



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

05-863

54 TITULO

Benzodureas heterocíclicamente sustituidas,
método para su producción y su uso como
medicamento

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C 07D 211/62

71 SOLICITANTE

Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO

Frankfurt, Alemania

74 APODERADO

Gustavo Hollmann Prestepo

22 BOGOTA, D C ,

6 de enero de 2005

202019

(FORMA P 10)

EXT

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

SOLICITANTE
(71)

Nombre **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**
Dirección **Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt, Alemania**
Nacionalidad o Domicilio **Frankfurt, Alemania**
Lugar de Constitución **Alemania**

Teléfono _____ Fax _____
E-mail _____

IDENTIFICACION

CC ☐ NIT ☐
CE ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**
Dirección **Cra 11ª No 94-76 - Of 308**

Teléfono **6161948** Fax **6163976**
E-mail _____

IDENTIFICACION

CC ☒ NIT ☐
CE ☐ Otro ☒
Cual _____

Número **2.878.023 TP 5903**

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre **SCHOENAFINGER Karl**
Dirección **Holunderweg 8,**
Nacionalidad o Domicilio **63755 Alzenau, Alemania**

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No PCT/EP2003/007078 Fecha Julio 3 de 2003
Publicación Internacional No NO 2004/007455 A1 Fecha Julio 3 de 2003
2004-01-22

⑥ Título (54) **BENZOILUREAS HETEROCICLICAMENTE SUSTITUIDAS, METODO PARA SU PRODUCCION Y SU USO COMO MEDICAMENTOS**

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 211/62

A61K31/17

PRIORIDAD	(33) Pais de Ongen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Alemania	Julio 12, 2002	102 31 627 9
	Alemania	Febrero 17, 2003	103 06 503 2
	Alemania	Mayo 6, 2003	103 20 326 5

⑨ Comprobante de pago No. 04 - 99,600

Fecha Diciembre 27, 2004

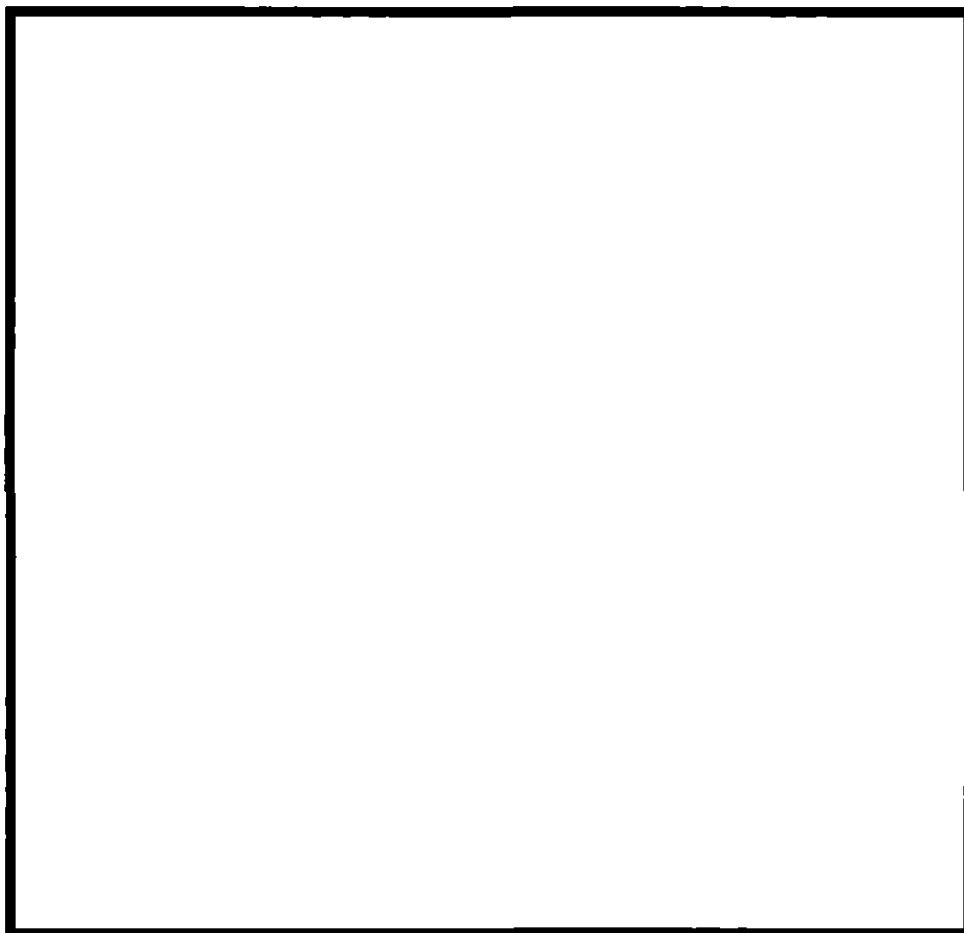
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página.

56689

ANEXOS

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

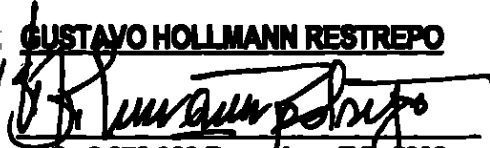
(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA. ✓


C.C. 2.878.023 Bogotá T.F. 5803

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>
DEFOSSA Elisabeth	Scheidgraben 10,	65510 Idstein, Alemania
KADEREIT Dieter	Johann Strauss-Strasse 18a,	65779 Kelkheim, Alemania
VON ROEDERN Erich	Lindenstrasse 40,	65795 Hattersheim, Alemania
KLABUNDE Thomas	Liederbacher Str 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	Wolfgangstr 21,	60433 Frankfurt, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 99,600
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 05000663 00000000 Folios 100
Fecha (IMP): 2005-01-06 15:41:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Remision: PARA INSTITUTO DE MEDIO AMBIENTE

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
PRIETO BUTIERREZ Y CARRIZO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33239372	27/12/2004	4,454,000 00

***** C O N C E P T O *****

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

SUN: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref 566


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

Company's
Domicile

domiciled in
D-65926 Frankfurt am Main
Germany

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, validity 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, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt am Main

On this 11th day of February 2000

(Dr Markus Jacobi)
- Prokurist -

Signature(s)
Firma(s)

Yo(nosotros)

Dr Marius Jacobi y
Dr Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(nombres) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

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

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente 1) Para recibir de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y marcas, así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar tramitar, solicitar obtener realizar ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas, acciones de caducidad y nulidad, acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desde demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a actividades de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes impuestos por la ley, renunciar o desistir a derechos concedidos, en el curso de concesión, recibir toda clase de documentos, y en general, para tomar todas las medidas que sean necesarias al cumplimiento de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades legales necesarias, y por este documento, declaro(amos) que lo(s) que me (nos) representa es(son) válido y bueno todo cuanto el (ellos) hiciera(n) en mi (nuestro) beneficio.

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

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

(Dr Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

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

Dr Markus Jacobi
Dr Hans-Jürgen Fischer

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

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power and that said company exists and is organized in
D-65926 Frankfurt am Main
Fed Rep of Germany
in accordance with the laws of

Fed Rep of Germany

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

Signed in
Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica que la(s) firma(s) 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

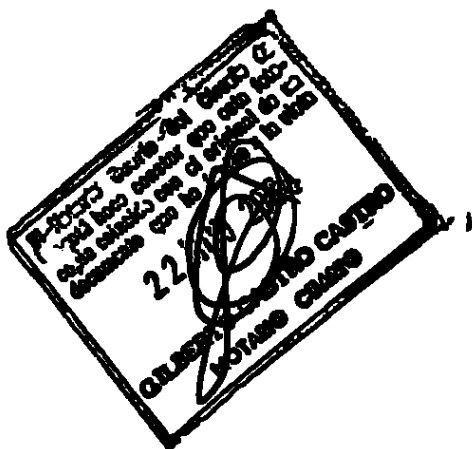
conforme a las leyes de

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
to the Commercial Register
which has been inspected
by the Notary Public today
as Prokurist is entitled
to jointly with an other
authorized person sign for
and represent in legally
binding manner the

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

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

und der zu 2 Genannte
aufgrund der vorliegenden
Handlungsvollmacht vom
2. Juni 1997 handlungsbevollmäch-
tigt und zugleich mit einem
anderen Zeichnungsberechtig-
ten der Firma zur Ver-
tretung dieser Firma
tigt ist.

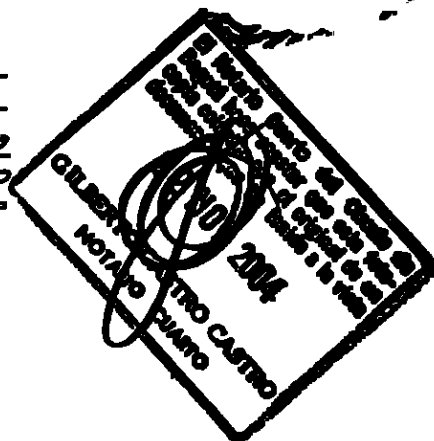
Frankfurt am Main, den 11 Februar 2000


Notary Public
N o t a r



Kostenberechnung
Geschäftswert DM 10 000,--
Gebühr §§ 141 32 45 KostO
Gebühr § 150 I KostO
16% Mehrwertsteuer

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




N o t a r

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

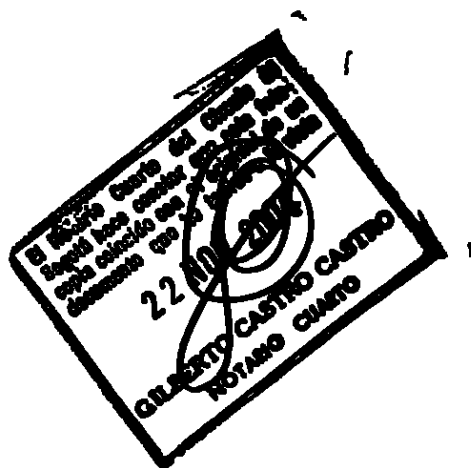
Frankfurt am Main den 17. 2. 03

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



[Signature]
Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

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

139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

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

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

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

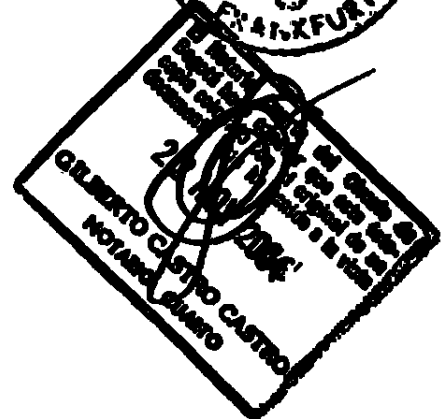
Frankfurt am Main Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados.
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

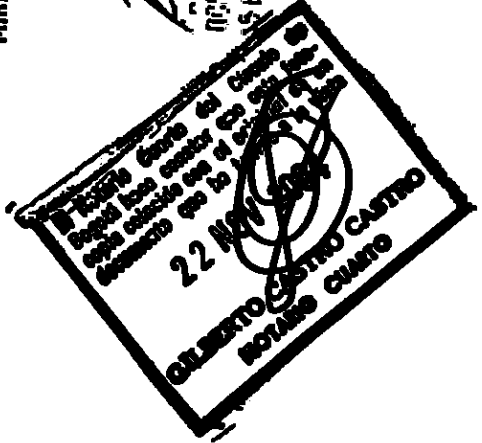
Ruiz
37357
Pedro Sosa
AFARE...

RECIBO DE... EL TEXTO

2000 MAR 21 APO 20

Bojawa

1... DE LEGALIZACIONES



8

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

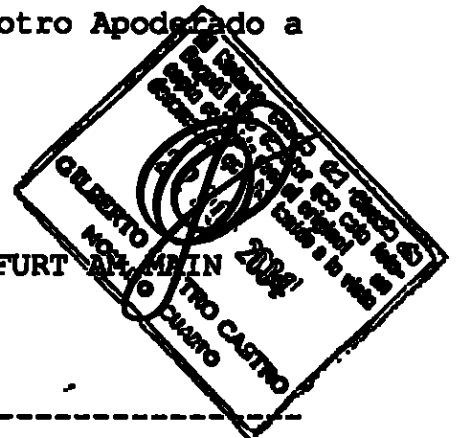
Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1 está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada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

(Firma y Sello Oficial)



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

Nota de gastos

Valor del negocio = DM 10 000,--

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

DR HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

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

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

Frankfurt am Main, 17 2 2000

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



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

Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2489 Minjusticia

MINI SYMOLIC RELATIONS

2009 MAR 23 AM 10:48

କ

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE ROSARIO C

**FINMA APARECE EM
DOCEMENTO D'STAFEMA
AS LANCIOES INDICADAS**

El folclore Caribe del Estado de
Sergipá tiene presentes sus rios, lago,
campo caudaloso que se prolonga en un
desfiladero que se prolonga a la vista

22 MAY 2004

QUINTO CASTRO
NOTARIO CRATO

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Januar 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/007455 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷ C07D 211/62,
249/08, 257/04, 271/10, 253/06, 231/26, 307/68, 235/18,
A61K 31/17, A61P 3/10

(21) Internationales Aktenzeichen PCT/EP2003/007078

(22) Internationales Anmeldedatum
3. Juli 2003 (03.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität
102 31 627 9 12. Juli 2002 (12.07.2002) DE
103 06 503 2 17. Februar 2003 (17.02.2003) DE
103 20 326 5 6. Mai 2003 (06.05.2003) DE

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

(72) Erfinder SCHOENAFINGER, Karl, Holunderweg
8, 63755 Alzenau (DE); DEPOSSA, Ellenbeth, Schei-
dgraben 10, 65510 Idstein (DE); KADEREIT, Dieter,
Johann Strauß-Strasse 18a, 65779 Kelheim (DE); VON
ROEDERN, Erich, Lindenstrasse 40, 65795 Hattersheim
(DE); LABUNDE, Thomas, Liederbacher Str. 1, 65929

Frankfurt (DE); BURGER, Hans-Joerg, 8 Lawndale Av-
enue, Morristown, NJ 07960 (US); HERLING, Andreas,
Am Walberstüick 5, 65520 Bad Camberg (DE); WENDT,
Karl-Ulrich, Wolfsgangstr. 21, 60433 Frankfurt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

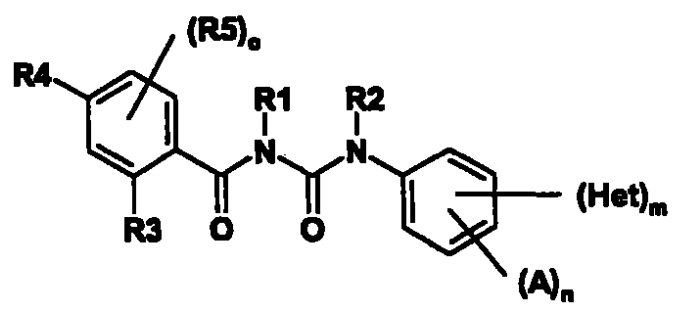
(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF,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

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
abzusehen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title HETEROCYCLICALLY SUBSTITUTED BENZOYLUREAS METHOD FOR THEIR PRODUCTION AND THEIR
USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: HETEROZYKLISCH SUBSTITUIERTE BENZOYLHARNSTOFFE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTEL-
LUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract. The invention relates to heterocyclically substituted benzoylureas, in addition to their physiologically compatible salts and physiologically functional derivatives. The invention relates in particular to compounds of formula (I), in which the groups are defined as cited in the description, in addition to their physiologically compatible salts and to a method for producing said compounds. The compounds are suitable e.g. for treating type 2 diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft heterozyklisch substituierte Benzoylharnstoffe sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. zur Behandlung des Typ 2 Diabetes.

