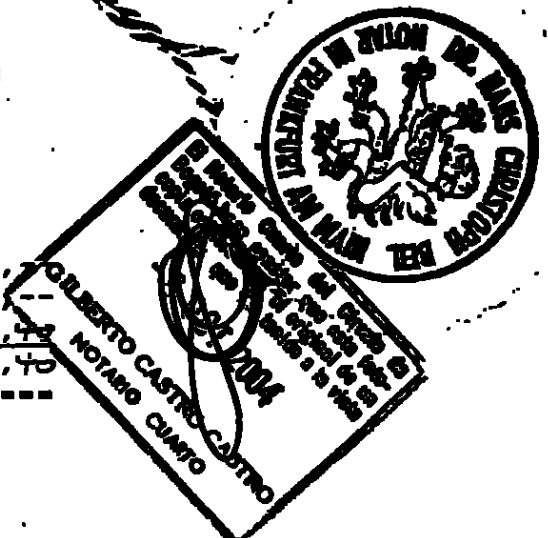
Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000


Notary Public
Notar

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

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


Notar



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

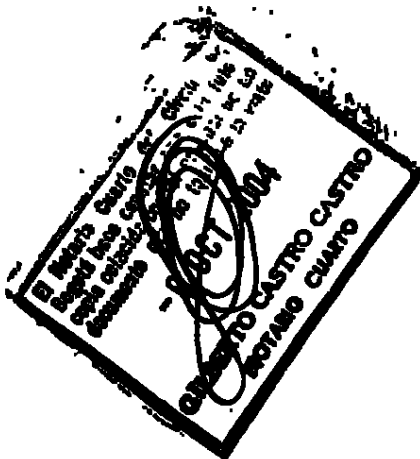
Frankfurt am Main, den 17. 2. 1961

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5983050 * Fax: 49-69-5982080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

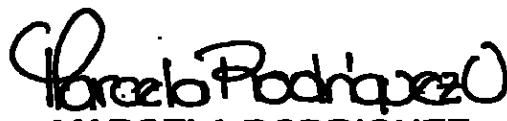
CERTIFICA

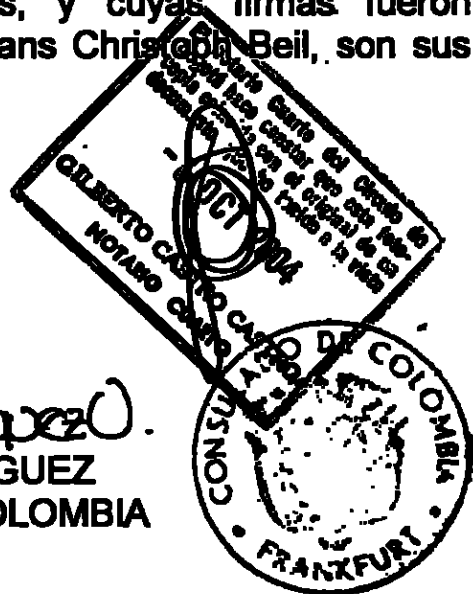
Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

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

187351
187351

El Notario que suscribe certifica que el contenido del presente documento es fiel a la copia que se le ha presentado.
Firma: *[Signature]*
Notario: *[Signature]*
Nombre: *[Signature]*

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 MAR 21 A 10:20
187351
DE LEGALIZACIONES
[Signature]

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.

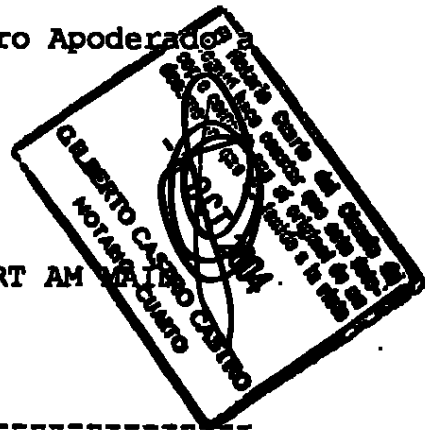
Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada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

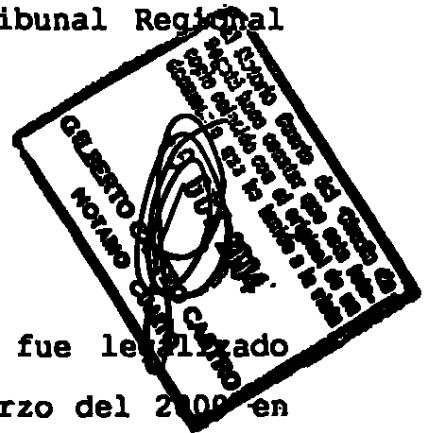
DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO. (firma)

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.

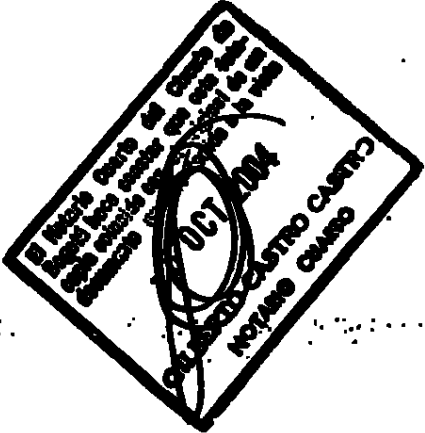
Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Signature]
13 OCT 2004

[Signature]
FUERA APORTE
DOCUMENTO RESOLUCION
LAS ALFOMBRAS ILICITAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 23 *[Signature]*

JOFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International publication date
16 October 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) International publication number
WO 03/084923 A1

(51) International patent classification⁷:
A61K 31/192, A61P 3/10

C07C 275/54,

(21) International application number: PCT/EP03/03254

(22) International filing date: 28 March 2003 (28.03.2003)

(25) Language of filing: German

(26) Language of publication: German

(30) Data relating to the priority:
102 15 908.4 11 April 2002 (11.04.2002) DE

(71) Applicant: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
[DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

(72) Inventor: 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).

(81) Designated states (*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) Designated states (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European 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).

Published:

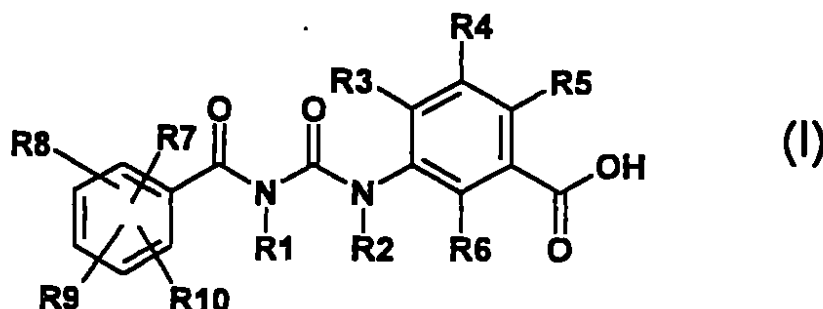
- With the International Search Report.

[continued on next page]

As printed

(54) Title: ACYL-3-CARBOXYPHENYLUREA DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: ACYL-3-CARBOXYPHENYL-HARNSTOFFDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to acyl-3-carboxyphenylurea derivatives, 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. The compounds are suitable as, for example, antidiabetics.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Acyl-3-carboxyphenyl-Harnstoffderivate sowie deren physiologisch verträgliche 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 03/084923 A1

WO 03/084923 A1

Before expiry of the period provided for amending the claims, will be republished if such amendments are received.

For an explanation of the two-letter codes and the other abbreviations, reference is made to the explanations ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") at the beginning of each regular edition of the PCT Gazette.