WO 2004/007455 A1



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

Beschreibung

Heterozyklisch substituierte Benzoylhamstoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

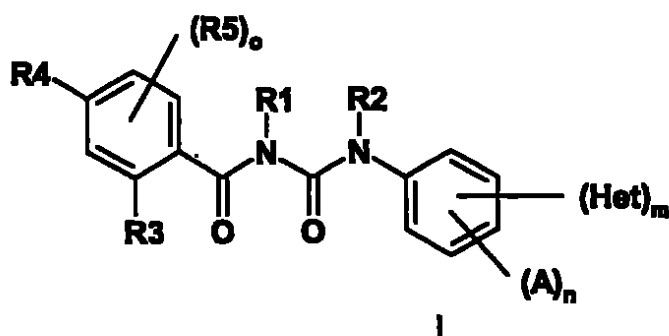
5

Die Erfindung betrifft heterozyklisch substituierte Benzoylhamstoffe sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate

Es sind bereits heterozyklisch substituierte Benzoylhamstoffe mit pestizider Wirkung
10 im Stand der Technik beschrieben (EP 0 242 322)

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen die eine therapeutisch verwertbare Blutzucker senkende Wirkung entfalten

15 Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



wonin bedeuten

20

R1 R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₄)-Alkyl oder 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

25

- R3, R4 unabhängig voneinander F Cl Br, OH, NO₂ CN, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können
- 5 R5 H F Cl, Br OH, NO₂ CN (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl CO-(C₁-C₈)-Alkyl (C₀-C₈)-Alkylen-COOH, (C₀-C₈)-Alkylen-COO-(C₁-C₈)-Alkyl SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl wobei Alkyl Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können,
- 10 A H F, Cl Br OH, NO₂ CN (C₁-C₈)-Alkyl CO-(C₁-C₈)-Alkyl (C₀-C₈)-Alkylen-COOH, (C₀-C₈)-Alkylen-COO-(C₁-C₈)-Alkyl SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl (C₂-C₈)-Alkenyl (C₂-C₈)-Alkynyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)_{1,2}-(C₁-C₈)-Alkyl-, NH-(C₁-C₈)-Alkyl N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂ COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₈)-Alkyl, CON-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, SO₂NH₂ SO₂NH-(C₁-C₈)-Alkyl SO₂N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂ oder NHCOR₆, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl Br COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl CONH₂ CONH-(C₁-C₈)-Alkyl CON-((C₁-C₈)-Alkyl)₂ oder OCO-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein können,
- 15
- 20 R6 H (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₂-C₈)-Alkenyl (C₂-C₈)-Alkynyl (C₁-C₈)-Alkylen-COO-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-CO-(C₁-C₈)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-COOH (C₁-C₈)-Alkylen-CONH₂ (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-aryl Heteroaryl (C₁-C₄)-Alkylen-heteroaryl oder CO-Heteroaryl, wobei Alkyl, Cycloalkyl Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F Cl Br, O-(C₁-C₄)-Alkyl) COO-(C₁-C₄-Alkyl) oder N-((C₁-C₄)-Alkyl)₂ und wobei Aryl und Heteroaryl mehrfach mit F, Cl, Br NO₂ CN, O-(C₁-C₄)-Alkyl), S-COO-(C₁-C₄-Alkyl), N-((C₁-C₄)-Alkyl)₂ oder (C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein können
- 25
- 30 n 0 1 2 oder 3
- m 1 2 3 4 oder 5

- o 0, 1, 2 oder 3
- Het heterozyklischer 4- bis 7-gliedriger Ring, der bis zu 4 Heteroatome N, O
 5 oder S als Ringglieder enthalten kann, wobei Pyrrol ausgenommen ist
 und wobei der heterozyklische Ring substituiert sein kann mit R7 R8
 und R9
- R7, R8 R9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-
 10 (C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, OH, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-
 (C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-
 Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, (C₀-C₆)-
 Alkylen-Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl, Alkenyl,
 15 Alkynyl, Alkylen und Aryl durch COOH, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl,
 CON-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, OCO-(C₁-C₆)-Alkyl, F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-
 C₆)-Alkyl substituiert sein können
 und worin 2 der Reste R7, R8 und R9 gemeinsam einen an Het ankondensierten Ring
 bilden können
- 20 sowie deren physiologisch verträgliche Salze

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

25

R1, R2 H,

R3, R4 unabhängig voneinander F, Cl oder Br,

30 R5

H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-
 Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-

(C₁-C₈)-Alkyl O-(C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können

A
5 H, F, Cl, Br OH NO₂ CN, (C₁-C₈)-Alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-COOH (C₀-C₈)-Alkylen-COO(C₁-C₈)-Alkyl SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl O-(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)₁₋₂-(C₁-C₈)-Alkyl-, NH-(C₁-C₈)-Alkyl N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₈)-Alkyl, CON-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, SO₂NH₂ SO₂NH-(C₁-C₈)-Alkyl SO₂N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂ oder NHCOR₆, wobei Alkyl Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F Cl, Br COOH COO-(C₁-C₈)-Alkyl CONH₂, CONH-(C₁-C₈)-Alkyl, CON-((C₁-C₈)-Alkyl)₂ oder OCO-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein können,

R₆
15 H (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl (C₁-C₈)-Alkylen-COO-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-CO-(C₁-C₈)-alkyl (C₀-C₈)-Alkylen-COOH , (C₁-C₈)-Alkylen-CONH₂ (C₆-C₁₀)-Aryl (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-aryl Heteroaryl, (C₁-C₄)-Alkylen-heteroaryl oder CO-Heteroaryl wobei Alkyl Cycloalkyl Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F Cl Br O-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₁-C₄-Alkyl) oder N-((C₁-C₄)-Alkyl)₂ und wobei Aryl und Heteroaryl mehrfach mit F, Cl Br, NO₂, CN, O-(C₁-C₄)-Alkyl S-COO-(C₁-C₄-Alkyl) N-((C₁-C₄)-Alkyl)₂ oder (C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein können

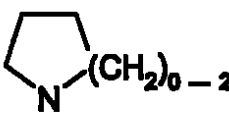
n 0 1 oder 2

25

m 1

o 0 oder 1

Het Triazolyl, Tetrazolyl, Oxdiazolyl Pyrazolyl, Benzimidazolyl, Furyl,

Triazinyl oder , wobei der heterozyklische Ring substituiert sein kann mit R7 R8 und R9,

5 R7, R8 R9 unabhängig voneinander H F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₂-C₈)-Alkenyl O-(C₂-C₈)-Alkynyl OH Oxo O-(C₁-C₈)-Alkyl NH₂ NH-(C₁-C₈)-Alkyl N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, COOH, CO-(C₁-C₈)-Alkyl COO-(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂ CONH-(C₁-C₈)-Alkyl CON-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl oder (C₁-C₈)-Alkylen-COO-(C₁-C₈)-Alkyl worin Alkyl, Alkenyl Alkynyl Alkylen und Aryl durch COOH, CONH₂ CONH-(C₁-C₈)-Alkyl CON-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, OCO-(C₁-C₈)-Alkyl, F Cl (C₁-C₈)-Alkyl oder O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein können,

und worin 2 der Reste R7 R8 und R9 gemeinsam einen an Het ankondensierten Ring bilden können

15

sowie deren physiologisch verträgliche Salze

Weiterhin bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

20

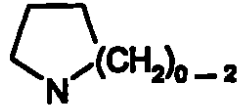
R1 R2 H

R3, R4 unabhängig voneinander F, Cl oder Br,

25 R5

H, F Cl, Br, OH NO₂, CN, (C₁-C₈)-Alkyl O-(C₁-C₄)-Alkyl CO-(C₁-C₈)-Alkyl (C₀-C₈)-Alkylen-COOH, (C₀-C₈)-Alkylen-COO-(C₁-C₈)-Alkyl SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F Cl oder Br substituiert sein können

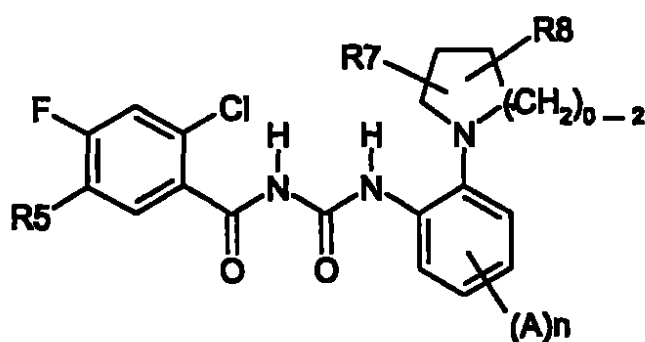
30

- A H, F Cl Br (C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂ CN, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl (C₀-C₈)-Alkylen-COOH, (C₀-C₈)-Alkylen-COO-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl,
- 5 n 0, 1 oder 2
- m 1,
- o 0 oder 1
- 10
- Het Triazolyl, Tetrazolyl, Oxdiazolyl, , Furyl Triazinyl oder ,
wobei der heterozyklische Ring substituiert sein kann mit R7, R8 und R9,
- R7 R8, R9 unabhängig voneinander H, , (C₁-C₈)-Alkyl OH, Oxo, , NH₂, , COOH,
15 COO-(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₈)-Alkyl oder CON-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, , worn Alkyl durch COOH, substituiert sein kann ,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze

20

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia



Ia

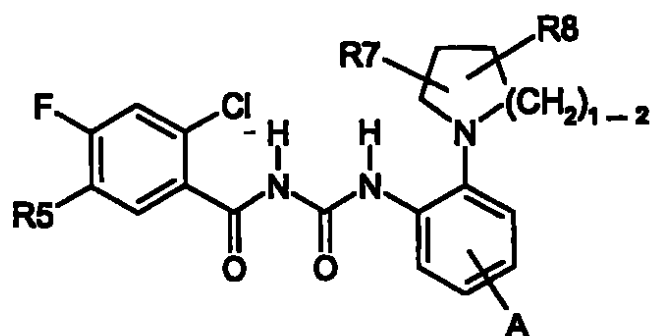
worin bedeuten

5	R5	H, F, Cl, Br, (C ₁ -C ₈)-Alkyl, CF ₃ , OCF ₃ , NO ₂ , CN, O-(C ₁ -C ₈)-Alkyl, CO-(C ₁ -C ₈)-Alkyl, (C ₀ -C ₈)-Alkylen-COOH, (C ₀ -C ₈)-Alkylen-COO-(C ₁ -C ₈)-Alkyl, SO ₂ -(C ₁ -C ₈)-Alkyl
10	A	H, F, Cl, Br, (C ₁ -C ₈)-Alkyl, CF ₃ , OCF ₃ , NO ₂ , CN, O-(C ₁ -C ₈)-Alkyl, CO-(C ₁ -C ₈)-Alkyl, (C ₀ -C ₈)-Alkylen-COOH, (C ₀ -C ₈)-Alkylen-COO-(C ₁ -C ₈)-Alkyl, SO ₂ -(C ₁ -C ₈)-Alkyl,
15	R7	H, (C ₁ -C ₈)-Alkyl, (C ₀ -C ₈)-Alkylen-Aryl, O-(C ₁ -C ₈)-Alkyl, O-(C ₂ -C ₈)-Alkenyl, O-(C ₂ -C ₈)-Alkynyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkynylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können
	R8	-(C=O)-X
	X	OH, O-(C ₁ -C ₈)-Alkyl, NH ₂ , NH-(C ₁ -C ₈)-Alkyl, N-((C ₁ -C ₈)-Alkyl) ₂ ,
20	m	1, 2
	n	1, 2,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze

25

Weiterhin ganz bevorzugt sind die Verbindungen der Formel Iaa,



Iaa

wonin bedeuten

5 R5 H F

A H F Cl (C₁-C₆)-Alkyl CF₃, COO-(C₁-C₆)-Alkyl COOH, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl

R7 H Phenyl

10

R8 -(C=O)-X

X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂

15 sowie deren physiologisch verträgliche Salze

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

20 Mischungen davon

Die Alkylreste in den Substituenten A, R1 R2 R3 R4, R5, R6 R7, R8 und R9 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein

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

10 Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Al-

15 kalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

20 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.

25

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

30 Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst 5 wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen 10 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 und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

15

Unter einem Arylrest wird ein Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest verstanden.

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren 20 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 25 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. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute 30 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-

pullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln können beispielsweise von 10 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für 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/dispersierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen Verbindung mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

20

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

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die

Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

5 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.

10

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
15 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
20 vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit
25 kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research 2(6) 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit
30 den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den

Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

- 5 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
- 10 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,
- 15 Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in

- 25 Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor wie z.B. Ezetimibe, Tiquesside, 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-

- 30 501, GI 262570, verabreicht.

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 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.

10 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, 15 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.

20

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, 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. 30 HMR1171, HMR1586 verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
5 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.

10 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,
15 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.
20

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
25 Kombination mit Insulin verabreicht.

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

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

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

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

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

10 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
15 einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in
20 Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al., *M. Hormone and Metabolic Research* (2001) 33(9): 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-
25 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]naphthyndin-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
30 Oxalsäuresalz (WO 00/63208)), TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-

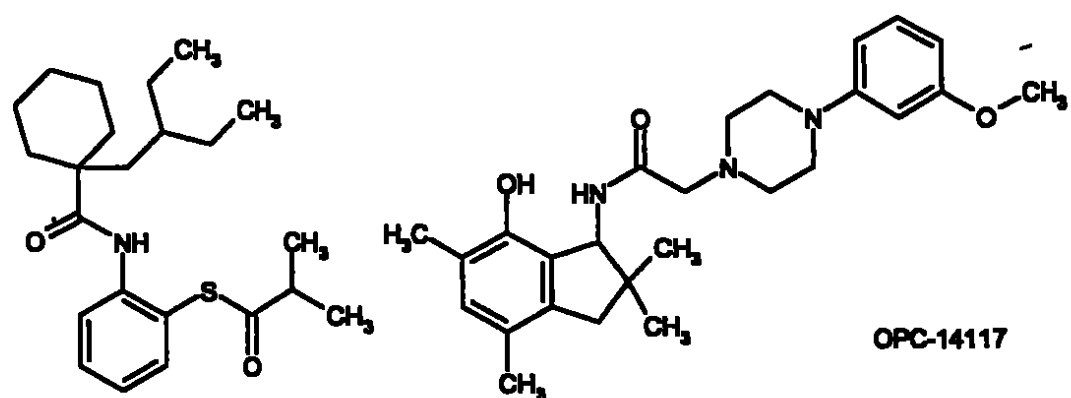
- Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol hydrochloride (WO 01/83451)) MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5 7- dimethyl-Indol-1-yl}-acetic acid
- 5 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-
- 10 Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3 4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W. Leinung, Matthew C., Rozhavskaya-Arena Marina Grasso, Patricia Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity Drugs of the Future 15 (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
- 20 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
- 25 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin
- Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin
- Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin
- Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.
- 30 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[®] (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 5 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 Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln wie z.B. in Backwaren oder Müslinegeln, verabreicht werden

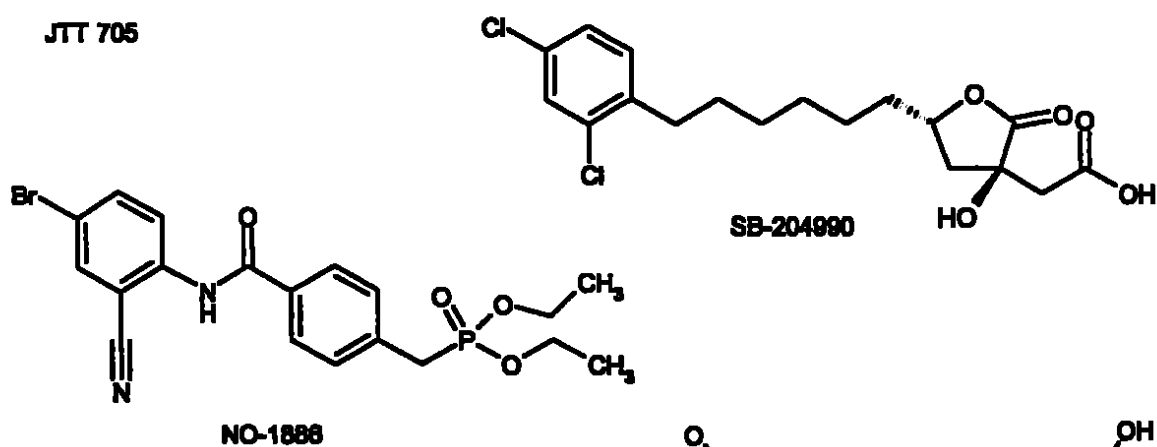
10

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

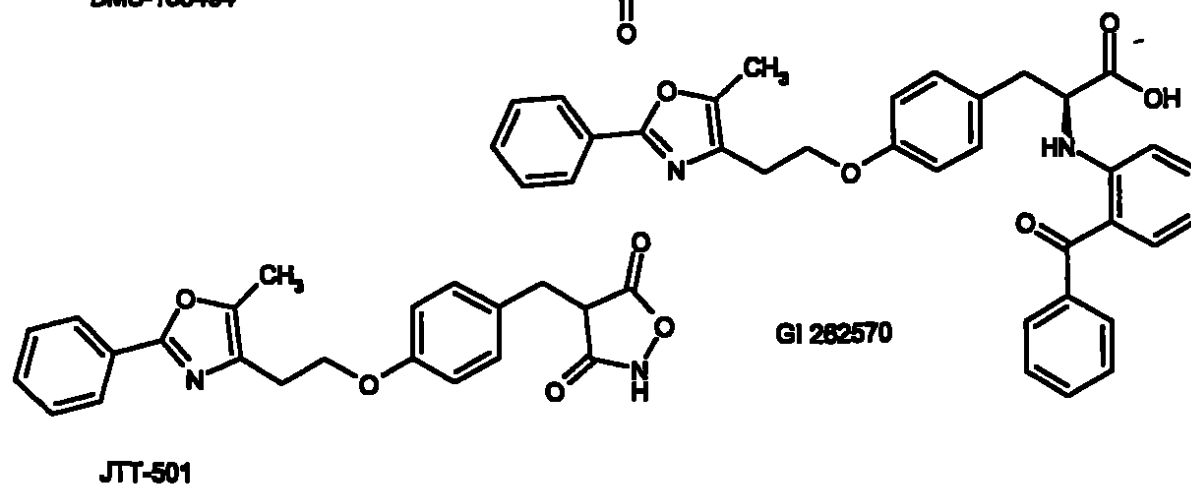
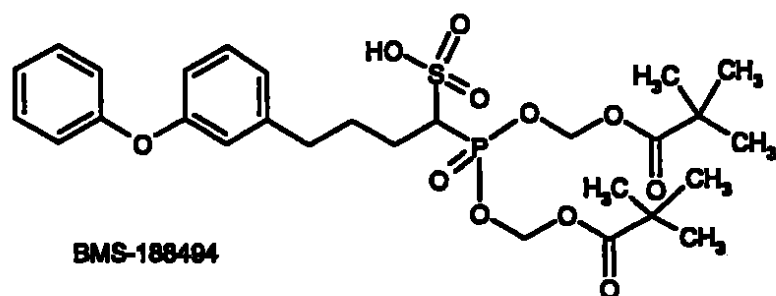
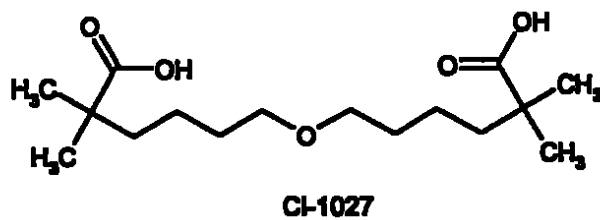
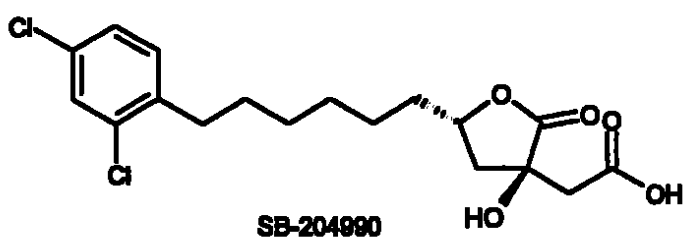
15



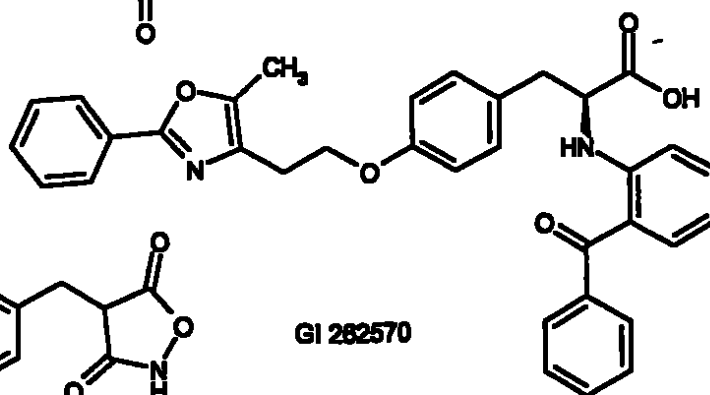
JTT 705



SB-204990



GI 282570



Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne diese jedoch einzuschränken. Die gemessenen Fest-, bzw. Zersetzungspunkte (Fp) wurden nicht korrigiert und sind generell von der Aufheizgeschwindigkeit abhängig

5

Beispiel 1

a) 1-(3-Fluor-4-nitro-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol

Die Mischung bestehend aus 2,5 g 3-Fluor-4-nitro-phenylhydrazin, 1,2 g [1,2,3]Triazin und 50 ml Ethanol wurde 6 Stunden unter Umrühren zum Rückfluss erhitzt. Nach dem

10 Einengen des Reaktionsgemisches im Vakuum wurde der Rückstand

säulenchromatografisch aufgearbeitet (LM: Dichlormethan/Methanol = 99/1, Kieselgel)

Ausbeute: 0,8 g

Fp: 99,9 °C

b) 1-(4-Amino-3-fluor-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol

15 In die Mischung bestehend aus 260 mg 1-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-1H-[1,2,4]triazol, 30 mg Pd/C und 30 ml Tetrahydrofuran wurde unter Normaldruck Wasserstoff eingeleitet, bis die theoretische Menge aufgenommen war. Nach dem Absaugen des Katalysators und Einengen des Gemisches am Vakuum wurde der verbleibende ölige Rückstand durch Säulenchromatografie gereinigt (LM: Dichlormethan/Methanol = 98/2, Kieselgel)

20 Ausbeute: 100 mg

Fp: 93,6 °C

c) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-(2-fluor-4-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-harnstoff

Zur Lösung von 75 mg 1-(4-Amino-3-fluor-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol in 4 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat

25 getropft und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 84 mg

Fp: 195,0 °C

Beispiel 2

30 a) 3-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazol

Die Mischung bestehend aus 590 mg 3-Methoxy-4-nitro-benzoesäurehydrazid, 6 ml Pyridin und 210 mg Thioacetamid wurde 2 Stunden auf 95 °C erhitzt. Nach dem

Erkalten wurden die flüchtigen Anteile bei 40 °C im Vakuum entfernt und der Rückstand einer säulenchromatografischen Reinigung unterworfen (Kieselgel, LM Dichlormethan Methanol = 95/5)

Ausbeute 100 mg Fp 176,0 °C

5

b) 2-Methoxy-4-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenylamin

wurde durch Hydrierung von 100 mg 3-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazol in Gegenwart von Pd/C in THF hergestellt und ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

10 Ausbeute 110 mg (roh) Fp 76,9 °C

c) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[2-methoxy-4-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff

Zur Lösung von 35 mg 2-Methoxy-4-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenylamin in 15 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluor-benzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde dann abgesaugt, mit t-Butyl-methylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 33 mg Fp 269,1 °C

20

Beispiel 3

1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-methoxy-4-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff

Zur Lösung von 30 mg 2-Methoxy-4-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenylamin in 25 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde dann abgesaugt, mit Isopropanol verrührt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 50 mg Fp 227,5 °C

30 Beispiel 4

a) [5-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-essigsäureethylester

Zur Lösung von 633 mg 3-Methoxy-4-nitro-benzoesäurehydrazid in 2 ml N-Methylpyrrolidon wurden 477 mg Malonsäure-ethylester-imidsäure-ethylester Hydrochlorid gegeben und die Mischung 3 Stunden auf 140 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Mischung mit 50 ml Wasser versetzt und das Produkt mit 5 Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Einengen der organischen Phase wurde säulenchromatografisch (Kieselgel, LM Dichlormethan Methanol = 95/5) gereinigt.
Ausbeute 220 mg Fp Öl

10 b) [5-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-essigsäureethylester
Zur Lösung von 200 mg [5-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-essigsäureethylester in 100 ml Ethanol wurden 50 mg Pd/C gegeben und in die Mischung bei Raumtemperatur Wasserstoff eingeleitet, bis die theoretische Menge aufgenommen war. Dann wurde der Katalysator durch Filtration abgetrennt und das 15 Filtrat eingengt.
Ausbeute 140 mg Fp Öl

c) [5-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-essigsäure
Die Mischung von 140 mg [5-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-essigsäureethylester 5 ml Methanol und 1 ml 1N Natronlauge wurde 2 Stunden bei 20 Raumtemperatur gerührt. Danach wurden die flüchtigen Anteile am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand mit 10 ml Wasser verdünnt und mit 1N Salzsäure auf pH 5 gestellt. Nach dem Verrühren wurde der Feststoff abgesaugt.
Ausbeute 99 mg Fp 135,5 °C

25

d) (5-(4-(3-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-ureido)-3-methoxy-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-essigsäure
Zur Lösung von 89 mg [5-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-essigsäureethylester in 5 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluor-benzoyl-isocyanat in Acetonitril getropft und die Mischung über Nacht bei 30 Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wurde dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 70 mg

Fp >300 °C (Zers)

Beispiel 5

5 a) 2-[3-Methyl-5-(2-nitro-phenyl)-[1,2,4]triazol-4-yl]-benzoesäure

Die Mischung bestehend aus 1,8 g 2-Nitro-benzoesäurehydrazid, 1,6 g 2-Methylbenzo[d][1,3]oxazin-4-on und 5 ml N-Methylpyrrolidon wurde 2 Stunden auf 80 °C unter Umrühren erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser bis zur leichten Trübung versetzt und 1 Stunde lang nachgerührt, wobei ein Niederschlag ausfiel, der

10 abgesaugt, aus Ethanol umkristallisiert und im Vakuum getrocknet wurde

Ausbeute 0,89 g

Fp 228,7 °C

b) 2-[3-Methyl-5-(4-nitro-phenyl)-[1,2,4]triazol-4-yl]-benzoesäure

wurde entsprechend aus 4-Nitro-benzoesäurehydrazid hergestellt und aus Isopropanol

15 umkristallisiert.

Ausbeute 0,6 g

Fp., 275,4 °C

c) 2-[3-(2-Amino-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-4-yl]-benzoesäure

wurde durch Hydrierung von 400 mg 2-[3-Methyl-5-(2-nitro-phenyl)-[1,2,4]triazol-4-yl]-

20 benzoesäure in Gegenwart von Pd/C in Tetrahydrofuran hergestellt und durch

Verrühren mit Dichlormethan gereinigt.

Ausbeute 240 mg

Fp 179,4 °C

d) 2-[3-(4-Amino-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-4-yl]-benzoesäure

25 wurde durch Hydrierung von 270 mg 2-[3-Methyl-5-(4-nitro-phenyl)-[1,2,4]triazol-4-yl]-

benzoesäure in Gegenwart von Pd/C in Tetrahydrofuran hergestellt und durch

Säulenchromatografie (Kieselgel LM, Dichlormethan/Methanol = 95/5) gereinigt.

Ausbeute 75 mg

Fp 207,8 °C

30 e) 2-(3-{2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-phenyl}-5-methyl-[1,2,4]triazol-4-yl)-benzoesäure

Zur Lösung von 88 mg 2-[3-(2-Amino-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-4-yl]-benzoesäure in 3 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluor-benzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

5 Ausbeute 120 mg Fp 194,7 °C

Beispiel 6

a) 4-Chlor-3-nitro-benzoesäure-amidrazon Hydrochlorid

Die Mischung bestehend aus 6,8 g 4-Chlor-3-nitro-benzimidssäureethylester

10 Hydrochlorid, 100 ml Isopropanol und 3,75 ml Hydrazinhydrat wurde 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit 50 ml Isopropanol kurz verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 3,95 g Fp 150,2 °C

15 b) 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5-methyl-4H-[1,2,4] triazol

Die Mischung bestehend aus 322 mg 4-Chlor-3-nitro-benzoesäure-amidrazon Hydrochlorid, 12 ml Toluol und 0,21 ml Orthoessigsäuretrimethylester wurde 60 Minuten auf 110 °C erhitzt. Das Lösemittel wurde im Vakuum bei 40 °C abgezogen und der Rückstand säulenchromatografisch (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol =

20 98/2) gereinigt.

Ausbeute 65 mg Fp 167,9 °C

c) 3-(3-Amino-4-chlor-phenyl)-5-methyl-4H-[1,2,4]-triazol

Die Mischung bestehend aus 120 mg 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5-methyl-4H-

25 [1,2,4]triazol, 30 ml Essigester und 644 mg Zinnchlorid wurde 6 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei 40 °C eingedunstet.

Ausbeute 90 mg Fp Harz

d) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-chlor-5-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff

Zur Lösung von 85 mg 3-(3-Amino-4-chlor-phenyl)-5-methyl-4H-[1,2,4]-triazol in 8 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wurde dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 65 mg Fp 227,4 °C

Analog wurden hergestellt

10 e) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-chlor-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff
Fp 294,5 °C

f) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-trifluormethoxy-4-(5-hydroxy-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff
Fp >350 °C

15

Beispiel 7

a) 2-Chlor-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenylamin

Die Mischung bestehend aus 1,07 g 4-Amino-3-chlorbenzonitril, 30 ml Xylol und 1,7 g Trimethylzinnazid wurde 8 Stunden bei 135 °C gerührt. Nach dem Erkalten wurden 25 ml Methanol zugefügt, 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und die leichtflüchtigen Anteile am Rotationsverdampfer abgezogen. Aus der so erhaltenen Mischung fiel beim Verrühren ein Feststoff aus, der abgesaugt und kurz im Vakuum getrocknet wurde. Dieser Feststoff wurde in 1N Natronlauge gelöst, filtriert und das Produkt durch Ansäuern mit 2N Salzsäure gefällt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

25 Ausbeute 1,24 g Fp 183,8 °C

b) 4-(1H-Tetrazol-5-yl)-2-trifluormethoxy-phenylamin

wurde analog aus 505 mg 4-Amino-3-trifluormethoxy-benzonitril erhalten

Ausbeute 360 mg Fp 183,0 °C

30

c) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[2-chlor-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-hamstoff

Zur Lösung von 100 mg 2-Chlor-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenylamin in 3 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluor-benzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 60 Minuten bei 40 °C gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

5 Ausbeute 115 mg Fp 227,6 °C

d) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-chlor-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-hamstoff

Zur Lösung von 100 mg 2-Chlor-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenylamin in 3 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat

10 getropft und die Mischung 60 Minuten bei 40 °C gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 86 mg Fp >300 °C

e) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-

15 hamstoff

wurde analog aus 100 mg 5-(4-Amino-3-trifluormethoxy-phenyl)-tetrazol erhalten

Ausbeute 56 mg Fp 276 °C

f) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-2-trifluormethoxy-phenyl]-

20 hamstoff

wurde analog aus 100 mg 4-(1H-Tetrazol-5-yl)-2-trifluormethoxy-phenylamin und 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat erhalten

Ausbeute 98 mg Fp 215,0 °C

25 Beispiel 8

a) 5-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on

Zur Lösung von 850 mg 3-Methoxy-4-nitro-benzoesäurehydrazid (Fp 158,2 °C aus 3-Methoxy-4-nitro-benzoesäuremethylester und Hydrazinhydrat in Isopropanol bei 80 °C hergestellt) in 25 ml Dioxan wurden 1,2 Äquivalente einer 20 %igen Phosgenlösung in

30 Toluol getropft und die Mischung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen wurde der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 620 mg Fp 223,1 °C

b) 5-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on

In die Mischung von 550 mg 5-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-3H-[1,3 4]oxdiazol-2-on 100
5 mg Pd/C und 50 ml Tetrahydrofuran wurde Wasserstoff unter Normaldruck bis zur
theoretischen Aufnahme eingeleitet. Danach wurde vom Katalysator abgesaugt und
die Mischung im Vakuum zur Trockne eingeeengt

Ausbeute 500 mg Fp 206 3 °C

10 c) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[4-(5-hydroxy-[1,3 4]oxdiazol-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-
hamstoff

Zur Lösung von 103 mg 25-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-3H-[1 3,4]oxdiazol-2-on in 5
ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluor-benzoyl-
isocyanat in Acetonitril getropft und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur
15 gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 155 mg Fp 280 7 °C

Analog wurden hergestellt

d) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[2-(5-hydroxy-[1 3,4]oxdiazol-2-yl)-phenyl]-hamstoff

20 Fp 229 7 °C

e) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[4-(5-hydroxy-[1 3 4]oxdiazol-2-yl)-2-methoxy-
phenyl]-hamstoff

Fp 293,1 °C

f) 1-(2-Chlor-4 5-difluor-benzoyl)-3-[2-(5-hydroxy-[1 3,4]oxdiazol-2-yl)-phenyl]-hamstoff

25 Fp 222 9 °C

g) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-(2-[1,3 4]oxdiazol-2-yl-phenyl)-hamstoff

Fp 204 0 °C

h) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-(2-[1 3,4]oxdiazol-2-yl-phenyl)-hamstoff

Fp 199,6 °C

30

Beispiel 9

a) 3-Methoxy-4-nitro-phenylhydrazin

Zur Lösung von 3,2 g 4-Fluor-2-methoxy-nitrobenzol in 15 ml N-Methylpyrrolidon wurden 4,5 ml Hydrazinhydrat getropft und die Mischung 2 Stunden gerührt, wobei anfangs leichte Erwärmung auftrat. Darauf wurde die Mischung mit 50 ml Wasser verdünnt und verrührt, wobei sich ein Niederschlag bildete, der abgesaugt und im Vakuum getrocknet wurde.

Ausbeute 3,25 g

Fp 162,5 °C

b) N-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-hydrazinoameisensäure-methylester

Zur Lösung von 3,0 g 3-Methoxy-4-nitro-phenylhydrazin in 25 ml Dichlormethan und 6,6 ml Pyridin wurden bei Raumtemperatur langsam 1,5 ml Chlorameisensäuremethylester zugetropft. Nach 2 Stunden wurden die flüchtigen Anteile am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und nach dem schwachen Ansäuern mit 2N Salzsäure mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach dem Trocknen und Einengen der Essigsäureethylesterphase verblieb ein fester Rückstand, der aus Isopropanol umkristallisiert wurde.