Beschreibung

Acyl-3-carboxyphenyl-harnstoffderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

5

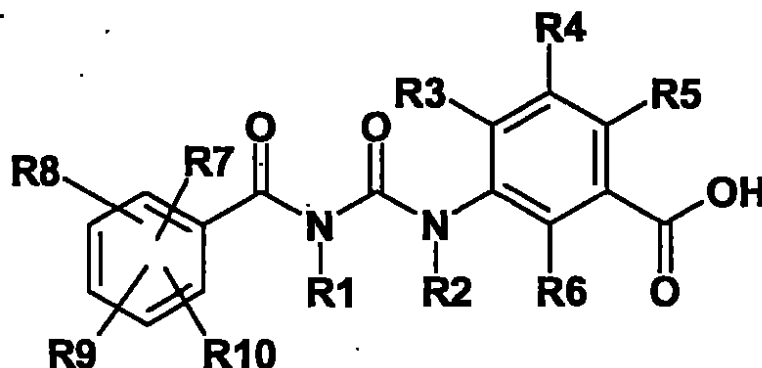
Die Erfindung betrifft Acyl-3-carboxyphenyl-harnstoffderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

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



I

worin bedeuten

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

Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

- 5 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₄)-Alkyl, N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂ substituiert sein kann, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, COO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-COOH oder (C₁-C₈)-Alkylen-COO-(C₁-C₈)-alkyl;
- 10 R3 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, 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;
- 15 R4 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, 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;
- 20 R5 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, 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;
- 25 R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, 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;
- 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-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-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-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-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-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-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

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

5

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₈)-Alkyl oder O-(C₁-C₈)-Alkyl;

R1, R2 H;

10

R3 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, 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;

15

R4 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, 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;

20

R5 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, 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;

25

R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, 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

30

mehrfach mit F, Cl, Br, OR₁₁, COOR₁₁ oder N(R₁₆)(R₁₇) substituiert sein können;

- 5 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;
- 10 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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

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

R1, R2, R4, R5, R6 H;

R3 F, Cl, CF₃, O-R11 oder O-Phenyl;

5

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-O-(C₁-C₈)-Alkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl-OH;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

- 10 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,
15 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.

20

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

- 25 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-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure.
- 30 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.

- 5 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.

10

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

- 15 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
20 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
25 polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

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

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 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 und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag.

10 Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die gegebenenfalls 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 Am-

15 pullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem

20 verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert,

25 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 pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen,

30 dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch 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 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 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 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 Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersgierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen

der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale)

- 5 Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.
- 10 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen
- 15 kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.
- 20 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.
- 25 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
- 30 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
 5 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.

10

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

15 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.

20 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

25 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 Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind,

30 Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen,

die die Nahrungsmiteleinnahe verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

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

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

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.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
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
20 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,
DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

25 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
Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757,
30 verabreicht.

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

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

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

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

15

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

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

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

- 25 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,
30 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.

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

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

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

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

15

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

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

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

- 25 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 mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit
30 einem Sulphonylhamstoff und Metformin, einem Sulphonylhamstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylhamstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc, verabreicht.

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"

- 5 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)-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-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)),
- 15 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)-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-yl]carbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid
- 20 Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 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-
- 25 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.; Rozhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future
- 30 (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.

- 5 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.

10

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

- 15 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

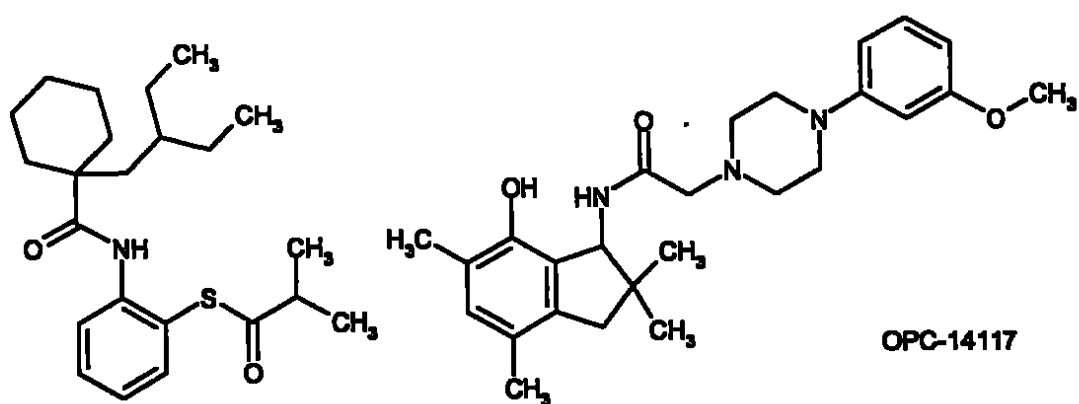
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®]

- 20 (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 mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von
- 25 Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

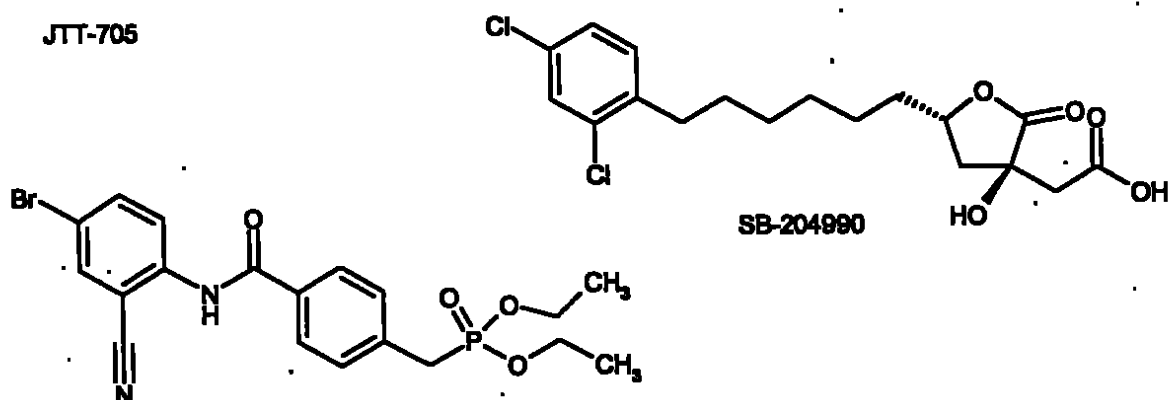
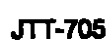
Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen

Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und

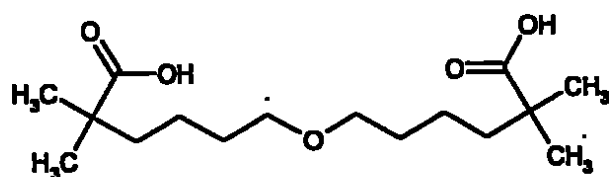
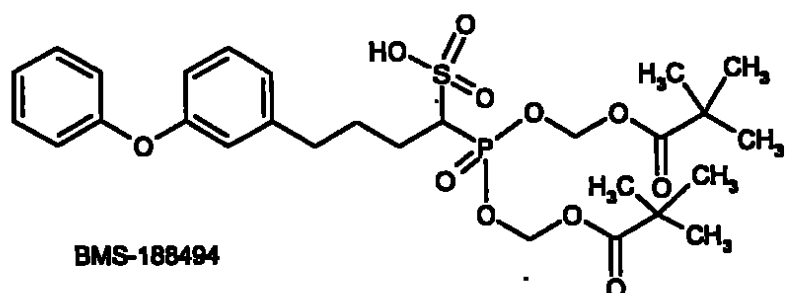
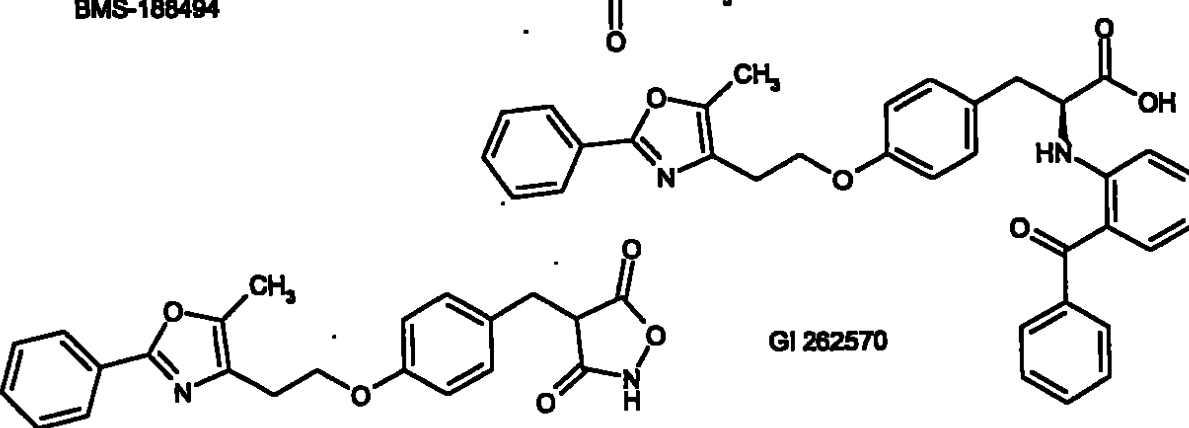
- 30 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