Ausbeute 3,07 g

Fp 143,7 °C

c) 5-Methoxy-3-(3-methoxy-4-nitro-phenyl)-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on

Die Mischung bestehend aus 3,05 g N-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-hydrazinoameisensäure-methylester, 30 ml Dichlormethan, 5,2 ml Pyridin und 16,5 ml einer 20%igen toluolischen Phosgenlösung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen im Vakuum wurde der halbfeste Rückstand mit 50 ml Wasser unter Zugabe von 3 ml 2N Salzsäure verrührt, der Feststoff abgesaugt und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute 2,8 g

Fp 145,1 °C

d) 3-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-5-methoxy-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on Hydrochlorid

In die Mischung bestehend aus 2,8 g 5-Methoxy-3-(3-methoxy-4-nitro-phenyl)-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on, 250 ml Methanol und 0,3 g Pd/C wurde bei Raumtemperatur Wasserstoff eingeleitet, bis die theoretische Menge aufgenommen war. Dann wurde der Katalysator durch Filtration abgetrennt und das Filtrat eingedunstet. Der Rückstand

wurde in Essigsäureethylester aufgenommen das Produkt mit methanolischer Salzsäure gefällt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet

Ausbeute 2,0 g

Fp 245,9 °C

5 e) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-(2-methoxy-4-(5-methoxy-2-oxo-3H-[1,3,4]-oxdiazol-3-yl)-phenyl)-harnstoff

Zur Lösung von 0 39 g 5-Methoxy-3-(4-amino-3-methoxy-phenyl)-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on Hydrochlorid und 0 2 ml Triethylamin in 5 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluor-benzoyl-isocyanat in Acetonitril getropft und

10 die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet

Ausbeute 0,16 g

Fp 211,1 °C

Analog wurde hergestellt.

15

f) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-(2-methyl-4-(5-methylamino-2-oxo-3H-[1,3,4]-oxdiazol-3-yl)-phenyl)-harnstoff

Fp 198 0 °C

20 g) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[2-chlor-4-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-harnstoff

Die Mischung von 138 mg 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[2-chlor-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-harnstoff 180 mg Acetanhydrid, 260 mg Pyridin und 3 ml Dioxan wurde 8 Stunden auf 80 °C erhitzt. Nach dem Einrotieren im Vakuum wurde der Rückstand mit

25 Wasser/Eisessig verrührt, der gebildete Feststoff abgesaugt, in

Dichlormethan/Methanol (1 1) gelöst und die Lösung durch Filtration vom unlöslichen Anteil getrennt. Nach dem Einengen im Vakuum wurde der Rückstand mit Ethanol verrührt und der Feststoff abgesaugt.

Ausbeute 11 mg

Fp 198,2 °C

30

Beispiel 10

a) 5-(2-Nitro-phenyl)-[1,3,4]oxdiazol-2-yl-amin

Zur Lösung von 3,6 g 2-Nitro-benzoesäure-hydrazid in 20 ml Acetonitril wurden 4 ml einer 5M Bromcyanlösung in Acetonitril getropft. Dabei trat erst eine klare Lösung auf, dann fiel ein Niederschlag aus, der nach kurzem Nachrühren abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und im Vakuum getrocknet wurde.

5 Ausbeute 4,3 g Fp 211,2 °C

b) 5-(2-Amino-phenyl)-[1,3,4]oxdiazol-2-yl-amin

In die Lösung von 350 mg 5-(2-Nitro-phenyl)-[1,3,4]oxdiazol-2-yl-amin wurde unter Normaldruck Wasserstoff eingeleitet, bis die theoretische Menge aufgenommen war.

10 Nach dem Absaugen des Katalysators und Einengen des Gemisches am Vakuum wurde der verbleibende ölige Rückstand durch Säulenchromatografie gereinigt (LM Dichlormethan Methanol = 95:5 Kieselgel)

Ausbeute 200 mg Fp 199,0 °C

15 c) 1-[2-(5-Amino-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-phenyl]-3-(2-chlor-4,5-difluor-benzoyl)-hamstoff

Zur Lösung von 70 mg 5-(2-Amino-phenyl)-[1,3,4]oxdiazol-2-yl-amin in 2 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluor-benzoyl-Isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

20 Ausbeute 95 mg Fp 205,8 °C

Beispiel 11

a) N-[4-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-2-trifluormethoxy-phenyl]-acetamid

Die Mischung bestehend aus 610 mg N-(4-Cyano-2-trifluormethoxy-phenyl)-acetamid,

25 15 ml Isopropanol, 255 mg Hydroxylamin Hydrochlorid und 410 mg Natriumacetat wurde 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde der unlösliche Anteil abfiltriert, das Filtrat eingedunstet, in wenig Isopropanol aufgenommen, das Produkt durch Zugabe von Wasser bis zur ersten Trübung und anschließendem Verrühren ausgefällt, abgesaugt und getrocknet.

30 Ausbeute 280 mg Fp 178,2 °C

b) N-[4-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-2-trifluormethoxy-phenyl]-acetamide

Die Mischung bestehend aus 130 mg N-[4-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-2-trifluormethoxy-phenyl]-acetamid 2 ml N-Methylpyrrolidon 0,55 ml Pyridin und 0 049 ml Chlorameisensäure-ethylester wurde 5 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt und das Produkt mit 20 ml Essigsäureethylester 5 ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei 40 °C eingedampft.

Ausbeute 200 mg

Fp Harz

c) 3-(4-Amino-3-trifluormethoxy-phenyl)-4H-[1,2,4]-oxdiazol-5-on Hydrochlorid

10 Die Mischung bestehend aus 200 mg N-[4-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-2-trifluormethoxy-phenyl]-acetamid 10 ml Methanol und 0,5 ml 4M Lösung von Salzsäure in Dioxan wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einrotieren der flüchtige Anteile verblieb ein gelbliches Öl

Ausbeute 190 mg

Fp Öl

15

d) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxdiazol-3-yl)-2-trifluormethoxy-phenyl]-hamstoff

Zur Lösung von 95 mg 3-(4-Amino-3-trifluormethoxy-phenyl)-4H-[1,2,4]-oxdiazol-5-on Hydrochlorid und 0 054 ml Hünigbase in 4 ml Acetonitril wurde die Lösung

20 äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet

Ausbeute 55 mg

Fp 224 5 °C

25 Analog wurden die folgenden Beispiele hergestellt:

e) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxdiazol-3-yl)-2-trifluormethoxy-phenyl]-hamstoff

Fp 230 1 °C

30

f) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[2-chlor-4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-hamstoff

Fp 243,6 °C

Beispiel 12

a) 5-Methyl-2-(3-methyl-4-nitro-phenyl)-1,2-dihydro-pyrazol-3-on

5 Die Mischung von 500 mg 3-Methyl-4-nitro-phenylhydrazin 0,32 ml

Acetessigsäuremethylester und 20 ml Toluol wurde 8 Stunden auf 100 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch am Vakuum eingeengt und der Rückstand in t-Butyl-methylether verrührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

10 Ausbeute 380 mg Fp 179 0 °C

b) 2-(4-Amino-3-methyl-phenyl)-5-methyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-on

In die Mischung von 350 mg 5-Methyl-2-(3-methyl-4-nitro-phenyl)-1,2-dihydro-pyrazol-3-on 70 mg Pd/C und 50 ml Tetrahydrofuran wurde Wasserstoff unter Normaldruck

15 bis zur theoretischen Aufnahme eingeleitet. Danach wurde vom Katalysator abgesaugt, die Mischung im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand in t-Butyl-methylether verrührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.
Ausbeute 280 mg Fp 59,3 °C

20 c) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[2-methyl-4-(3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-phenyl]-hamstoff

Zur Lösung von 71 mg 2-(4-Amino-3-methyl-phenyl)-5-methyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-on in 6 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluor-benzoyl-isocyanat in Acetonitril getropft und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur

25 gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.
Ausbeute 70 mg Fp 225 5 °C

Beispiel 13

a) 1-[2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenyl]-3-(2-chlor-4,5-difluor-benzoyl)-hamstoff

30 Zur Lösung von 142 mg 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenylamin in 8 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat getropft

und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 250 mg

Fp 268 °C (Zers.)

5 Analog wurden hergestellt.

b) 5-{2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-phenyl}-furan-2-carbonsäure

Fp 239,3 °C

c) 5-{2-[3-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-ureido]-phenyl}-furan-2-carbonsäure

Fp 236,3 °C

10

Beispiel 14

a) 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-6-methyl-4H-[1,2,4]triazin-5-on

Die Mischung bestehend aus 322 mg 4-Chlor-3-nitro-benzoesäure-amidrazon

Hydrochlorid, 12 ml Ethanol und 0,18 ml Ethylpyruvat wurde 60 Minuten auf 80 °C

15 erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abgesaugt, mit etwas Ethanol gewaschen und im Vakuum bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute 115 mg

Fp 247,1 °C

b) 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5,6-dimethyl-[1,2,4]triazine

20 Diese Verbindung wurde analog dem vorstehenden Beispiel ausgehend von 2,3-Butandion erhalten.

Fp 167,7 °C

c) 3-(3-Amino-4-chlor-phenyl)-6-methyl-4H-[1,2,4]triazin-5-on

25 Diese Verbindung wurde durch Reduktion von 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-6-methyl-4H-[1,2,4]triazin-5-on mit Zinnchlorid erhalten.

Fp 258,1 °C

d) 2-Chlor-5-(5,6-dimethyl-[1,2,4]triazin-3-yl)-phenylamin

30 Diese Verbindung wurde durch Reduktion von 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5,6-dimethyl-[1,2,4]triazine mit Zinnchlorid erhalten.

Fp 211,8 °C

e) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-chlor-5-(6-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazin-3-yl)-phenyl]-harnstoff

Zur Lösung von 60 mg 3-(3-Amino-4-chlor-phenyl)-6-methyl-4H-[1,2,4]triazin-5-on in 8 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 75 mg

Fp 236,6 °C

10 f) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-chlor-5-(5,6-dimethyl-[1,2,4]triazin-3-yl)-phenyl]-harnstoff

Zur Lösung von 75 mg 2-Chlor-5-(5,6-dimethyl-[1,2,4]triazin-3-yl)-phenylamin in 8 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der

15 Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 105 mg

Fp 229,2 °C

Beispiel 15

a) 1-(4-Fluor-2-nitro-phenyl)-piperidin-3-carbonsäureamid

20 Die Mischung bestehend aus 1,62 g 2,5-Difluor-nitrobenzol, 1,9 g Nipicotamid und 10 ml NMP wurde 2 Stunden auf 80°C unter Umrühren erhitzt. Nach dem Erkaltenlassen wurden 30 ml Wasser zugefügt und die Mischung 30 Minuten lang bei RT gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

25 Ausbeute 2,8 g

Fp 142,5°C

b) 1-(2-Amino-4-fluor-phenyl)-piperidin-3-carbonsäureamid-hydrochlorid

Die Lösung von 2,67 g 1-(4-Fluor-2-nitro-phenyl)-piperidin-3-carbonsäureamid in 100 ml THF wurde mit 260 mg Pd/C versetzt. Diese Mischung wurde unter

30 Normaldruck in der Schüttelente hydriert, bis die theoretische

Wasserstoffaufnahme erfolgt ist. Dann wird die Mischung mit in Essigester gelöstem Chlorwasserstoff angesäuert, der Feststoff abgesaugt und mit Methanol

gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Tert. Butylmethylether verrieben und der Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 2,45 g

Fp 159,2°C

5

c) 1-{2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-4-fluor-phenyl}-piperidin-3-carbonamide

In die Lösung von 109 mg 1-(2-Amino-4-fluor-phenyl)-piperidin-3-carbonsäureamid-hydrochlorid in 5 ml Acetonitril wurde unter Umrühren die

10

äquimolare Lösung von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoylisocyanat in Acetonitril getropft. Die Mischung wurde 6 h bei RT gerührt und der Niederschlag abgesaugt und im Vakuum bei RT getrocknet.

Ausbeute 150 mg

Fp 216,0°C

15

Beispiel 16

a) 1-(4-Fluor-2-nitro-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure

Die Mischung bestehend aus 1,62 g 2,5-Difluor-nitrobenzol, 1,9 g Piperidin-4-carbonsäure und 10 ml NMP wurde 2 Stunden auf 80°C unter Umrühren erhitzt.

20

Nach dem Erkaltenlassen wurden 30 ml Wasser zugefügt und die Mischung mit 2N-Salzsäure schwach sauer gestellt und bei RT verrührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 3,4 g

Fp 143,7°C

25

b) 1-(2-Amino-4-Fluor-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure-hydrochlorid

Die Lösung von 804 mg 1-(4-Fluor-2-nitro-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure in 40 ml Essigester wurde mit 3,8 g Zinn(II)-chlorid versetzt und 2 Stunden bei RT gerührt.

Dann wurden 50 ml Wasser zugesetzt und die Mischung über eine Klärschicht

30

filtriert. Die Essigesterphase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert, wobei ein halbfester Rückstand verblieb, der direkt der weiteren Umsetzung unterworfen wurde.

Ausbeute 395 mg Fp Rohprodukt

c) 1-{2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-4-fluor-phenyl}-piperidin-4-carbonsäure

In die Lösung von 53 mg 1-(2-Amino-4-fluor-phenyl)-piperidin-4-carbonsäurehydrochlorid in 3 ml Acetonitril wurde unter Umrühren die äquimolare Lösung von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoylisocyanat in Acetonitril getropft. Die Mischung wurde 6 bei RT gerührt und der Niederschlag abgesaugt und im Vakuum bei RT getrocknet.

Ausbeute 75 mg Fp 215,9°C

Beispiel 39

c) 1-{2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-4-fluor-phenyl}-piperidin-4-carbonsäure- Natriumsalz

Die 60°C warme Lösung von 100 mg 1-{2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-4-fluor-phenyl}-piperidin-4-carbonsäure in 8 ml Isopropanol wird mit der äquimolaren Menge 2N Natronlauge versetzt und nach Zugabe von 20 ml Wasser unter Umrühren langsam abgekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Isopropanol und Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 85 mg Fp 160°C (Zers)

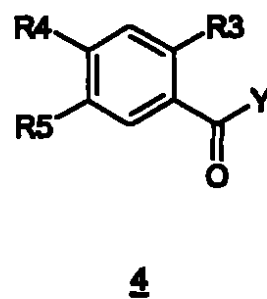
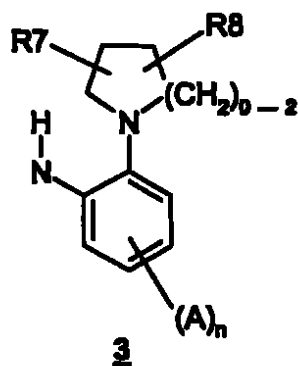
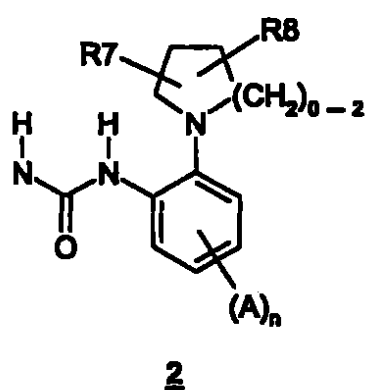
Beispiel 41

c) 1-{2-[3-(2-Chlor-4 5-difluor-benzoyl)-ureido]-4-chlor-phenyl}-piperidin-4-carbonsäure

Die Mischung bestehend aus 90 mg 1-{2-[3-(2-Chlor-4 5-difluor-benzoyl)-ureido]-4-chlor-phenyl}-piperidin-4-carbonsäuremethylester (Bspl 15), 96 mg Lithiumhydroxid 3 ml Wasser, 3 ml Methanol und 3 ml THF wird 36 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die flüchtigen Anteile werden im Vakuum bei RT abgezogen und der Rest mit 2N Salzsäure auf pH = 4 gestellt. Der sich dabei bildende Niederschlag wird abgesaugt und säulenchromatografisch gereinigt (Kieselgel LM Methylenchlorid Methanol = 9 1).

Ausbeute 30 mg Fp Harz

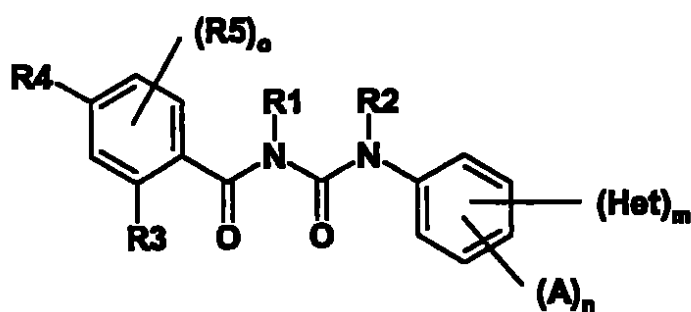
Die Verbindungen der Formel I können hergestellt werden, dadurch dass
 Hamstoffe der Formel 2 oder Anilinderivate der Formel 3 mit Aroyl-Isocyanaten, mit
 5 reaktiven Säurederivaten, mit Säurechloriden oder mit Anhydriden, der Formel 4



wonn R3 R4 R5 R7 R8 A und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,
 10 umgesetzt werden

Tabelle I

Verbindungen der Formel I



15

20

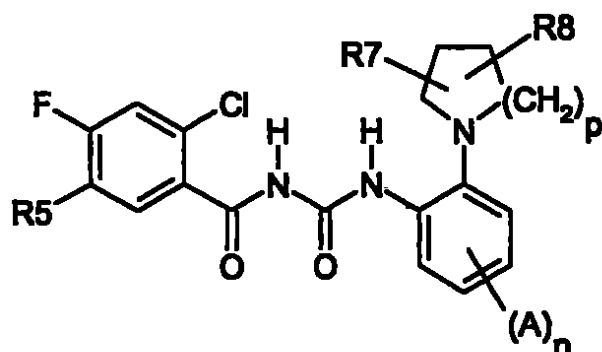
Bsp	R 1	R 2	R3	R4	(R5) _o	(A) _n	(Het) _m
1c	H	H	Cl	F	5-F	2-Fluor	4-((1,2,4)-Triazol-1-yl)
2c	H	H	Cl	F	H	2-OMe	4-(5-Methyl-4H-(1,2,4)-triazol-3-yl)
3	H	H	Cl	F	5-F	2-OMe	4-(5-Methyl-4H-(1,2,4)-triazol-3-yl)
4d	H	H	Cl	F	H	2-OMe	4-(1,2,4-Triazol-3-essigsäure-5-yl)
5e	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(5-methyl-4-(2-carboxyphenyl)- 4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)
6d	H	H	Cl	F	5-F	2-Chlor	5-(5-Methyl-(1,2,4)-triazol-3-yl)
6e	H	H	Cl	F	5-F	2-Chlor	3-(4H-(1,2,4)-Triazol-3-yl)
6f	H	H	Cl	F	5-F	2-OCF ₃	4-(5-Hydroxy-1-H-(1,2,4)-triazol-3- yl)
7c	H	H	Cl	F	H	2-Chlor	4-(1H-Tetrazol-5-yl)
7d	H	H	Cl	F	5-F	2-Chlor	4-(1H-Tetrazol-5-yl)
7e	H	H	Cl	F	H	2-OCF ₃	4-(1H-Tetrazol-5-yl)
7f	H	H	Cl	F	5-F	2-OCF ₃	4-(1H-Tetrazol-5-yl)
8c	H	H	Cl	F	H	2-OMe	4-(5-Hydroxy-(1,3,4)-oxdiazol-2-yl)
8d	H	H	Cl	F	H	-H	2-(5-Hydroxy-(1,3,4)-oxdiazol-2-yl)
8e	H	H	Cl	F	5-F	2-OMe	4-(5-Hydroxy-(1,3,4)-oxdiazol-2-yl)
8f	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(5-Hydroxy-(1,3,4)-oxdiazol-2-yl)
8g	H	H	Cl	F	H	-H	2-(1,3,4-Oxdiazol-2-yl)
8h	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(1,3,4-Oxdiazol-2-yl)
9e	H	H	Cl	F	H	2-OMe	4-(5-Methoxy-2-oxo-1,3,4-oxdiazol- 3-yl)
9f	H	H	Cl	F	H	2-Me	4-(5-Methylamino-2-oxo-1,3,4- oxdiazol-3-yl)
9g	H	H	Cl	F	H	2-Chlor	4-(5-Methyl-1,3,4-oxdiazol-2-yl)
10c	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(5-Amino-1,3,4-oxdiazol-2-yl)
11d	H	H	Cl	F	5-F	2-OCF ₃	4-(5-Oxo-4,5-dihydro-(1,2,4)- oxdiazol-3-yl)

11e	H	H	Cl	F	H	2-OCF ₃	4-(5-Oxo-4,5-dihydro-(1,2,4)- oxdiazol-3-yl)
11f	H	H	Cl	F	H	-Cl	4-(5-Oxo-4,5-dihydro-(1,2,4)- oxdiazol-3-yl)
12c	H	H	Cl	F	H	2-Me	4-(3-Methyl-5-oxo-pyrazol-1-yl)
13a	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(Benzimidazol-2-yl)
13b	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(5-Carboxy-fur-2-yl)
13c	H	H	Cl	F	H	-H	2-(5-Carboxy-fur-2-yl)
14e	H	H	Cl	F	5-F	2-Chlor	5-(6-Methyl-5-oxo-4H-(1,2,4)- triazin-3-yl)
14f	H	H	Cl	F	5-F	2-Chlor	5-(5,6-Dimethyl-(1,2,4)-triazin-3-yl)

^

Tabelle II

Verbindungen der Formel Ia



Ia

Bsp	R5	(A) _n	R7	(A) _n	R8	p	Fp
15	F	5-F	H	H	3-CONH ₂	2	216,0
16	F	5-F	H	H	4-COOH	2	221,7
17	F	5-F	H	H	3-COOH	2	184,2
18	H	5-F	H	H	3-COOH	2	205,6
19	H	5-F	H	H	3-CONH ₂	2	205,0
20	H	5-F	H	H	4-COOH	2	230,7
21	F	5-SO ₂ Me	H	H	3-COOH	2	Harz
22	H	5-SO ₂ Me	H	H	3-COOH	2	Harz
23	F	5-CF ₃	H	H	3-COOH	2	Harz
24	H	5-CF ₃	H	H	3-COOH	2	Harz
25	H	4-Me	H	H	3-COOH	2	188,4
26	F	4-Me	H	H	3-COOH	2	184,9
27	F	5-Me	H	H	3-COOH	2	219,4
28	H	5-Me	H	H	3-COOH	2	228,3
29	F	5-Cl	H	H	4-COOMe	2	206,6
30	H	5-Cl	H	H	4-COOMe	2	211,2
31	F	5-Cl	H	H	3-COOH	2	203,6
32	H	5-Cl	H	H	3-COOH	2	215,8
33	F	5-COOMe	H	H	3-COOH	2	227,3

34	H	5-COOMe	H	H	3-COOH	2	219,4
35	F	5-F	H	H	3-COOEt	2	Öl
36	H	5-F	H	H	3-COOEt	2	145,2
37	F	5-F	H	H	3-CONEt ₂	2	Öl
38	H	5-F	H	H	3-CONEt ₂	2	178,2
39	F	5-F	H	H	4-COOMe	2	207,0
40	H	5-F	H	H	4-COOMe	2	187,2
41	F	5-COOMe	H	H	4-COOMe	2	221,1
42	H	5-COOMe	H	H	4-COOMe	2	205,3
43	H	5-CF ₃	H	H	4-COOH	2	219,9
44	F	5-SO ₂ Me	H	H	4-COOMe	2	231,5
45	H	5-SO ₂ Me	H	H	4-COOMe	2	228,2
46	H	5-CF ₃	H	H	4-COOH	2	206,3
47	F	5-CF ₃	H	H	4-COOMe	2	Harz
48	F	H	H	H	3-COOH	1	Harz
49	H	5-CF ₃	H	H	4-COOMe	2	Harz
50	F	5-COOH	H	H	3-COOH	2	198,4
51	F	5-F	4-Phenyl	H	4-COOH	2	241,6
52	F	4-COOH	H	H	4-COOMe	2	238,6
53	F	4-F	H	H	4-COONa	2	160,9
54	F	H	H	H	4-COOH	2	221,6
55	F	5-Cl	H	H	4-COOH	2	Harz
56	H	H	H	H	4-COOH	2	227,4
57	F	5-F	H	H	4-COOH(Trissalz)	2	180,6
58	F	5-CF ₃	H	H	3-COOEt	2	184,6
59	F	5-F	4-Phenyl	H	4-COOMe	2	218,2
60	F	5-F	4-Phenyl	H	4-CONH ₂	2	236,4

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel aus, sie senken insbesondere den Blutzuckerspiegel

und sind zur Behandlung von Typ 2 Diabetes, von Insulinresistenz, von Dyslipidämien und des metabolischen Syndroms / Syndrom X geeignet. Weiterhin sind die Verbindungen zur Prophylaxe und Behandlung von arteriosklerotischen Erscheinungen geeignet. Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoffen eingesetzt werden

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Glykogenphosphorylase α Aktivitätstest

10

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

- 15 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
- 20 Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul 48(7) 746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen: Humane Glykogenphosphorylase α (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β -Glyzerophosphat, pH
- 25 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$) 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
- 30 Glykogen, sowie 10 μ l einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase α (10 μ g Protein/ml) und 20 μ l Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase α Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch

Zugabe von 10 µl Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al (al (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 Sep 1,230(1) 173-177) mit folgenden Modifikationen

5 gemessen 50 µl einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10 9 mM Zinkacetat 3,6 % Ascorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 µl der Enzymmischung gegeben Nach 60 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen Zur Bestimmung der Hintergrundsabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung

10 zugegeben

Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 µM der Prüfsubstanz durchgeführt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a in vitro durch die Prüfsubstanz zu bestimmen

Tabelle 2 Biologische Aktivität

Bsp	%Hemmung bei 10 μ M
1c	94
2c	94
3	100
4d	90
5e	9
6d	100
6e	100
6f	98
7c	100
7d	100
7e	100
7f	100
8c	96
8d	100
8e	97
8f	99
8g	98
8h	100
9e	20
9f	54
9g	79
10c	100
11d	100
11e	98
11f	98

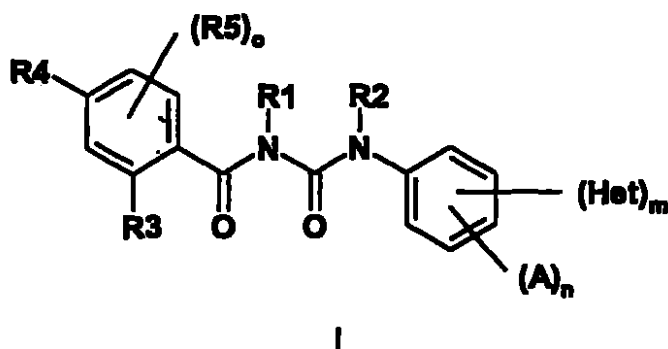
12c	85
13a	48
13b	100
13c	100
14e	97
14f	100
15c	0.3
16c	0.01
17	0.01
18	0.02
19	1.0
20	0.04
21	0.3
22	1.1
23	0.03
24	0.09
25	0.08
26	0.04
27	0.02
28	0.04
29	0.01
30	0.02
31	0.01
32	0.03
33	1.0
34	3.2
35	0.3
36	0.3
37	3.9
38	4.6
39	0.01

40	4 6
41	0,01
42	0,01
43	0 15
44	0 05
45	0 8
46	0,01
47	0,01
48	0 01
49	0 01
50	0 01

Aus der Tabelle ist abzulesen dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der Glykogenphosphorylase α hemmen und dadurch die Senkung des Blutzuckerspiegels bewirken

Patentansprüche

1 Verbindungen der Formel I,



5 worin bedeuten

- 10 R1 R2 unabhängig voneinander H (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH O-(C₁-C₄)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₄)-Alkyl oder 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,
- 15 R3, R4 unabhängig voneinander F, Cl Br OH, NO₂, CN (C₁-C₈)-Alkyl O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl wobei Alkyl Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F Cl oder Br substituiert sein können
- 20 R5 H, F Cl Br, OH, NO₂, CN (C₁-C₈)-Alkyl O-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-COOH (C₀-C₈)-Alkylen-COO-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei Alkyl Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F Cl oder Br substituiert sein können,
- 25 A H F Cl, Br, OH NO₂, CN, (C₁-C₈)-Alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-COOH, (C₀-C₈)-Alkylen-COO-(C₁-C₈)-Alkyl SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl O-(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)₁₋₂-(C₁-C₈)-Alkyl-, NH-(C₁-C₈)-Alkyl N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂ COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl CONH₂ CONH-(C₁-C₈)-Alkyl CON-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, SO₂NH₂, SO₂NH-(C₁-C₈)-

Alkyl, $\text{SO}_2\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl})_2$ oder NHCOR_6 , wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl, Br, COOH, $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, CONH_2 , $\text{CONH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, $\text{CON}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl})_2$ oder $\text{OCO}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$ substituiert sein können

5

R₆

H, $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{-Cycloalkyl}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkylen}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkenyl}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkynyl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkylen-COO}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkylen-CO}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_0-\text{C}_8)\text{-Alkylen-COOH}$, $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkylen-CONH}_2$, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{-Aryl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkylen}-(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{-aryl}$, Heteroaryl, $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkylen-heteroaryl}$ oder CO Heteroaryl, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ oder $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl})_2$ und wobei Aryl und Heteroaryl mehrfach mit F, Cl, Br, NO_2 , CN, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $\text{S-COO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl})_2$ oder $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$ substituiert sein können

10

15

n

0, 1, 2 oder 3,

m

1, 2, 3, 4 oder 5

20

o

0, 1, 2 oder 3,

Het

heterozyklischer 4- bis 7-gliedriger Ring, der bis zu 4 Heteroatome N, O oder S als Ringglieder enthalten kann, wobei Pyrrol ausgenommen ist und wobei der heterozyklische Ring substituiert sein kann mit R₇, R₈ und R₉

25

R₇, R₈, R₉ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, $\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkenyl}$, $\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkynyl}$, OH, Oxo, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl})_2$, COOH, $\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, CONH_2 , $\text{CONH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, $\text{CON}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl})_2$, $(\text{C}_0-\text{C}_8)\text{-Alkylen-Aryl}$ oder $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkylen-COO}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkylen und Aryl durch COOH, CONH_2 , $\text{CONH}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$,

30

CON-((C₁-C₈)-Alkyl)₂ OCO-(C₁-C₈)-Alkyl, F, Cl (C₁-C₈)-Alkyl oder O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein können,

und worin 2 der Reste R⁷, R⁸ und R⁹ gemeinsam einen an Het ankondensierten Ring bilden können

5

sowie deren physiologisch verträgliche Salze

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

R¹, R² H

15 R³, R⁴ unabhängig voneinander F, Cl oder Br

R⁵ H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-COOH, (C₀-C₈)-Alkylen-COO-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können

20

A H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₈)-Alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-COOH, (C₀-C₈)-Alkylen-COO-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)₁₋₂-(C₁-C₈)-Alkyl-, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂,
25 CONH-(C₁-C₈)-Alkyl, CON-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, SO₂NH₂, SO₂NH-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂ oder NHCOR⁶, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl, Br, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₈)-Alkyl, CON-((C₁-C₈)-Alkyl)₂ oder OCO-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein können,

30

R⁶ H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₁-C₈)-Alkylen-COO-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-

C_8)-Alkylen-CO-(C_1-C_8)-alkyl, (C_0-C_8)-Alkylen-COOH, (C_1-C_8)-Alkylen-
 CONH₂, (C_8-C_{10})-Aryl, (C_1-C_4)-Alkylen-(C_8-C_{10})-aryl, Heteroaryl, (C_1-C_4)-
 Alkylen-heteroaryl oder CO-Heteroaryl, wobei Alkyl Cycloalkyl, Alkylen,
 Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, O-(C_1-C_4)-Alkyl) COO-(C_1-C_4 -
 5 Alkyl) oder N-((C_1-C_4)-Alkyl)₂ und wobei Aryl und Heteroaryl mehrfach mit
 F Cl Br, NO₂, CN, O-(C_1-C_4)-Alkyl) S-COO-(C_1-C_4 -Alkyl) N-((C_1-C_4)-
 Alkyl)₂ oder (C_1-C_8)-Alkyl substituiert sein können,

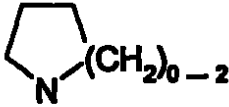
n 0 1 oder 2

10

m 1

o 0 oder 1,

15 Het Triazolyl, Tetrazolyl Oxdiazolyl Pyrazolyl Benzimidazolyl, Furyl,

Triazinyl oder , wobei der heterozyklische Ring
 substituiert sein kann mit R7, R8 und R9,

20 R7, R8 R9 unabhängig voneinander H, F Cl, Br (C_1-C_8)-Alkyl, O-(C_1-C_8)-Alkyl, O-
 (C_2-C_8)-Alkenyl, O-(C_2-C_8)-Alkynyl OH Oxo, O-(C_1-C_8)-Alkyl, NH₂, NH-
 (C_1-C_8)-Alkyl N-((C_1-C_8)-Alkyl)₂ COOH CO-(C_1-C_8)-Alkyl COO-(C_1-C_8)-
 Alkyl CONH₂, CONH-(C_1-C_8)-Alkyl, CON-((C_1-C_8)-Alkyl)₂ (C_0-C_8)-
 Alkylen-Aryl oder (C_1-C_8)-Alkylen-COO-(C_1-C_8)-Alkyl worin Alkyl Alkenyl
 Alkynyl Alkylen und Aryl durch COOH CONH₂ CONH-(C_1-C_8)-Alkyl
 25 CON-((C_1-C_8)-Alkyl)₂ OCO-(C_1-C_8)-Alkyl F, Cl, (C_1-C_8)-Alkyl oder O-(C_1 -
 C_8)-Alkyl substituiert sein können,

und worin 2 der Reste R7 R8 und R9 gemeinsam einen an Het ankondensierten Ring bilden können