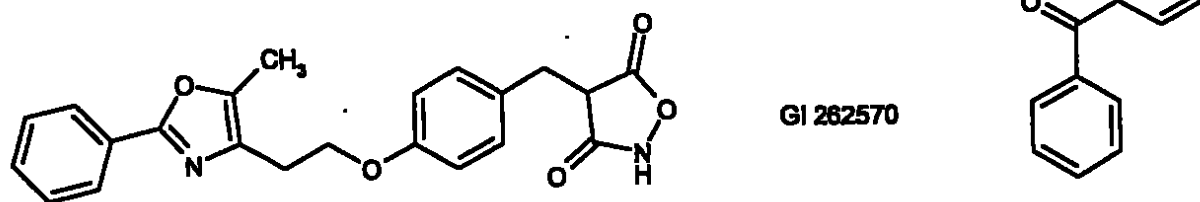
OPC-14117



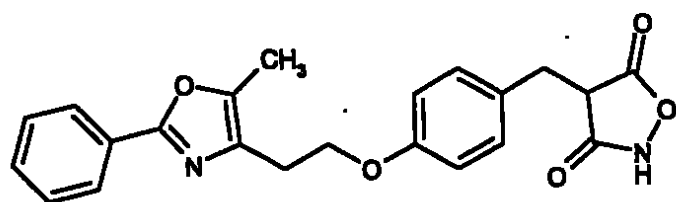
NO-1888

**SB-204890****CT-1027**

BMS-188494

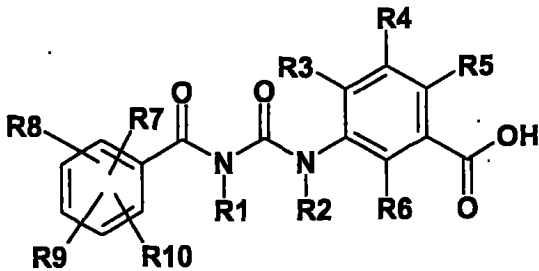


GI 262570



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

Tabelle 1: Verbindungen der Formel I

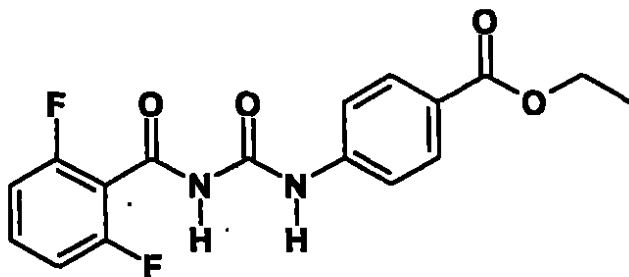


Bsp.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Salz	MS*
1	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok
2	2-Cl, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok
3	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OH	H	H	H	-	ok
4	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	F	H	H	H	-	ok
5	2-CH ₃ , H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok
6	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok
7	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	TRIS	ok
8	2-CH ₃ , H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok
9	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok
10	3-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok

Bsp.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Salz	MS*
11	2-Cl, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok
12	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok
13	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok
14	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok
15	2-F, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok
16	2-F, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok
17	2-F, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok
18	2-F, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok
19	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	-	ok
20	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok
21	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok
22	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	-	ok
23	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	O-Phenyl	H	H	H	-	ok
24	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	O-Phenyl	H	H	H	TRIS	ok
25	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	CF ₃	H	H	H	-	ok
26	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	CF ₃	H	H	H	-	ok

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

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



5

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)

10 eingesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich weiterhin zur Behandlung von Diabetischen Spätschäden, wie z.B. Nephropatie, Retinopathie, Neuropathie sowie Herzinfarkt, Myocardialen Infarkt, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Thrombosen, Arteriosklerose, Syndrom X, Obesitas, Entzündungen,

15 Immunkrankheiten, Autoimmunkrankheiten, wie z.B. AIDS, Asthma, Osteoporose, Krebs, Psoriasis, Alzheimer, Schizophrenie und Infektionskrankheiten.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

20

Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der

Glykogenphosphorylase (GP_a) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen

25 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 Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach 5. 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 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0, 10 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10 μ g Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 μ M mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 μ l dieser Lösung wurden 10 μ l 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL Glykogen, sowie 10 μ l einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 μ g 15 Protein/ml) und 20 μ l Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 μ l Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm 20 D, Anal Biochem 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen: 50 μ l einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Ascorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 μ l der Enzymmischung gegeben. Nach 60 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur Bestimmung der Hintergrundsabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop- 25 Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben. Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 μ M 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 μ M	Bsp.	% Inhibition bei 10 μ M
1	95	14	57
2	75	15	61
3	74	16	48
4	75	17	52
5	46	18	69
6	57	19	90
7	54	20	62
8	77	21	64
9	81	22	72
10	41	23	55
11	49	24	65
12	83	25	49
13	86	26	44

Vergleichsbeispiel A zeigt 3% Inhibition bei 10 μ M.

5

Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der Glykogenphosphorylase α hemmen und dadurch zur Senkung des Blutzuckerspiegels gut geeignet sind. Insbesondere weisen die Verbindungen der Formel I eine 14-bis 32-fach erhöhte Wirkung gegenüber dem Vergleichsbeispiel A auf.

10

Nachfolgend wird die Herstellung eines Beispiels detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

5 Experimenteller Teil:

Beispiel 1:

10 a) 2,4-Dichlorbenzoylisocyanat

2,4-Dichlorbenzamid wurde in Dichlormethan gelöst, mit 1,5 eq. Oxalylchlorid versetzt und 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde am Hochvakuum eingeeengt und ohne weitere Reinigung in Stufe b umgesetzt.

15

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

20 g (120 mmol) 3-Amino-4-methoxy-benzoesäure wurden mit 36 g (168 mmol) 2,4-Dichlorobenzoylisocyanat aus Stufe a in 400 ml Acetonitril umgesetzt und 2 Stunden
20 bei Rückfluss zur Reaktion gebracht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt, zweimal mit je 20 ml Acetonitril gewaschen, trockengesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 44 g (96%) des gewünschten Produktes.

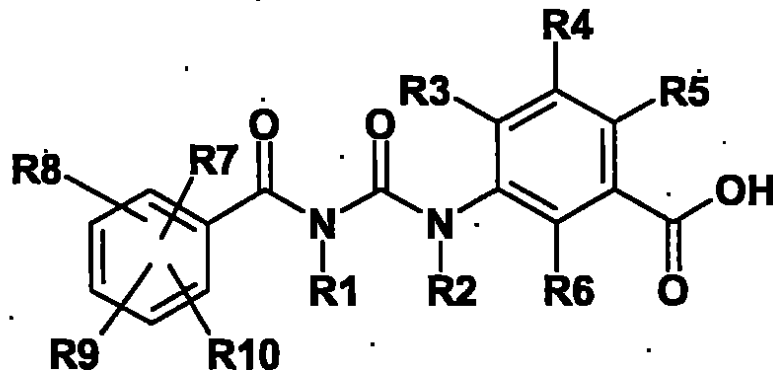
Smp.: 290°C

25

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

5



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, 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;

- R4 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, 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, 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, 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-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃,
COOH, COO-(C₁-C₆)-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-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-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-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-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;

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-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl;

R1, R2 H;

R3 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₈)-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;

- 5 R4 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, 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;
- 10 R5 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, 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;
- 15 R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, 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;
- 20 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;
- 25 R12, R13 unabhängig voneinander H oder (C₁-C₈)-Alkyl;
- 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;
- 30

26

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;
5 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;
10

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

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

R1, R2, R4, R5, R6 H;
20

R3 F, Cl, CF₃, O-R11 oder O-Phenyl;

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-O-(C₁-C₈)-Alkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl-OH;

25 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.
30

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Blutzucker senkende Wirkstoffe.

5 6. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 2 Diabetes.

7. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

10

8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 2 Diabetes.

15 9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der
20 Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03254

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C275/54 A61K31/192 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN 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.
A	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 December 2001 (2001-12-13) the whole document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

3 September 2003

Date of mailing of the international search report

17/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5616 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

O'Sullivan, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03254

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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
			CN 1434796 T 06-08-2003
			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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03254

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C275/54 A61K31/192 A61P3/10

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationsystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN 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.
A	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) das ganze Dokument	1-10

☐

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" Stilles Dokument, das jedoch mit 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 in Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgefüllt)

"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" Spätene Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie beigegeben 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

3. September 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/09/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tlx. 31 661 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Sekretär

O'Sullivan, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichung und zur ersten Patentanmeldung

Internationale Aktenzeichen
PCT/EP 03/03254

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
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
			CN	1434796 T	06-08-2003
			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

**(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 03/084923 A1

-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 275/54, A61K 31/192,
A61P 3/10
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/03254
- (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 15 908.4 11 Abril 2002 (11.04.2002) DE
- (71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE);
Brüningstrasse 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; Wolfgangstrasse 21, 60433 Frankfurt (DE); VON
ROEDERN, Erich; Lindenstrasse 40, 65795 Hattersheim (DE); ENHSEN,
Alfons; Birkenweg 4, 64572 Büttelborn (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)

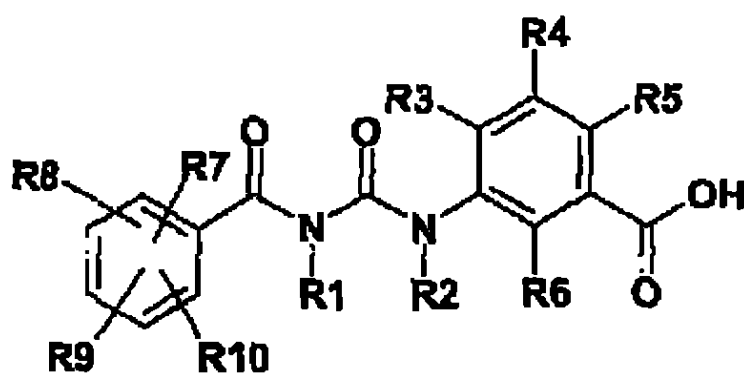
Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para corregir las reivindicaciones y ser re-publicada en el evento de recepción de las correcciones.

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



(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.

Descripción

Derivados de acil-3-carboxifenilurea, procedimientos para su preparación y su utilización

5

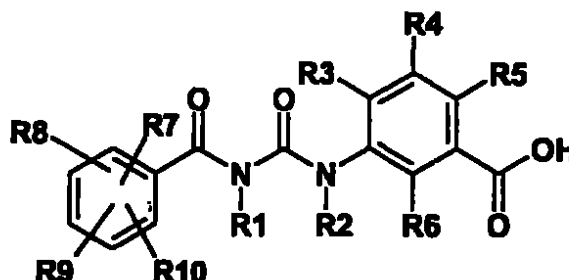
La invención se refiere a derivados de acil-3-carboxifenilurea y a sus sales fisiológicamente toleradas y derivados fisiológicamente funcionales.

El documento EP 0.193.249 (Duphar) describe derivados de acil-carboxifenilurea que poseen actividad antitumoral.

La invención se basó en el objeto de proporcionar compuestos que puedan ser utilizados para prevenir y tratar la diabetes tipo 2. En particular, el objeto fue poner a disposición nuevos compuestos que tengan un efecto que sea marcadamente superior al de los compuestos descritos en el documento EP 0.193.249.

Por lo tanto, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I

20



25

en la que

R7, R8, R9 y R10 son, de forma independiente entre sí, 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 veces, con F, Cl o Br;

30

R1 y R2 son, de forma independiente entre sí, 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-

35

- alquilo (C_1-C_6), COO-alquilo (C_1-C_6), alquilen (C_1-C_6)-COOH o alquilen (C_1-C_6)-COO-alquilo (C_1-C_6 ;
- 5 R3 es H, F, Cl, Br, NO_2 , CN, O-R11, O-fenilo, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o cicloalquil (C_3-C_7)-alquilen (C_1-C_4), en donde alquilo, cicloalquilo y alquino pueden estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- 10 R4 es H, F, Cl, Br, NO_2 , CN, O-R11, O-fenilo, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o cicloalquil (C_3-C_7)-alquilen (C_1-C_4), en donde alquilo, cicloalquilo y alquino pueden estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- 15 R5 es H, F, Cl, Br, NO_2 , CN, O-R11, O-fenilo, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o cicloalquil (C_3-C_7)-alquilen (C_1-C_4), en donde alquilo, cicloalquilo y alquino pueden estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- 20 R6 es H, F, Cl, Br, NO_2 , CN, O-R11, O-fenilo, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o cicloalquil (C_3-C_7)-alquilen (C_1-C_4), en donde alquilo, cicloalquilo y alquino pueden estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- 25 R11 es H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8), en donde alquilo, alqueno y alquino pueden estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OH u O-alquilo (C_1-C_4);
- 30 R12 y R13 son, de forma independiente entre sí, H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8),

- cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquilenos (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, 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;
- 5 o R12 y R13 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta 2 heteroátomos adicionales del grupo N, O ó 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, de forma independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), alquilenos (C₂-C₆), alquinilos (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquilenos (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, 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;
- 15 R16 y R17 son, de forma independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), alquilenos (C₂-C₆), alquinilos (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquilenos (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, 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;
- 20 o R16 y R17 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta 2 heteroátomos adicionales del grupo N, O ó S y en donde el anillo heterocíclico puede estar
- 25
- 30
- 35

sustituido, hasta cuatro veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, alquilo (C_1-C_4) o $N(R_{14})(R_{15})$; y sus sales fisiológicamente toleradas.

Se prefieren compuestos de la fórmula I en la que uno o más radicales tienen los siguientes significados:

- R7, R8, R9 y R10 son, de forma independiente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO_2 , CN, alquilo (C_1-C_6) u O-alquilo (C_1-C_6);
- 10 R1 y R2 son H;
R3 es H, F, Cl, Br, NO_2 , CN, O-R11, O-fenilo, S-R11, COOR11, $N(R_{12})(R_{13})$, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o cicloalquil (C_3-C_7)-alqueno (C_1-C_4),
15 en donde alquilo, cicloalquilo y alquino pueden estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o $N(R_{16})(R_{17})$;
- R4 es H, F, Cl, Br, NO_2 , CN, O-R11, O-fenilo, S-R11, COOR11, $N(R_{12})(R_{13})$, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o cicloalquil (C_3-C_7)-alqueno (C_1-C_4),
20 en donde alquilo, cicloalquilo y alquino pueden estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o $N(R_{16})(R_{17})$;
- 25 R5 es H, F, Cl, Br, NO_2 , CN, O-R11, O-fenilo, S-R11, COOR11, $N(R_{12})(R_{13})$, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o cicloalquil (C_3-C_7)-alqueno (C_1-C_4),
30 en donde alquilo, cicloalquilo y alquino pueden estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o $N(R_{16})(R_{17})$;
- R6 es H, F, Cl, Br, NO_2 , CN, O-R11, O-fenilo, S-R11, COOR11, $N(R_{12})(R_{13})$, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o cicloalquil (C_3-C_7)-alqueno (C_1-C_4),
35 en donde alquilo, cicloalquilo y alquino pue-

- den estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- R11 es H, alquilo (C₁-C₈), alquilen (C₁-C₈)-O-alquilo (C₁-C₈) o alquil (C₁-C₈)-OH, en donde alquilo puede estar sustituido, una o más veces, con F;
- 5 R12 y R13 son, de forma independiente entre sí, H o alquilo (C₁-C₈);
- R14 y R15 son, de forma independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₈), alquínido (C₂-C₈),
- 10 cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilen (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquenido (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆),
- 15 O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;
- R16 y R17 son, de forma independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₈), alquínido (C₂-C₈),
- 20 cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilen (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquenido (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆),
- 25 O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;
- o R16 y R17 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta 2 heteroátomos adicionales del grupo N, O ó S, y
- 30 en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta cuatro veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, alquilo (C₁-C₄) o N(R14)(R15);

y sus sales fisiológicamente toleradas.

35 Se prefieren de modo muy particular compuestos de la fórmula I en la que uno o más radicales tienen el siguiente significado:

R7, R8, R9 y R10 son, de forma independiente entre sí, H, F, Cl o CH₃;

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

R3 es F, Cl, CF₃, O-R11 u O-fenilo;

5 R11 es H, alquilo (C₁-C₈), alquilen (C₁-C₈)-O-alquilo (C₁-C₈) o alquil (C₁-C₈)-OH;

y sus sales fisiológicamente toleradas.

Si los radicales o sustituyentes pueden presentarse más de una vez en los compuestos de la fórmula I, tal como
10 -O-R11, pueden tener, todos ellos, independientemente entre sí, los significados indicados y ser idénticos o diferentes.