30

sowie deren physiologisch verträgliche Salze

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

R1, R2 H

10 R3 R4 unabhängig voneinander F, Cl oder Br,

R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-COOH, (C₀-C₈)-Alkylen-COO-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können,

15

A H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-COOH, (C₀-C₈)-Alkylen-COO-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl,

20

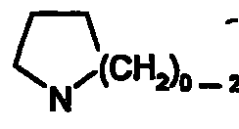
n 0, 1 oder 2,

m 1

25 o 0 oder 1,

Het

Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, , Furyl, Triazinyl oder

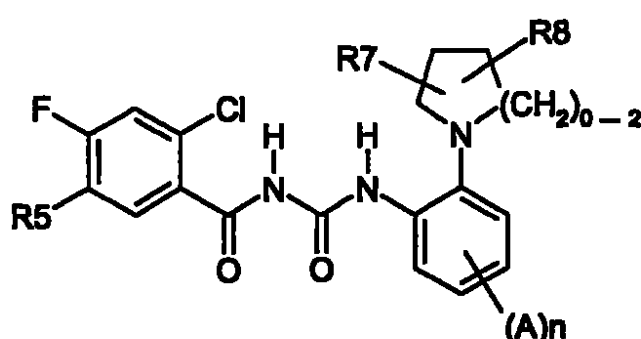


wobei der heterozyklische Ring substituiert sein kann mit R7, R8 und R9,

R7 R8 R9 unabhängig voneinander H (C₁-C₈)-Alkyl, OH, Oxo, NH₂, COOH, ,
COO-(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₈)-Alkyl oder CON-((C₁-C₈)-
Alkyl)₂, , worin Alkyl durch COOH, substituiert sein kann ,

5 sowie deren physiologisch verträgliche Salze

4 Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis
3 dadurch gekennzeichnet, dass darin die Verbindungen die Struktur Ia besitzen



Ia

worin bedeuten

15 R5

H F Cl, Br (C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-(C₁-
C₈)-Alkyl (C₀-C₈)-Alkylen-COOH, (C₀-C₈)-Alkylen-COO-(C₁-C₈)-Alkyl,
SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl,

A
20

H, F Cl Br, (C₁-C₈)-Alkyl CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-(C₁-
C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-COOH, (C₀-C₈)-Alkylen-COO-(C₁-C₈)-Alkyl,
SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl,

R7 H (C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl O-(C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₂-C₈)-Alkenyl, O-(C₂-C₈)-Alkynyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkynylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können,

5 R8 -(C=O)-X

X OH O-(C₁-C₈)-Alkyl NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂

m 1 2

10

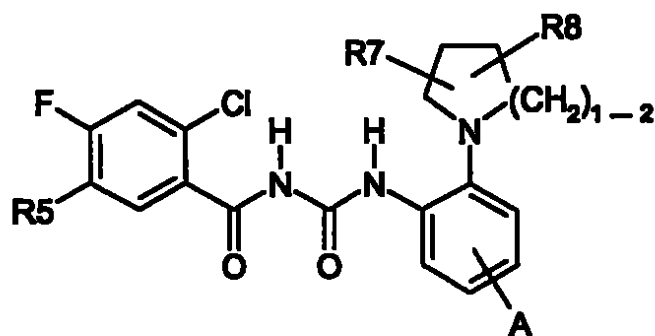
n 1 2

sowie deren physiologisch verträgliche Salze

15

5 Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass darin die Verbindungen die Struktur Iaa besitzen

20



Iaa

worin bedeuten

R5 H, F,

A H F Cl (C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, COO-(C₁-C₈)-Alkyl COOH, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl

5 R7 H, Phenyl

R8 -(C=O)-X

X OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl, NH₂ NH-(C₁-C₈)-Alkyl N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂

10

sowie deren physiologisch verträgliche Salze

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

7 Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und mindestens einen weiteren Wirkstoff

20 8 Arzneimittel, gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren
Wirkstoff eine oder mehrere

Antidiabetika hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren,
Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten PPAR alpha Agonisten
PPAR alpha/gamma Agonisten Fibrate, MTP-Inhibitoren

25 Gallensäureresorptionsinhibitoren CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber,
LDL-Rezeptorinducer ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien Lipoprotein-Lipase
Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren Squalen synthetase inhibitoren

Lipoprotein(a) antagonisten Lipase Inhibitoren Insuline Sulphonylharnstoffe
Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-

30 abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe CART-Agonisten NPY-
Agonisten MC4-Agonisten Orexin-Agonisten H3-Agonisten, TNF-Agonisten CRF-
Agonisten CRF BP-Antagonisten Urocortin-Agonisten β 3-Agonisten MSH

(Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten entkoppelnde Protein 5 2- oder 3-Modulatoren Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren PPAR-Modulatoren RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

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

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

15 11 Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen

12 Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 20 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteniosklerotischer Erscheinungen

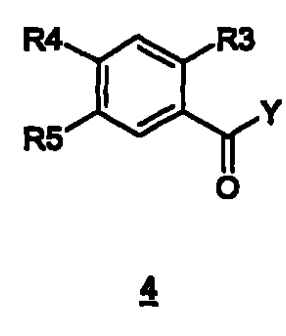
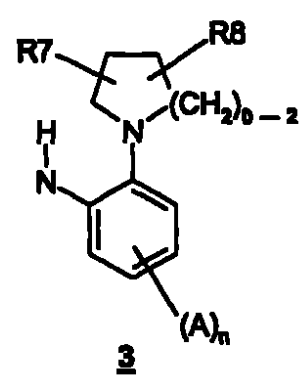
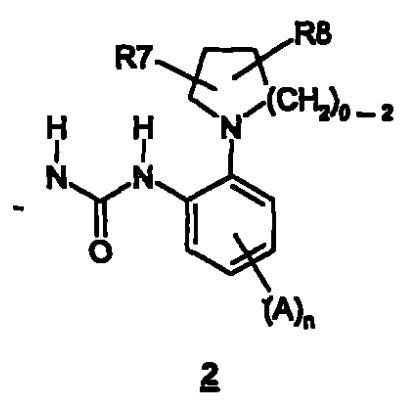
13 Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

25

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

30

57



worin R3 R4, R5 R7 R8 A und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt werden

5

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

10 gebracht wird

15

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No

PCT/EP 03/07078

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D211/62 C07D249/08 C07D257/04 C07D271/10 C07D253/06
C07D231/26 C07D307/68 C07D235/18 A61K31/17 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 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, 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) claims, table 1	1-15
A	EP 0 193 249 A (DUPHAR INT RES) 3 September 1986 (1986-09-03) claims, examples	1-15
P,Y	DE 101 16 768 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 10 October 2002 (2002-10-10) claims, examples	1-15
P,Y	WO 02 096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5 December 2002 (2002-12-05) claims table 1	1-15

-/-

☒ 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
- T document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O⁺ document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P⁺ document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

11 November 2003

Date of mailing of the international search report

27/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5018 Patanlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/07078

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 242 322 A (SANDOZ AG ,SANDOZ AG (CH), SANDOZ AG (DE)) 21 October 1987 (1987-10-21) claims, examples _____	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/07078

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0194300	A	13-12-2001	DE 10116768 A1 AU 6231801 A BR 0111457 A CA 2411082 A1 CN 1434796 T CZ 20024003 A3 WO 0194300 A1 EP 1294682 A1 HU 0301749 A2 NO 20025879 A SK 17252002 A3 US 2002151586 A1	10-10-2002 17-12-2001 24-06-2003 05-12-2002 06-08-2003 12-03-2003 13-12-2001 26-03-2003 29-09-2003 29-01-2003 02-05-2003 17-10-2002
EP 0193249	A	03-09-1986	AU 601145 B2 AU 5410886 A DK 88186 A EP 0193249 A2 ES 8801896 A1 GR 860542 A1 IE 860511 L JP 61218569 A PH 23163 A ZA 8601446 A	06-09-1990 04-09-1986 02-09-1986 03-09-1986 16-05-1988 25-06-1986 01-09-1986 29-09-1986 19-05-1989 29-10-1986
DE 10116768	A	10-10-2002	DE 10116768 A1 AU 6231801 A BR 0111457 A CA 2411082 A1 CN 1434796 T CZ 20024003 A3 WO 0194300 A1 EP 1294682 A1 HU 0301749 A2 NO 20025879 A SK 17252002 A3 US 2002151586 A1	10-10-2002 17-12-2001 24-06-2003 05-12-2002 06-08-2003 12-03-2003 13-12-2001 26-03-2003 29-09-2003 29-01-2003 02-05-2003 17-10-2002
WO 02096864	A	05-12-2002	DE 10125567 A1 DE 10207369 A1 WO 02096864 A1 US 2003176497 A1	05-12-2002 04-09-2003 05-12-2002 18-09-2003
EP 0242322	A	21-10-1987	AT 83477 T AU 602884 B2 AU 7004887 A BR 8701205 A CN 87102145 A , B DE 3783070 D1 DE 3783070 T2 DK 134587 A EG 18296 A EP 0242322 A2 ES 2053579 T3 GR 3007051 T3 HU 43941 A2 IE 60258 B1 JP 62230765 A KR 9100042 B1	15-01-1993 01-11-1990 24-09-1987 12-01-1988 30-09-1987 28-01-1993 13-05-1993 19-09-1987 30-10-1992 21-10-1987 01-08-1994 30-07-1993 28-01-1988 29-06-1994 09-10-1987 19-01-1991

INTERNATI NAL SEARCH REP RT

International Application No

PCT/EP 03/07078

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0242322	A	NZ 219623 A	26-09-1990
		PT 84498 B	10-11-1989
		PT 84498 A	01-04-1987
		SU 1491333 A3	30-06-1989
		TR 23211 A	21-06-1989
		US 4950678 A	21-08-1990
		ZA 8701996 A	26-10-1988

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D211/62 C07D249/08 C07D257/04 C07D271/10 C07D253/06
C07D231/26 C07D307/68 C07D235/18 A61K31/17 A61P3/10

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 7 C07D

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, 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) Ansprüche, Tabelle 1	1-15
A	EP 0 193 249 A (DUPHAR INT RES) 3. September 1986 (1986-09-03) Ansprüche, Beispiele	1-15
P, Y	DE 101 16 768 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 10. Oktober 2002 (2002-10-10) Ansprüche, Beispiele	1-15
P, Y	WO 02 096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5. Dezember 2002 (2002-12-05) Ansprüche, Tabelle 1	1-15
	-/-	

☒ 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^{*} Skizzen Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgetüftelt)
- O^{*} Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- P^{*} Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T^{*} Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X^{*} Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y^{*} Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. November 2003

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

27/11/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 eps nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Menegaki, F

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitrag Anspruch Nr
A	EP 0 242 322 A (SANDOZ AG ,SANDOZ AG (CH), SANDOZ AG (DE)) 21 Oktober 1987 (1987-10-21) Ansprüche, Beispiele _____	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Patenzentrum

PCT/EP 03/07078

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	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
		HU 0301749 A2	29-09-2003
		NO 20025879 A	29-01-2003
		SK 17252002 A3	02-05-2003
		US 2002151586 A1	17-10-2002
EP 0193249 A	03-09-1986	AU 601145 B2	06-09-1990
		AU 5410886 A	04-09-1986
		DK 88186 A	02-09-1986
		EP 0193249 A2	03-09-1986
		ES 8801896 A1	16-05-1988
		GR 860542 A1	25-06-1986
		IE 860511 L	01-09-1986
		JP 61218569 A	29-09-1986
		PH 23163 A	19-05-1989
		ZA 8601446 A	29-10-1986
DE 10116768 A	10-10-2002	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
		HU 0301749 A2	29-09-2003
		NO 20025879 A	29-01-2003
		SK 17252002 A3	02-05-2003
		US 2002151586 A1	17-10-2002
WO 02096864 A	05-12-2002	DE 10125567 A1	05-12-2002
		DE 10207369 A1	04-09-2003
		WO 02096864 A1	05-12-2002
		US 2003176497 A1	18-09-2003
EP 0242322 A	21-10-1987	AT 83477 T	15-01-1993
		AU 602884 B2	01-11-1990
		AU 7004887 A	24-09-1987
		BR 8701205 A	12-01-1988
		CN 87102145 A ,B	30-09-1987
		DE 3783070 D1	28-01-1993
		DE 3783070 T2	13-05-1993
		DK 134587 A	19-09-1987
		EG 18296 A	30-10-1992
		EP 0242322 A2	21-10-1987
		ES 2053579 T3	01-08-1994
		GR 3007051 T3	30-07-1993
		HU 43941 A2	28-01-1988
		IE 60258 B1	29-06-1994
		JP 62230765 A	09-10-1987
		KR 9100042 B1	19-01-1991

INTERNATI NALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Patenzusammenfassung

PCT/EP 03/07078

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0242322 A		NZ 219623 A	26-09-1990
		PT 84498 B	10-11-1989
		PT 84498 A	01-04-1987
		SU 1491333 A3	30-06-1989
		TR 23211 A	21-06-1989
		US 4950678 A	21-08-1990
		ZA 8701996 A	26-10-1988

**(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
22 Enero 2004 (22 01 2004)
PCT
- (10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/007455 A1

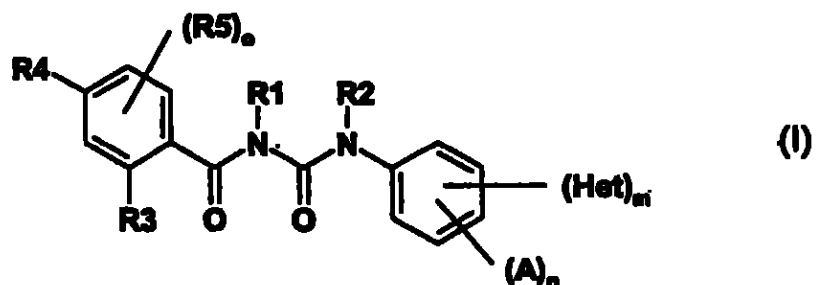
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07D 211/62, 249/08, 257/04,
271/10, 253/06 231/26, 307/68,
235/18, A61K 31/17, A61P 3/10
- (21) Número de Solicitud Internacional PCT/EP2003/007078
- (22) Fecha de Presentación Internacional 3 Julio 2003 (03 07 2003)
- (25) Idioma de Presentación Alemán
- (26) Idioma de Publicación Alemán
- (30) Datos de Prioridad
102 31 627 9 12 Julio 2002 (12 07 2002) DE
103 06 503 2 17 Febrero 2003 (17 02 2003) DE
103 20 326 5 6 Mayo 2003 (06 05 2003) DE
- (71) Solicitante AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE),
Brüningstrasse 50, 95929 Frankfurt (DE)
- (72) Inventores SCHOENAFINGER, Karl, Holunderweg 8, 63755 Alzenau (DE),
DEFOSSA, Elisabeth, Scheidgraben 10, 65510 Idstein (DE) KADEREIT,
Dieter, Johann Strauss Strasse 18a, 65779 Kelkheim (DE), VON ROEDERN,
Erich, Lindenstrasse 40 65795 Hattersheim (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)
- (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 expirar el periodo provisto para corregir las reivindicaciones
Adicional publicación se hará si se reciben dichas 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

(54) Título BENZOIL UREAS HETEROCÍCLICAMENTE SUSTITUIDAS, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS



(57) Extracto La invención se relaciona con benzoil ureas heterocíclicamente sustituidas, en adición a sus sales compatibles fisiológicamente y sus derivados fisiológicamente funcionales. La invención se relaciona en particular con compuestos de fórmula (I) donde los grupos se definen como se cita en la descripción, en adición a sus sales fisiológicamente compatibles y con un método para producir dichos compuestos. Los compuestos son adecuados por ejemplo, para tratar la diabetes tipo 2

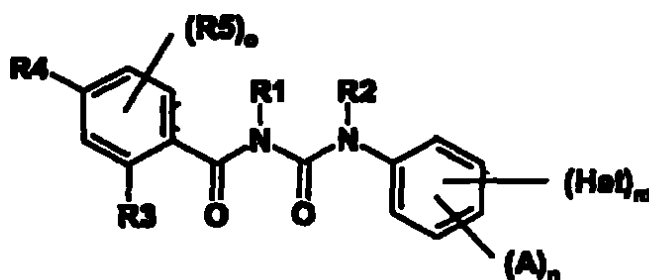
BENZOILUREAS HETEROCÍCLICAMENTE SUSTITUIDAS, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

La invención se refiere a benzoilureas heterocíclicamente sustituidas y también a sus sales fisiológicamente toleradas y derivados fisiológicamente funcionales.