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

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 mayor solubilidad en agua, en comparación
20 con los compuestos de partida o compuestos basales, las sales farmacéuticamente toleradas son especialmente adecuadas para las aplicaciones en medicina. Estas sales deben poseer un anión o catión farmacéuticamente tolerable. Sales de adición de ácidos adecuadas y farmacéuticamente toleradas
25 de los compuestos según la invención son sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico y ácido sulfúrico, y también de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido benceno-sulfónico, ácido benzoico,
30 ácido cítrico, ácido etano-sulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido málico, ácido metano-sulfónico, ácido succínico, ácido p-tolueno-sulfónico y ácido tartárico. Sales básicas adecuadas y farmacéuticamente toleradas son sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y sales de potasio), sales de metales alcalino-térreos (tales como sales

de magnesio y sales de calcio), trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propano-diol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.

5 Las sales que contienen un anión que no es tolerado farmacéuticamente, tal como trifluoroacetato, pertenecen también al alcance de la invención como intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente toleradas y/o para utilizar en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo in vitro.

10 La expresión "derivado fisiológicamente funcional" que se usa en este documento indica cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto según la invención de la fórmula I, por ejemplo un éster que es capaz, cuando se administra a un mamífero tal como el ser humano, de formar
15 (directa o indirectamente) un compuesto de la fórmula I o un metabolito activo del mismo.

Los derivados fisiológicamente funcionales incluyen también profármacos de los compuestos según la invención, tal como se describe, por ejemplo, en H. Okada et al.,
20 Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Estos profármacos se pueden metabolizar in vivo para dar un compuesto según la invención. Estos profármacos pueden ser activos o no en sí mismos.

Los compuestos según la invención pueden estar presentes también en diferentes formas polimórficas, por ejemplo
25 como formas amorfas o polimórficas cristalinas. Todas las formas polimórficas de los compuestos según la invención pertenecen al alcance de la invención y constituyen otro aspecto de la invención.

30 En la descripción siguiente, todas las referencias a "compuesto(s) según la fórmula I" se refieren a compuesto(s) de la fórmula I según se ha descrito anteriormente, y a sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales, tal como se describen en este documento.

35 El o los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar también en combinación con otros compuestos activos.

La cantidad de un compuesto según la Fórmula I, necesaria para alcanzar el efecto biológico deseado, depende de una serie de factores, por ejemplo el compuesto específico seleccionado, el uso previsto, la naturaleza de la administración y el estado clínico del paciente. En general, la dosis diaria se encuentra en el intervalo de 0,3 mg hasta 100 mg (típicamente desde 3 mg hasta 50 mg) por día y kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa, por ejemplo, puede encontrarse en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, dosis que se puede administrar convenientemente como una infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y minuto. Las soluciones de infusión que resultan adecuadas para estos propósitos pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng hasta 10 mg, por mililitro. Las dosis individuales pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del compuesto activo. De esta forma, las ampollas para inyecciones pueden contener, por ejemplo, de 1 mg hasta 100 mg, y las formulaciones de dosis individuales para administrar por vía oral, tales como comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. Mientras que, para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas, los compuestos según la fórmula I se pueden utilizar en sí mismos como compuestos, preferentemente están presentes, junto con un excipiente tolerado, en forma de una composición farmacéutica. El excipiente debe ser, lógicamente, tolerado en el sentido de que sea compatible con los otros componentes de la composición y que no sea perjudicial para la salud del paciente. El excipiente puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y se formula preferentemente junto con el compuesto como dosis individual, por ejemplo como comprimido, que puede contener de 0,05% hasta 95% en peso del compuesto activo. Pueden estar presentes también otras sustancias farmacéuticamente activas, incluidos otros compuestos según la fórmula I. Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden preparar usando uno de los métodos farmacéuticos conocidos que consisten, esencialmente,

en mezclar los componentes con excipientes farmacológicamente tolerados y/o sustancias coadyuvantes.

Composiciones farmacéuticas según la invención son las que son adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aun cuando el modo de administración más adecuado depende, en cada caso individual, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar y de la naturaleza del compuesto según la fórmula I que se emplea en cada caso. También pertenecen al alcance de la invención las formulaciones recubiertas y las formulaciones recubiertas de liberación retardada. Se prefieren las formulaciones que son resistentes a los ácidos y a los jugos gástricos. Recubrimientos adecuados, resistentes a los jugos gástricos, incluyen acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Los compuestos farmacéuticos adecuados para la administración oral pueden estar presentes en unidades separadas tales como cápsulas, sobres, comprimidos para chupar o comprimidos que, en cada caso, contienen una cantidad definida del compuesto según la fórmula I; como polvos o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Como ya se ha mencionado, estas composiciones se pueden preparar utilizando cualquier método farmacéutico adecuado que comprenda una etapa en la que el compuesto activo y el excipiente (que puede estar formado por uno o más componentes adicionales) se ponen en contacto. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme y homogéneamente el compuesto activo con un excipiente líquido y/o sólido finamente dividido, tras lo cual el producto se moldea, si es preciso. Así, por ejemplo, se puede preparar un comprimido comprimiendo o moldeando un polvo o granulado del compuesto, cuando sea apropiado, junto con uno o más componentes adicionales. Los comprimidos prensados se pue-

den preparar comprimiendo el compuesto en forma fluida libre, tal como un polvo o granulado y, cuando sea apropiado, mezclándolo con un agente aglutinante, lubricante, un diluyente inerte y/o (varios) agentes tensioactivos/dispersantes en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando el compuesto pulverulento, que se humedece con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración bucal (sublingual) incluyen comprimidos para chupar, que contienen un compuesto según la fórmula I, junto con un saborizante, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas, que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen, preferentemente, preparaciones acuosas estériles de un compuesto según la fórmula I que son, preferentemente, isotónicos con la sangre del receptor previsto. Estas preparaciones se administran preferentemente por vía intravenosa, aun cuando la administración se puede llevar también a cabo como inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones se pueden elaborar preferentemente mezclando el compuesto con agua y haciendo la solución resultante estéril e isotónica con la sangre. En general, las composiciones inyectables según la invención comprenden de 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal se presentan, preferentemente, como supositorios de dosis individuales. Se pueden preparar mezclando un compuesto según la fórmula I con uno o más excipientes sólidos, por ejemplo, manteca de cacao, y moldeando la mezcla resultante.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico sobre la piel se presentan, preferentemente, como ungüento, crema, pasta, loción, vaporizador, aerosol o aceite. Los

excipientes que se pueden utilizar son vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El compuesto activo está presente, por lo general, en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo de 0,5 a 2%.

También es posible la aplicación transdérmica. Composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos se pueden presentar como emplastos individuales que son adecuados para un contacto íntimo prolongado con la epidermis del paciente. Estos emplastos contienen, convenientemente, el compuesto activo en una solución acuosa que, cuando es apropiado, se tampona, disuelve y/o dispersa en un adhesivo o dispersa en un polímero. Una concentración adecuada del compuesto activo es de aproximadamente 1% a 35%, preferentemente de aproximadamente 3% a 15%. Como posibilidad particular, el compuesto activo se puede liberar por medio de electro-transporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

A continuación, se enumeran compuestos activos adicionales adecuados para usar en preparaciones de combinación:

Todos los antidiabéticos relacionados en la Roten Liste [Red List = Vademécum alemán] 2001, capítulo 12. Se les puede combinar con los compuestos según la invención de la fórmula I, en especial para mejorar el efecto de forma sinérgica. La combinación de compuestos activos se puede administrar ya sea aplicando los compuestos activos por separado al paciente o en forma de preparaciones de combinación, en las que están presentes varios compuestos activos en una preparación farmacéutica. La mayor parte de los compuestos activos que se enumeran más adelante se describen en el *USP Dictionary of USAN and International Drug Names*, Farmacopea de los EE.UU., Rockville 2001.

Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina tales como Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964, insulinas de acción rápida (véase el documento US 6.221.633), derivados de GLP-1 tales como los descritos en

el documento W098/08871, de Novo Nordisk A/S, y compuestos activos hipoglucemiantes que son eficaces por vía oral.

Los compuestos activos hipoglucemiantes que son eficaces por vía oral incluyen, preferentemente, sulfonil-ureas, biguanidinas, meglitinidas, oxadiazolidinodionas, tiazolidinodionas, inhibidores de la glucosidasa, antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1, productos que abren los canales de calcio tales como los descritos por Novo Nordisk A/S en los documentos W097/26265 y W099/03861, sensibilizadores de la insulina, inhibidores de enzimas hepáticas que intervienen en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos tales como compuestos activos anti-hiperlipidémicos y compuestos activos anti-lipidémicos, que alteran el metabolismo de las grasas, compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas de PPAR y PXR, y compuestos activos que actúan sobre los canales de potasio, dependientes del ATP, de las células beta.

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

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de 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, 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.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma tal como GW 1536, AVE 8042, AVE

8134 o AVE 0847, o como se describe en los documentos PCT/US 11833, PCT/US 11490 o DE10142734.4.

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.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de MTP tal como implitapide, 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 de ácidos biliares (véase, por ejemplo, el documento US 6.245.744 o US 6.221.897), tal como HMR 1741.

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 adsorbente polímero de ácidos biliares tal como colestiramina o co-lesevelam.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inductor de receptores de LDL (véase el documento US 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.

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 la lipoproteína-lipasa tal como NO-1886.

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

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

5 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína (a) tal como Cl-1027 o ácido nicotínico.

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

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

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

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

20 En todavía otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una meglitinida tal como repaglinida.

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

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

35 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un compuesto activo que actúa sobre los canales de potasio, dependientes del ATP, de las células beta tal como tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

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

En otra realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con moduladores de CART (véase
10 "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), antagonistas de NPY, (por ejemplo hidrocloreuro de la {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)-
15 metil]ciclohexilmetil}amida del ácido naftalen-1-sulfónico; (CGP 71683A)), agonistas de MC4 (por ejemplo, [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-tetrahidronaftalen-2-carboxílico; (documento WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por ejemplo, 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea]; hidrocloreuros (SB-334867-A)), agonistas de H3 (sal del ácido oxálico de la 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona (documento WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF
25 (por ejemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por ejemplo, urocortina), agonistas de urocortina, agonistas $\beta 3$ (por ejemplo, 1-(4-cloro-3-metanosulfonil-metilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-
30 iloxi)etilamino]etanol; hidrocloreuro (documento WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de los melanocitos), agonistas de CCK-A (por ejemplo, sal del ácido trifluoroacético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-il-carbamoyl]-
35 5,7-dimetilindol-1-il}-acético (documento WO 99/15525)); inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo,

dexfenfluraminas), compuestos de serotonina y compuestos noradrenérgicos mixtos (por ejemplo, documento WO 00/71549), agonistas de 5HT, por ejemplo sal del ácido oxálico de 1-(3-etilbenzofuran-7-il)-piperazina (documento WO 01/09111), agonistas de bembesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento (por ejemplo, hormona del crecimiento humana), compuestos que liberan hormona del crecimiento (6-benciloxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo) (documento WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0.462.884) que desacoplan los 2- ó 3-moduladores de proteínas, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.: Leinung, Matthew C.: Rozhavs-kaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, dorexina), inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo, documento WO 00/40569), moduladores de PPAR (por ejemplo, documento WO 00/78312), moduladores de RXR o agonistas de TR β .

En una realización de la invención, el compuesto activo adicional es leptina; véase, por ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier, Gómez-Ambrosi, Javier; Frühbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

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

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

En todavía otra realización, el compuesto activo adicional es sibutramina.

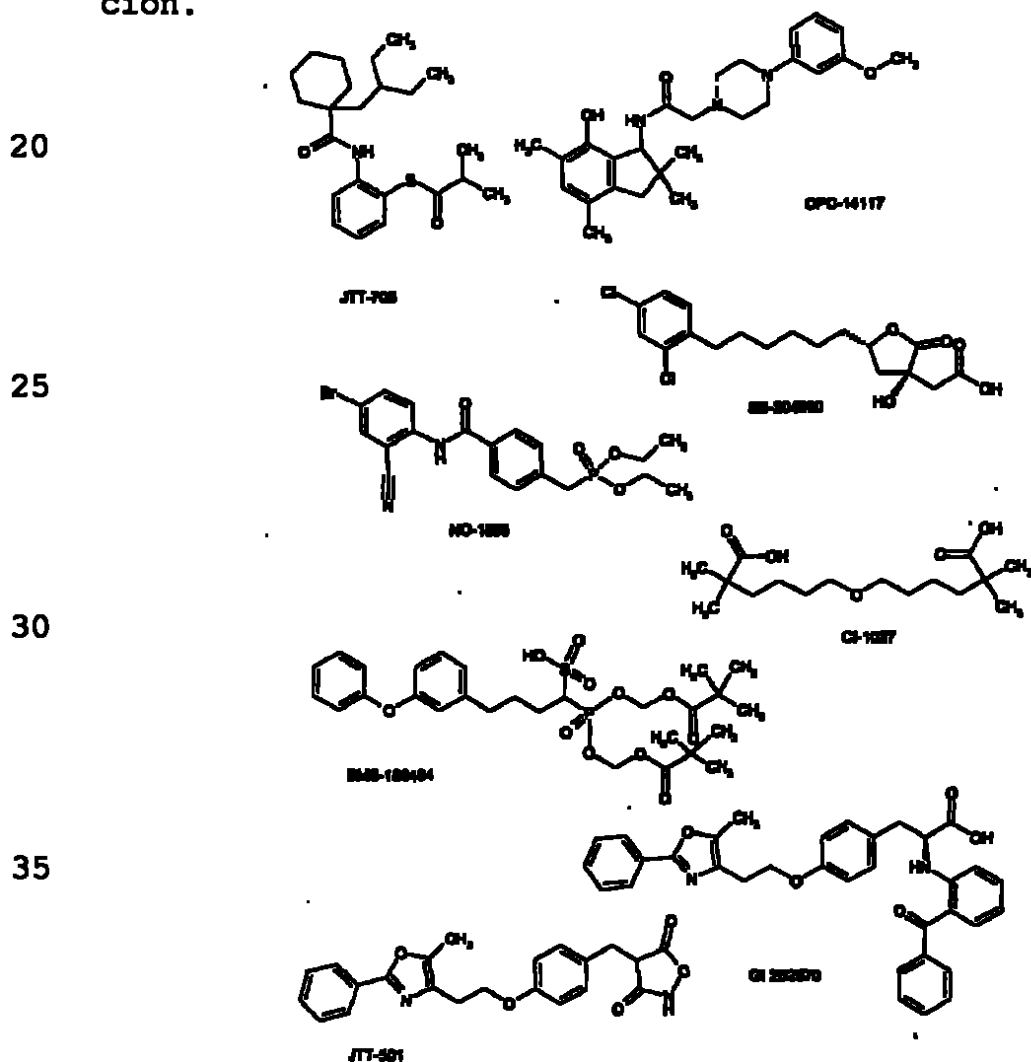
En una realización, el compuesto activo adicional es orlistat.

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 fibra, preferentemente fi-

bras insolubles (véase, por ejemplo, Carob/Caromax® (Zunft HJ; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6), Caromax es un producto que contiene carob de Nutri-
5 nova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Meno)). La combinación con Caromax® se puede llevar a cabo en una preparación, o administrando compuestos de la fórmula I y Caromax® por separado. En este contexto, Caromax® se puede administrar también
10 en forma de alimentos tales como productos de panadería o barras de muesli.

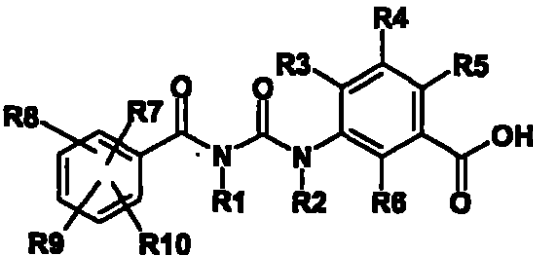
Se entenderá que cada combinación adecuada de los compuestos según la invención con uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y, si se desea, con una o más
15 sustancias farmacológicamente activas, se considera incluida dentro del alcance de protección de la presente invención.



Los ejemplos que se presentan a continuación sirven para explicar la invención sin limitarla.

Tabla 1: Compuestos de la fórmula I

5



Ej.	R7,R8,R9,R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Sal	MB*
1	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Conf.
2	2-Cl, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Conf.
3	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OH	H	H	H	-	Conf.
4	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	F	H	H	H	-	Conf.
5	2-CH ₃ , H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	Conf.
6	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	Conf.
7	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	TRIS	Conf.
8	2-CH ₃ , H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Conf.
9	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Conf.
10	3-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Conf.