En la técnica anterior ya se han descrito benzoilureas heterocíclicamente sustituidas con acción pesticida (documento EP 0 242 322).

Es un objeto de la invención proporcionar compuestos terapéuticamente utilizables que ejercen una acción reductora del azúcar en sangre.

La invención por lo tanto se refiere a compuestos de fórmula I,



I

donde

R1, R2 son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ donde alquilo puede estar sustituido con OH, O-alquilo C₁-C₄, NH₂, NH-alquilo C₁-C₄ o N[alquilo (C₁-C₆)]₂, o son O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, COO-alquilo C₁-C₆, alquileno (C₁-C₆)-COOH, o alquileno (C₁-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆,

R3, R4 son cada uno independientemente F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₄, O-alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, y alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar cada uno polisustituidos con F, Cl, o Br;

R5 es H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆, O-(alquilo C₁-C₄), CO-alquilo C₁-C₆, alquileno (C₀-C₆)-COOH, alquileno (C₀-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, O-alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, y alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar cada uno polisustituidos con F, Cl o Br;

A es H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, alquileno (C₀-C₆)-COOH, alquileno (C₀-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, O-alquilo C₁-C₆, S(O)_{1,2}-alquilo (C₁-C₆)-, NH-alquilo C₁-C₆, N-(alquilo (C₁-C₆))₂, COOH, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂HN₂, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, SO₂N-(alquilo (C₁-C₆))₂ o NHCOR₆, y alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar cada uno polisustituidos con F, Cl, Br, COOH, COO-alquilo C₁-C₆, COHN₂, CONH-alquilo C₁-C₆, CON(alquilo (C₁-

$C_6))_2$ u OCO-alquilo C_1-C_6 ,

- R6 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo (C_3-C_7) -alquileno C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_6 , alquimilo C_2-C_6 , alquileno (C_1-C_6) -COO-alquilo C_1-C_6 , alquileno (C_1-C_6) -CO-alquilo C_1-C_6 , alquileno (C_6-C_6) -COOH, alquileno (C_1-C_6) -CONH₂, arilo C_6-C_{10} , alquileno (C_1-C_4) -arilo C_6-C_{10} , heteroarilo, alquileno (C_1-C_4) -heteroarilo o CO-heteroarilo, y alquilo, cicloalquilo, alquileno, alquenilo y alquimilo pueden estar cada uno polisustituidos con F, Cl, Br, O-(alquilo C_1-C_4), COO-alquilo (C_1-C_4) o N-(alquilo $(C_1-C_4))_2$ y arilo y heteroarilo con F, Cl, Br, NO₂, CN, O-(alquilo C_1-C_4), S-COO(alquilo C_1-C_4), N-(alquilo $(C_1-C_4))_2$ o alquilo C_1-C_6 ,

- 10 n es 0, 1, 2 ó 3,
 m es 1, 2, 3, 4 ó 5,
 o es 0, 1, 2, ó 3,

- Het es anillo heterocíclico de 4- a 7- miembros que puede contener hasta 4 átomos N, O o S como miembros del anillo, a excepción de pirrol, y el anillo
 15 heterocíclico puede estar sustituido con R7, R8 y R9,

- R7, R8 y R9 son cada uno independientemente, H, F, Cl, Br, alquilo C_1-C_6 , O-alquilo C_1-C_6 , O-alquenilo C_2-C_6 , O-alquimilo C_2-C_6 , OH, oxo, O-alquilo C_1-C_6 , NH₂, NH-alquilo C_1-C_6 , N-(alquilo $(C_1-C_6))_2$, COOH, CO-alquilo C_1-C_6 , COO-alquilo C_1-C_6 , CONH₂, CONH-alquilo C_1-C_6 , CON-(alquilo $(C_1-C_6))_2$, alquileno (C_6-C_6) -arilo, o
 20 alquileno (C_1-C_6) -COO-alquilo C_1-C_6 , donde alquilo, alquenilo, alquimilo, alquileno y arilo pueden estar sustituidos con COOH, CONH₂, CONH-alquilo C_1-C_6 , CON-(alquilo $(C_1-C_6))_2$, OCO-alquilo C_1-C_6 , F, Cl, alquilo C_1-C_6 u O-alquilo C_1-C_6 ,

y donde 2 de los radicales R7, R8 y R9 juntos pueden formar un anillo condensado en Het,

- 25 y también sus sales fisiológicamente toleradas
 Se da preferencia a los compuestos de fórmula I donde
 R1, R2 son H,

R3, R4 son cada uno independientemente F, Cl o Br,

- R5 es H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo C_1-C_6 , O-alquilo C_1-C_6 , CO-alquilo C_1-C_6 , alquileno (C_6-C_6) -COOH, alquileno (C_6-C_6) -COO-alquilo C_1-C_6 , SO₂-alquilo C_1-C_6 , O-alquenilo C_2-C_6 o alquimilo C_2-C_6 , y alquilo, alquenilo y alquimilo
 30 pueden estar cada uno polisustituidos con F, Cl o Br,

- A es H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo C_1-C_6 , CO-alquilo C_1-C_6 , alquileno (C_6-C_6) -COOH, alquileno (C_6-C_6) -COO-alquilo C_1-C_6 , SO₂-alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquimilo C_2-C_6 , O-alquilo C_1-C_6 , S(O)₁₋₃-alquilo (C_1-C_6) , NH-alquilo C_1-C_6 , N-(alquilo $(C_1-C_6))_2$, COOH, COO-alquilo C_1-C_6 , CONH₂, CONH-alquilo C_1-C_6 , CON-(alquilo $(C_1-C_6))_2$, SO₂HN₂, SO₂NH-alquilo C_1-C_6 , SO₂N-(alquilo $(C_1-C_6))_2$ o
 35

NHCOR₆, y alquilo, alqueno y alquino pueden estar cada uno polisustituidos con F, Cl, Br, COOH, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, CON(alquilo (C₁-C₆))₂ u OCO-alquilo C₁-C₆,

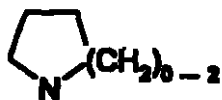
- 5 R₆ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo (C₃-C₇)-alqueno C₁-C₄, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alqueno (C₁-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, alqueno (C₁-C₆)-CO-alquilo C₁-C₆, alqueno (C₀-C₆)-COOH, alqueno (C₁-C₆)-CONH₂, arilo C₆-C₁₀, alqueno (C₁-C₄)-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo, alqueno (C₁-C₄)-heteroarilo o CO-heteroarilo, y alquilo, cicloalquilo, alqueno, alqueno y alquino pueden estar cada uno polisustituidos con F, Cl, Br, O-(alquilo C₁-C₄), COO-alquilo
- 10 (C₁-C₄) o N-(alquilo (C₁-C₄))₂ y arilo y heteroarilo con F, Cl, Br, NO₂, CN, O-(alquilo C₁-C₄), S-COO(alquilo C₁-C₄), N-(alquilo (C₁-C₄))₂ o alquilo C₁-C₆,

n es 0, 1, ó 2,

m es 1,

o es 0 ó 1,

- 15 Het es triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, bencimidazolilo, furilo, triazinilo o



y el anillo heterocíclico puede estar sustituido con R₇, R₈ y R₉;

- R₇, R₈ y R₉ son cada uno independientemente, H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, O-
- 20 alquilo C₁-C₆, O-alqueno C₂-C₆, O-alquino C₂-C₆, OH, oxo, O-alquilo C₁-C₆, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N-(alquilo (C₁-C₆))₂, COOH, CO-alquilo C₁-C₆, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo (C₁-C₆))₂, alqueno (C₀-C₆)-arilo, o alqueno (C₁-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, donde alquilo, alqueno, alquino, alqueno y arilo pueden estar sustituidos con COOH, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo
- 25 (C₁-C₆))₂, OCO-alquilo C₁-C₆, F, Cl, alquilo C₁-C₆ u O-alquilo C₁-C₆,

y donde 2 de los radicales R₇, R₈ y R₉ juntos pueden formar un anillo condensado en Het;

y también sus sales fisiológicamente toleradas

Adicionalmente se da preferencia a los compuestos de fórmula I donde

- 30 R₁, R₂ son H,

R₃, R₄ son cada uno independientemente F, Cl o Br;

- R₅ es H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₄, CO-
- alquilo C₁-C₆, alqueno (C₀-C₆)-COOH, alqueno (C₀-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, SO₂-
- alquilo C₁-C₆, O-alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, y alquilo, alqueno y alquino
- 35 pueden estar cada uno polisustituidos con F, Cl o Br;

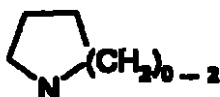
A es H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, alquileo (C₀-C₆)-COOH, alquileo (C₀-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆,

n es 0, 1, ó 2,

5 m es 1,

o es 0 ó 1,

Het es triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, furilo, triazinilo o



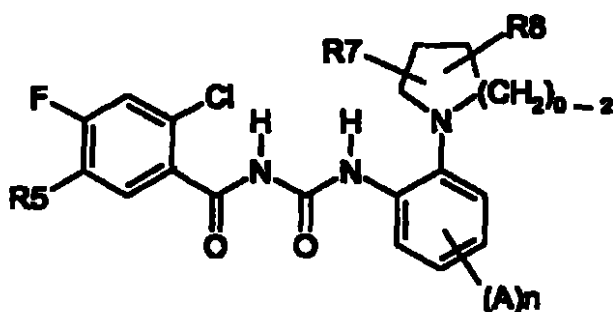
y el anillo heterocíclico puede estar sustituido con R7, R8 y

R9

10 R7, R8 y R9 son cada uno independientemente, H, alquilo C₁-C₆, OH, oxo, NH₂, COOH, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, o CON-(alquilo (C₁-C₆))₂, donde alquilo puede estar sustituido con COOH,

y también sus sales fisiológicamente toleradas.

Muy particularmente se da preferencia a los compuestos de fórmula Ia



Ia

15

donde

R5 es H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, alquileo (C₀-C₆)-COOH, alquileo (C₀-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆,

20 A es H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, alquileo (C₀-C₆)-COOH, alquileo (C₀-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆,

R7 es H, alquilo C₁-C₆, alquileo (C₀-C₆)-arilo, O-alquilo C₁-C₆, O-alquileo C₂-C₆, O-alquileo C₂-C₆, y los radicales alquilo, arilo, alquileo y alquileo pueden

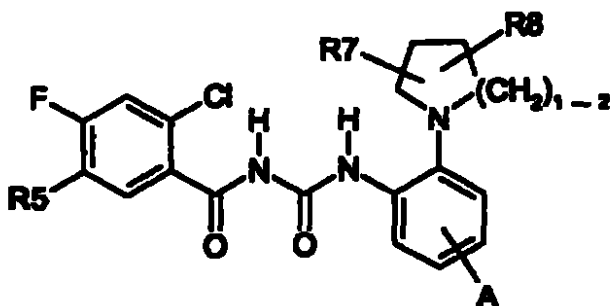
25 estar mono o polisustituidos con F, Cl o Br,

R8 es -(C=O)-X

X es OH, O-alquilo C₁-C₆, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N-(alquilo (C₁-C₆))₂,
m es 1, 2;
n es 1 ó 2,

y también sus sales fisiológicamente toleradas

5 Adicionalmente se da preferencia muy particular a los compuestos de fórmula
 Iaa,



Iaa

10 donde

R5 es H, F,

A es H, F, Cl, alquilo C₁-C₆, CF₃, COO-alquilo C₁-C₆, COOH, SO₂,
 alquilo C₁-C₆,

R7 es H, fenilo,

15 **R8** es -(C=O)-X

X es OH, O-alquilo C₁-C₆, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N-(alquilo (C₁-C₆))₂,
 y también sus sales fisiológicamente toleradas.

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

Los radicales alquilo en los sustituyentes A, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y
 R9 pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Cuando los radicales o sustituyentes pueden ocurrir más de una vez en los
 compuestos de fórmula I, pueden definirse cada uno independientemente como se
 25 especifica y ser iguales o diferentes.

Como consecuencia de su mayor solubilidad en agua comparada con los
 compuestos iniciales o básicos, las sales farmacéuticamente aceptables son
 particularmente adecuadas para las aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un
 amón o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos

farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico y ácido sulfúrico, y también ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucólico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido lactiobiónico, ácido maléico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido p-toluenosulfónico y ácido tartárico. Las sales básicas farmacéuticamente aceptable son sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio), (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propandiol) de trimetanol, dietanolamina, lisina o etilendiamina.

Las sales que tienen un anión farmacéuticamente inaceptable, por ejemplo trifluoroacetato, están también comprendidas dentro del alcance de la invención como intermedios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para usarse en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo *in vitro*.

El término "derivado fisiológicamente funcional" que se usa en el presente documento se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención, por ejemplo un éster que es capaz, al ser administrado a un mamífero, por ejemplo un humano, de formar directa o indirectamente un compuesto de fórmula I o un metabolito activo del mismo.

Los derivados fisiológicamente funcionales incluyen también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo como describen H. Okada y cols., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Tales profármacos pueden o no ser activos en sí mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir también en diferentes formas polimórficas, por ejemplo como formas amorfas y cristalinas polimórficas. Todas las formas polimórficas de los compuestos de acuerdo con la invención están comprendidas en el alcance de la invención y son un aspecto adicional de la invención.

Todas las referencias que se hacen a continuación a "compuesto(s) de fórmula I" se refieren al (a los) compuesto(s) de fórmula I como se describen anteriormente, y también a sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales como se describe en el presente documento.

Un radical arilo se refiere a un radical fenilo, naftilo, bifenilo, tetrahidronaftilo, alfa o betatetralona, indanilo o indan-1-onilo.

El (los) compuesto(s) de fórmula I pueden administrarse también en combinación con ingredientes activos adicionales.

La cantidad de un compuesto de fórmula I que es necesario para lograr el efecto biológico deseado depende de una serie de factores, por ejemplo el compuesto específico seleccionado, el uso que se pretende, el modo de administración y el estado clínico del paciente. La dosis diaria generalmente está en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente entre 3 mg y 50 mg) al día por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede, por ejemplo, estar en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg y puede administrarse ventajosamente como infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo por minuto. Las soluciones de infusión adecuadas para estos fines pueden contener, por ejemplo, de 1 ng a 10 mg del ingrediente activo, típicamente de 1 ng a 10 mg por mililitro. Las dosis individuales pueden contener de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. Las ampollas para inyección pueden por lo tanto contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones monodosis que pueden administrarse oralmente, por ejemplo comprimidos o cápsulas, pueden contener por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. Los compuestos de fórmula I pueden usarse para la terapia de las afecciones mencionadas anteriormente solos, aunque preferiblemente están en forma de una composición farmacéutica con un transportador aceptable. El transportador, por supuesto tiene que ser aceptable, en el sentido de que es compatible con los otros constituyentes de la composición y no es perjudicial para la salud del paciente. El soporte puede ser un sólido o un líquido o ambos y está preferiblemente formulado con el compuesto en forma monodosis, por ejemplo en forma de comprimido, que puede contener del 0,05 al 95% en peso del ingrediente activo. Asimismo, puede haber presentes sustancias farmacéuticamente activas adicionales, incluyendo compuestos adicionales de fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden producirse mediante uno de los procedimientos farmacéuticos que consisten esencialmente en mezclar los ingredientes con transportadores y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas que son adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo sublingual) y parenteral (por ejemplo subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque el modo de administración más adecuado depende en cada caso individual, de la naturaleza y gravedad de la afección a tratar y del tipo de compuesto de fórmula I usado en cada caso. Las formulaciones recubiertas y las formulaciones de liberación lenta recubiertas están también comprendidas en el alcance de la invención. Se da preferencia a las formulaciones resistentes a ácido y a los fluidos gástricos. Los recubrimientos adecuados resistentes a los fluidos gástricos incluyen acetatoftalato, acetatoftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato metílico.