10

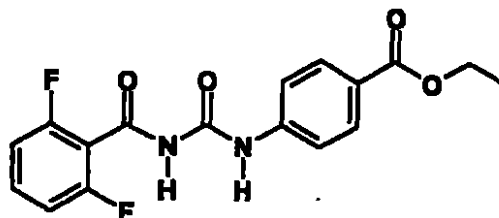
Ej	R7,R8,R9,R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Sal	MS*
11	2-Cl, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	Conf.
12	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	Conf.
13	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₂ -CH ₃	H	H	H	-	Conf.
14	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Conf.
15	2-F, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	Conf.
16	2-F, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Conf.
17	2-F, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	Conf.
18	2-F, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	Conf.
19	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	-	Conf.
20	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	-	Conf.
21	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	-	Conf.
22	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	-	Conf.
23	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	O-fenilo	H	H	H	-	Conf.
24	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	O-fenilo	H	H	H	TRIS	Conf.
25	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	CF ₃	H	H	H	-	Conf.
26	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	CF ₃	H	H	H	-	Conf.

*La información "MS Conf." se entiende que significa que se midió el espectro de masa o HPLC/MS y se detectó en este
5 espectro el pico molar (masa molar + H⁺).

El Ejemplo 5 del documento EP 0.193.249 se sintetizó como Ejemplo comparativo A.

El Ejemplo A tiene la estructura:

5



10 Los compuestos de la fórmula I se caracterizan por efectos ventajosos sobre el metabolismo de la glucosa; en particular, disminuyen el nivel de glucemia y son adecuados para tratar la diabetes tipo 2. Por lo tanto, los compuestos se pueden utilizar por sí mismos o en combinación con
15 otros compuestos activos hipoglucemiantes (antidiabéticos).

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula I son adecuados para tratar los perjuicios tardíos de la diabetes, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía e infarto cardíaco, infarto de miocardio, enfermedades de oclusión arterial periférica, trombosis, arteriosclerosis, síndrome X, obesidad, inflamaciones, enfermedades inmunológicas tales como SIDA, asma, osteoporosis, cáncer, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y enfermedades infecciosas.

25 La actividad de los compuestos se examinó de la forma siguiente:

Ensayo de actividad sobre glucógeno-fosforilasa a

El efecto de los compuestos sobre la actividad de la forma activa de la glucógeno-fosforilasa (GPa) se midió en
30 dirección inversa, controlando la síntesis de glucógeno a partir de glucosa-1-fosfato por medio de la determinación de la liberación de fosfato inorgánico. Todas las reacciones se llevaron a cabo como determinaciones por duplicado
35 en placas de microtitulación de 96 pocillos (Half Area Plates, Costar N° 3696), debiéndose el cambio de absorción a la formación del producto de reacción que se mide, a la

longitud de onda especificada más adelante, en un Lector Elisa Multiscan Ascent (Lab Systems, Finlandia). Con el fin de medir la actividad enzimática de GPa en la dirección inversa, se midió la conversión de glucosa-1-fosfato en glucógeno y fosfato inorgánico de acuerdo con el método general de Engers et al. (Engers HD, Shechosky S., Madsen NB, Can J Biochem 1970, Jul;48(7): 746-754), pero con las siguientes modificaciones: Se diluyó con tampón T (Hepes 50 mM, pH 7,0, KCl 100 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl₂·6H₂O 2,5 mM) glucógeno-fosforilasa a humana (que contenía, 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 ditiotreitól 1 mM) y adición de 5 mg de glucógeno/ml, a una concentración de 10 µg de proteína/ml.

Las sustancias de ensayo se prepararon como solución 10 mM en DMSO y se disolvieron hasta 50 mM con solución tampón T. Se añadieron a 10 ml de la solución 10 µl de glucosa 37,5 mM, disuelta en solución tampón T y 5 mg/ml de glucógeno, así como también 10 µl de una solución de glucógeno-fosforilasa a humana (10 µg de proteína/ml) y 20 µl de glucosa-1-fosfato, 2,5 mM. Se determinó el valor basal de la actividad de la glucógeno-fosforilasa a en ausencia de sustancia de ensayo añadiendo 10 µl de solución tampón T (0,1% de DMSO). La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 40 minutos, y se midió el fosfato inorgánico liberado utilizando el método general de Drueckes et al. (Drueckes P., Schinzel R., Palm D., Anal Biochem 1955 Sept. 1; 230(10): 173-177), pero con las siguientes modificaciones: Se agregan 50 µl de una solución de detención de molibdato de amonio 7,3 mM, acetato de cinc 10,9 mM, ácido ascórbico al 3,6%, SDS al 0,9% a 50 µl de la mezcla enzimática. Después de 60 minutos de incubación a 45°C, se midió la absorción a 820 nm. Para determinar la absorción de fondo, la solución de detención se añadió inmediatamente después de la adición de la solución de glucosa-1-fosfato en un ensayo separado. Este ensayo se llevó a cabo utilizando una con-

centración de 10 μ M de la sustancia de ensayo con el fin de determinar la inhibición respectiva de la glucógeno-fosforilasa a por la sustancia de ensayo in vitro.

5 Tabla 2: Actividad biológica

Ej.	% de inhibición a 10 μ M	Ej.	% de inhibición a 10 μ M
1	95	14	57
2	75	15	61
3	74	16	48
4	75	17	52
5	46	18	69
6	57	19	90
7	54	20	62
8	77	21	64
9	81	22	72
10	41	23	55
11	49	24	65
12	83	25	49
13	86	26	44

El Ejemplo Comparativo A exhibe una inhibición de 3% a 10 μ M.

10

Por la tabla se puede observar que los compuestos de la fórmula I inhiben la actividad de la glucógeno-fosforilasa a y son, por lo tanto, muy adecuados para disminuir el nivel de glucemia. En particular, los compuestos de la fórmula I muestran un efecto que es 14 a 32 veces más alto que el del ejemplo comparativo A.

15

A continuación, se describe de forma detallada la preparación de un ejemplo:

Los siguientes compuestos de la fórmula I se obtuvieron de manera análoga:

20

Sección experimental:

5

Ejemplo 1:

a) Isocianato de 2,4-diclorobenzóilo

Se disolvió 2,4-diclorobenzamida en diclorometano, tras lo cual se agregaron 1,5 eq. de cloruro de oxalilo y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a alto vacío y se hizo reaccionar en la etapa b sin posterior purificación.

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

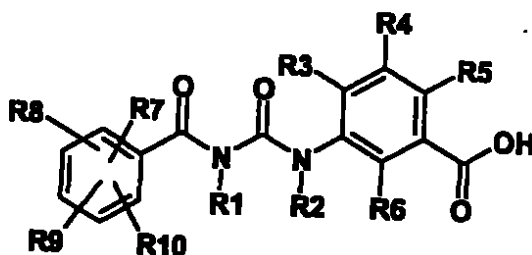
Se hicieron reaccionar 20 g (120 mmol) de ácido 3-amino-4-metoxibenzoico con 36 g (168 mmol) de isocianato de 2,4-diclorobenzóilo de la etapa a en 400 ml de acetonitrilo a reflujo durante 2 horas. Después de que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, se filtra con succión el precipitado, se lava dos veces con, en cada caso, 20 ml de acetonitrilo, se aspiró en seco y se secó a alto vacío. Se obtienen 44 g (96%) del producto deseado.
P.f.: 290°C.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I

5



10 en la que

R7, R8, R9 y R10 son, de forma independiente entre sí, 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 veces, con F, Cl o Br;

R1 y R2 son, de forma independiente entre sí, 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), alquilen (C₁-C₆)-COOH o alquilen (C₁-C₆)-COO-alquilo (C₁-C₆);

25 R3 es H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-fenilo, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)-alquilen (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo y alquinilo pueden estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);

30 R4 es H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-fenilo, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)-alquilen (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo y alquinilo pue-

- den estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- 5 R5 es H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-fenilo, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo y alquino pueden estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- 10 R6 es H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-fenilo, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo y alquino pueden estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- 15 R11 es H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) o alquino (C₂-C₆), en donde alquilo, alqueno y alquino pueden estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OH u O-alquilo (C₁-C₄);
- 20 R12 y R13 son, de forma independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (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-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;
- 25 o R12 y R13 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta 2 heteroátomos adicionales del grupo N, O ó 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 35

- 5 R14 y R15 son, de forma independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquileno (C₁-C₄), COO-alquilo (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, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;
- 10 R16 y R17 son, de forma independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquileno (C₁-C₄), COO-alquilo (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, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;
- 15 o R16 y R17 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta 2 heteroátomos adicionales del grupo N, O ó 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);
- 20 y sus sales fisiológicamente toleradas.
- 25

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

- 30 R7, R8, R9 y R10 son, de forma independiente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆) u O-alquilo (C₁-C₆);
- R1 y R2 son H;
- R3 es H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-fenilo, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)-alquileno (C₁-C₄),
- 35

- en donde alquilo, cicloalquilo y alquinilo pueden estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- 5 R4 es H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-fenilo, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo y alquinilo pueden estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- 10 R5 es H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-fenilo, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo y alquinilo pueden estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- 15 R6 es H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-fenilo, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo y alquinilo pueden estar sustituidos, una o más veces, con F, Cl, Br, OR11, COOR11 o N(R16)(R17);
- 20 R11 es H, alquilo (C₁-C₈), alquilen (C₁-C₈)-O-alquilo (C₁-C₈) o alquil (C₁-C₈)-OH, en donde alquilo puede estar sustituido, una o más veces, con F;
- R12 y R13 son, de forma independiente entre sí, H o alquilo (C₁-C₈);
- 30 R14 y R15 son, de forma independiente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde
- 35 el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆),

- O-alkilo (C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , $COOH$, COO -alkilo (C_1-C_6) o $CONH_2$;
- 5 R16 y R17 son, de forma independiente entre sí, H, alkilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), cicloalkilo (C_3-C_7), cicloalkil (C_3-C_7)-alqueno (C_1-C_4), COO -alkilo (C_1-C_4), COO -alqueno (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, alkilo (C_1-C_6),
- 10 O-alkilo (C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , $COOH$, COO -alkilo (C_1-C_6) o $CONH_2$;
- o R16 y R17 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta 2
- 15 heteroátomos adicionales del grupo N, O ó S y en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta cuatro veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, alkilo (C_1-C_4) o N(R14)(R15);
- y sus sales fisiológicamente toleradas.
- 20
3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en el que
- R7, R8, R9 y R10 son, de forma independiente entre sí, H,
- 25 F, Cl o CH_3 ;
- R1, R2, R4, R5 y R6 son H;
- R3 es F, Cl, CF_3 , O-R11 u O-fenilo;
- R11 es H, alkilo (C_1-C_8), alqueno (C_1-C_8)-alkilo (C_1-C_8) o alkil (C_1-C_8)-OH;
- 30 y sus sales fisiológicamente toleradas.
4. Un preparado farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos de una o más de las reivindicaciones 1 a 3.
- 35 5. Un preparado farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos de una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y uno o más compuestos activos hipoglucemiantes.

6. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 para producir un medicamento para tratar la diabetes tipo 2.

5

7. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 para producir un medicamento para reducir la glucemia.

10 8. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con al menos otro compuesto activo hipoglucemiante, para producir un medicamento para tratar la diabetes tipo 2.

15 9. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con al menos otro compuesto activo hipoglucemiante, para producir un medicamento para reducir la glucemia.

20 10. Procedimiento para producir un preparado farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, que consiste en mezclar el compuesto activo con un excipiente farmacéuticamente adecuado y dar a esta mezcla una forma que sea apropiada para
25 la administración.

Resumen

Derivados de acil-3-carboxifenilurea, procedimientos para prepararlos y su uso

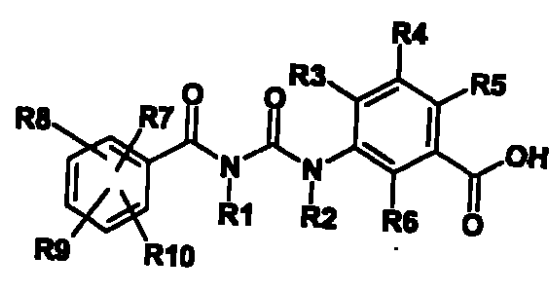
5

La invención se refiere a derivados de acil-3-carboxifenilurea y a sus sales fisiológicamente toleradas y derivados fisiológicamente funcionales.

10

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I

15



20

en la que 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.

PCT

ANTRAG

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

PCT/EP 03 / 03 254

Internationales Aktenzeichen

(28.03.03)

28 MAR 2003

Internationales Anmeldedatum

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) 2002/0020

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG Acy-3-carboxyphenyl-hamstoffderivate, 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 anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) Aventis Pharma Deutschland GmbH Brüningstraße 50 65929 Frankfurt Deutschland	
Telefonnr.: (069) 305-12104	
Telefaxnr.: (069) 357175	
Fernschreiber.:	
Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☒ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) DEFOSSA, Elisabeth Scheldgraben 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.)	
Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.	
Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT	
Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Aventis Pharma Deutschland GmbH Patent- und Lizenzabteilung Industriepark Höchst, Geb. K 801 65926 Frankfurt Deutschland	
Telefonnr.: (069) 305-12104	
Telefaxnr.: (069) 357175	
Fernschreiber.:	
Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:	
☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.	

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER <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> 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: <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> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Staatsangehörigkeit (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <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> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Staatsangehörigkeit (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <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> 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 Fortsetzungsbblatt 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 Walberstück 5
65520 Bad Camberg
Deutschland

Diese Person ist:

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

Registrierungsnummer 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.)

WENDT, Karl-Ulrich
Wolfgangstr. 21
60433 Frankfurt
Deutschland

Deutschland

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

Registrierungsnummer 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.)

VON ROEDERN, Erich
Lindenstraße 40
65795 Hattersheim
Deutschland

Diese Person ist:

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

Registrierungsnummer 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.)

ENHSEN, Alfons
Birkenweg 4
64572 Büttelborn
Deutschland

Diese Person ist:

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

Registrierungsnummer des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

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

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

Regionales Patent

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

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

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

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

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

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

Feld Nr. VI PRIORITY CLAIM

Die Priority of the following prior art (s) is hereby claimed:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldesamt
Item(1) 11. April 2002 (11.04.2002)	10215908.4	DE		
Item(2)				
Item(3)				
Item(4)				
Item(5)				

☐ Weitere Priorityansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldesamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldesamt ist):

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

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

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RESEARCH AUTHORITY

Wahl der internationalen Research Authority (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Research Authorities für die Ausführung der internationalen Researchzuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Research; Bezugnahme auf diese frühere Research (falls eine frühere Research bei der internationalen Researchbehörde 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 Priority 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	:

Form PCT/RO/101 (Blatt 3) (Juli 2002; Nachdruck Januar 2003)

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

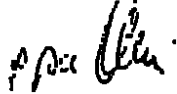
Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)	Anzahl
(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:		
Antrag (inklusive Erklärungsblätter):	: 6	:
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil):	: 24	:
Ansprüche:	: 6	:
Zusammenfassung:	: 1	:
Zeichnungen:	:	:
Tellanzahl:	: 37	:
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)(ii))		
(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):		
	1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung	:
	2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht	:
	3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:
	4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (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):	:
	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:	deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH



Dr. Wein



Dr. Rupp

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

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2002/0020	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP03/03254	International filing date (day/month/year) 28 March 2003 (28.03.03)	Priority date (day/month/year) 11 April 2002 (11.04.02)
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 <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application	

Date of submission of the demand 29 October 2003 (29.10.03)	Date of completion of this report 26 November 2003 (26.11.2003)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. PCT/EP03/03254

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 the claims meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. it appears to be novel and to involve an inventive step.

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

Referencia de archivo del solicitante o agente

2002/0020

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

Solicitud internacional No. PCT/EP03/03254

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 26 Noviembre 2003 (26.11.2003)

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/EP03/03254

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/409PE1 (EPO-Marzo 2002) P20755

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 10 July 2003 (10.07.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2002/0020	
International application No. PCT/EP03/03254	International filing date (day/month/year) 28 March 2003 (28.03.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 11 April 2002 (11.04.02)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column; denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
11 April 2002 (11.04.02)	102 15 908.4	DE	06 June 2003 (06.06.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.88.70	Authorized officer M-Chr. GUILLEMOT (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 9838
--	---

73

73

73
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04100945 00000000
Fecha (AMB) 2004-10-08 16:47 54
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios. 72

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

Firma Responsable



Fecha

(72) (74)
74

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

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

Oficio N° 10067

ASUNTO:

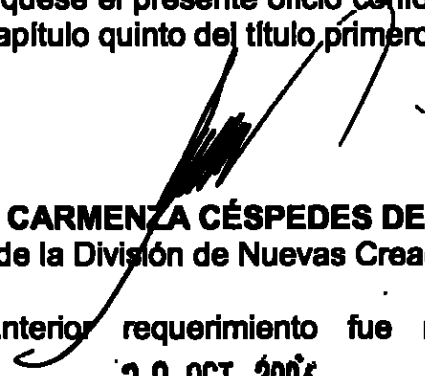
Radicación N°	04-100945
Solicitud internacional	PCT/EP03/03254
Fecha inicio fase nacional	11/11/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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,
29 OCT. 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