Los compuestos farmacéuticos para la administración oral pueden estar en forma de unidades separadas, por ejemplo cápsulas, obleas, pastillas, o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad determinada del compuesto de fórmula I, en forma de polvo o gránulos, como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de una solución de aceite en agua o agua en aceite. Como ya se ha mencionado, estas composiciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento farmacéutico adecuado que incluye una etapa en la que se ponen en contacto el ingrediente activo y el transportador (que pueden estar constituido por uno o más ingredientes activos). En general, las composiciones se preparan mediante mezclado uniforme y homogéneo del ingrediente activo con un líquido y/o transportador sólido finamente dividido, después de lo cual se da forma al producto, si fuera necesario. Por ejemplo, puede producirse un comprimido comprimiendo o dando forma a un polvo o gránulos del compuesto, opcionalmente con uno o más ingredientes activos. Los comprimidos comprimidos pueden prepararse dando forma de comprimido al compuesto en forma fluida, por ejemplo un polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o uno (o más) tensioactivos/dispersantes en una máquina adecuada. Los comprimidos conformados pueden prepararse dando forma al compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración peroral (sublingual) incluyen pastillas que contienen el compuesto de fórmula I con un aroma, usualmente sacarosa, y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que incluyen el compuesto en una base inerte tal como gelatina o sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral incluyen preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula I que son preferiblemente isotónicos con la sangre del receptor pretendido. Estas preparaciones se administran preferiblemente de forma intravenosa, aunque la administración puede ser también subcutánea, intramuscular o intradérmica en forma de inyección. Estas preparaciones pueden producirse preferiblemente mezclando en compuesto con agua y esterilizando la solución obtenida y haciéndola isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de acuerdo con la invención generalmente contienen del 0,1 al 5% en peso del compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal son preferiblemente en forma de supositorios monodosis. Estos pueden prepararse mezclando un compuesto de fórmula I con uno o más transportadores convencionales sólidos, por ejemplo, manteca de cacao, y dando forma a la mezcla resultante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico sobre la piel están

preferiblemente en forma de ungüento, crema, loción, pasta, spray, aerosol o aceite. Los transportadores adecuados incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El ingrediente activo está generalmente presente en una concentración del 0,1 al 15% en peso de la composición, preferiblemente del 0,5 al 2%.

También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para las aplicaciones transdérmicas pueden estar en forma de parches únicos que son adecuados para el contacto por periodos prolongados con la epidermis del paciente. Tales parches ventajosamente contienen el ingrediente activo en una solución acuosa opcionalmente tamponada, disuelta y/o dispersa en un adhesivo o dispersa en un polímero. Una concentración de ingrediente activo adecuada es aproximadamente del 1% al 35%, preferiblemente aproximadamente del 3 al 15%. Una forma particular liberar el ingrediente activo es mediante electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en *Pharmaceutical Research*, 2(6) 318 (1986).

Los siguientes son ingredientes activos adicionales para productos combinados. Todos los antidiabéticos mencionados en el Rote Liste 2001, capítulo 12. Pueden combinarse con los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, en particular para la potenciación sinérgica de la acción. La combinación de ingredientes activos puede administrarse de forma separada, administrando los ingredientes activos al paciente o en forma de productos de combinación en los que hay presentes una pluralidad de ingredientes activos en una preparación farmacéutica. La mayoría de los ingredientes activos que se listan a continuación en el presente documento se describen en *USP Dictionary of USAN and International Drug Names*, US Pharmacopoeia, Rockville 2001.

Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina, por ejemplo *Lantus®* (véase www.lantus.com) o HMR 1964, insulinas de acción rápida (véase el documento US 6.221.633), derivados de GLP-1, por ejemplo los descritos en el documento WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S, e ingredientes activos hipoglucémicos activos oralmente.

Los ingredientes activos hipoglucémicos preferiblemente incluyen sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1, abridores del canal de potasio, por ejemplo los descritos en el documento WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, sensibilizadores de insulina, inhibidores de enzimas hepáticas que están implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que alteran el metabolismo

lipídico tales como ingredientes activos como antihiperlipidémicos e ingredientes activos como antilipidémicos, compuestos que reducen la ingestión de alimentos, agonistas de PPAR y PXR e ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β .

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

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

 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un agonista γ de PPAR, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570

15 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un agonista α de PPAR, por ejemplo GW 9578, GW 7647

 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un agonista α/γ mixto de PPAR, por ejemplo, GW 1536, AVE 8048, AVE 8134, AVE 0847, o como se describe en los documentos PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE 10142734.4

20 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un fibrato, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato, bezafibrato.

 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de MTP, por ejemplo, implitapida, BMS-201038, R-103757

25 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de ácidos biliares (véase, por ejemplo, los documentos US 6.245 744 o US 6.221 897), por ejemplo, HMR 1741

 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de CETP, por ejemplo, JTT-705

30 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un absorbente de ácido biliar polimérico, por ejemplo, colestiramina, colessevelam.

 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un inductor del receptor de LDL (véase el documento US 6.342 512), por ejemplo, HMR1171, HMR1586

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

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un antioxidante, por ejemplo, OPC-14117

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

5 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de ATP-citrato liasa, por ejemplo, SB-204990

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

10 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un antagonista de una lipoproteína A, por ejemplo, CI-1027 o ácido nicotínico

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

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

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

20 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con una biguanida, por ejemplo, metformin.

En una realización más de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con una meglitinida, por ejemplo, repaglinida.

25 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un tiazolidindiona, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, o los compuestos que se describen en el documentos WO 97/41097 de Dr Reddy's Research Foundation, en particular 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinimetoxi]fenil metil]-2,4-tiazolidindiona.

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

30 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un ingrediente activo que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

35 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con más de uno de los compuestos mencionados anteriormente, por ejemplo en combinación con una sulfonilurea y metformin, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformin, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformin, insulina y

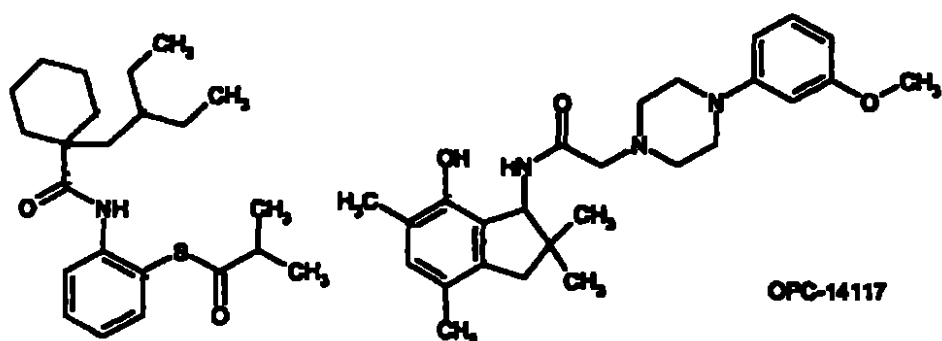
troglitazona, insulina y lovastatina, etc

- En una realización adicional, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice"
- 5 Asakawa, A, y cols., M., Hormone and metabolic research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, por ejemplo ácido {4-[(4-aminoquinoxalin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida-naftalen-1-sulfónico, clorhidrato (CGP 71683A)), agonistas de MC4 (por ejemplo ácido [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxo-etil]amida 1-amino-1,2,3,4-
 - 10 tetrahidronaftalen-2-carboxílico, (documento WO 01/91752)), antagonistas de orexin (por ejemplo 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea, clorhidratos (SB-334867-A)), agonistas de H3 (sal del ácido (3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona-oxálico (documento WO 00/63208)), agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por ejemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-
 - 15 9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por ejemplo urocortín), agonistas de urocortín, agonistas de $\beta 3$ (por ejemplo 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamina]etanol, clorhidratos (documentos WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK-A (por ejemplo sal del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)azol-2-ilcarbamoil]-5,7-
 - 20 dimetilindol-1-il}acéticotrifluoroacético (documento WO 99/15525)), inhibidores de la reabsorción de serotonina (por ejemplo dexfenfluramina, compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos (por ejemplo WO 00/71549), agonistas de 5HT por ejemplo sal del ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazinoxálico (documento WO 01/09111),
 - 25 agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento (por ejemplo hormona del crecimiento humana), compuestos liberadores de la hormona del crecimiento éster *tert*-butílico del ácido (6-benziloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (documento WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884),
 - 30 moduladores de la proteína desacopladora 2 ó 3, antagonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W , Leimung, Matthew C , Rozhavskaya-Arena, Marina, Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, Doprexin), inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo el documento WO 00/40569), moduladores
 - 35 de PPAR (por ejemplo el documento WO 00/78312), moduladores de RXR o agonistas de TR- β .

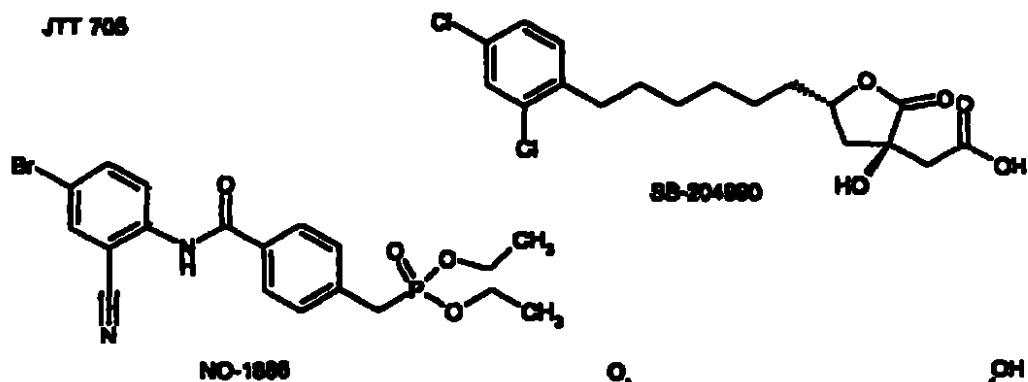
En una realización de la invención, el otro ingrediente activo es leptina, véase

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

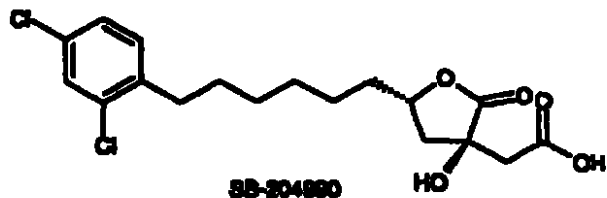
- En una realización, el otro ingrediente activo es dexanfetamina o anfetamina.
- 5 En una realización, el otro ingrediente activo es fenfluramina o dexfenfluramina.
- En otra realización, el otro ingrediente activo es sibutramina.
- En una realización, el otro ingrediente activo es orlistat.
- En una realización, el otro ingrediente activo es mazindol o fentermina.
- En una realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación
- 10 con materiales de fibra alimenticia, preferiblemente materiales de fibra alimenticia insoluble (véase, por ejemplo, Carob/Caromax® (Zunft H J, y cols., Carbo pulp preparation for treatment of hipercolesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sept-Oct), 18(5), 230-(6). Caromax es un producto que contiene carob provisto por Nutrinova, Nutrition Specialities & Food Ingredients GMBH, Industriepark Höchst,
- 15 65926 Frankfurt/Main)). Es posible combinar Caromax® en una preparación o por administración separada de los compuestos de fórmula I y Caromax® Caromax® puede administrarse también en forma de productos alimentarios, por ejemplo, en productos de pastelería o barras de cereales.
- Se apreciará que cualquier combinación adecuada de los compuestos de acuerdo
- 20 con la invención con uno o más de los compuestos mencionados anteriormente y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales se considera como cubierta por el alcance de protección de la presente invención.



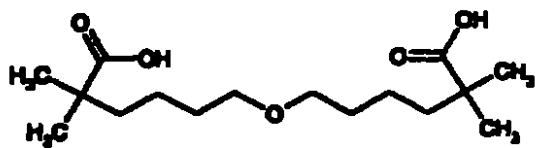
JTT 706



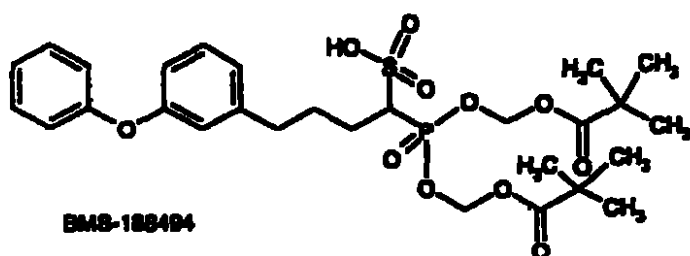
NO-1886



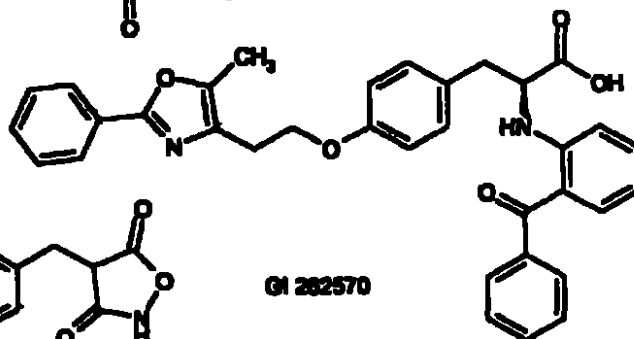
SB-204890



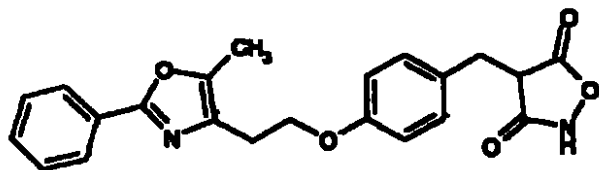
CI-1027



BMS-188494



GI 282570



JTT-501

Los ejemplos aducidos a continuación en el presente documento sirven para ilustrar la invención, aunque no la limitan. Los puntos de fusión y los puntos de descomposición (p.f.) no están corregidos y dependen generalmente de la velocidad de calentamiento

Ejemplo 1**a) 1-(3-fluoro-4-nitrofenil)-1-H-[1,2,4]triazol**

Se calentó a reflujo la mezcla constituida por 2,5 g de 3-fluoro-4-nitrofenilhidrazina, 1,2 g de [1,2,3]triazina y 50 ml de etanol agitando durante 6 horas.

- 5 Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna (disolvente 99:1 diclorometano:metanol, gel de sílice).

Rendimiento 0,8 g p.f. 99,9°C

b) 1-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-[1,2,4]triazol

- Se introdujo hidrógeno a presión atmosférica en la mezcla constituida por 260 mg de 1-(3-fluoro-4-nitrofenil)-1H-[1,2,4]triazol, 30 mg de Pd/C y 30 ml de tetrahidrofurano hasta que se incorporó la cantidad teórica. Después de eliminar el catalizador mediante filtración con succión y concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo aceitoso restante se purificó por cromatografía en columna (disolvente. 98:2 diclorometano:metanol, gel de sílice)

- 15 Rendimiento 100 mg p.f. 93,6°C

c) 1-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-[1,2,4]triazol-1-ilfenil)urea

- La solución de cantidades equivalentes de isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzoil se añadió gota a gota a la solución de 75 mg de 1-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-[1,2,4]-triazol en 4 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 84 mg p.f. 195,0°C

Ejemplo 2**a) 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol**

- 25 Se calentó a 95°C la mezcla constituida por 590 mg de hidrazida 3-metoxi-4-nitrobenzoica 6 ml de piridina y 210 mg de tioacetamida durante 2 horas. Después de enfriar, se eliminaron las fracciones volátiles a presión reducida a 40°C y el residuo se sometió a purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, disolvente 95:5 diclorometano:metanol)

- 30 Rendimiento 100 mg p.f. 176,0°C

b) 2-metoxi-4-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)fenilamina

se preparó hidrogenando 100 mg de 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol en presencia de Pd/C en THF y se usó sin purificación adicional

Rendimiento 110 mg (bruto) p.f. 76,9°C

- 35 c) 1-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-3-[2-metoxi-4-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]urea

La solución de cantidades equivalentes de isocianato de 2-cloro-4-

fluorobenzoilo se añadió gota a gota a la solución de 35 mg de 2-metoxi-4-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)fenilamina en 3 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se eliminó el sólido mediante filtración con succión, se agitó con t-butilmetiléter, se eliminó mediante filtración con succión, y se

5 secó a presión reducida.

Rendimiento 33 mg p.f. 269,1°C

Ejemplo 3

1-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-3-[2-metoxi-4-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]urea

10 La solución de cantidades equivalentes de isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzoilo se añadió gota a gota a la solución de 30 mg de 2-metoxi-4-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)fenilamina en 3 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se eliminó el sólido mediante filtración con succión, se agitó con isopropanol, y se secó a presión reducida.

15 Rendimiento 50 mg p.f. 227,5°C

Ejemplo 4

a) [5-(3-metoxi-4-nitrofenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]acetato etílico

Se añadieron 477 mg de clorhidrato del éster etílico del ácido imídico a la solución de 633 mg de hidrazida 3-metoxi-4-nitrobenzoica en 2 ml de N-metilpirrolidona y la mezcla se calentó a 140°C durante 3 horas. Después de enfriar, la

20 mezcla se mezcló con 50 ml de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Después de secar y concentrar la fase orgánica, se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, disolvente 95 5 diclorometano:metanol)

Rendimiento 220 mg p.f. aceite

25 b) [5-(4-amino-3-metoxifenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]acetato etílico

Se añadieron 50 mg de Pd/C a la solución de 200 mg de [5-(3-metoxi-4-nitrofenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]acetato etílico en 100 ml de etanol y se introdujo hidrógeno en la mezcla a temperatura ambiente hasta que se incorporó la cantidad teórica. Después se eliminó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado.

30 Rendimiento 140 mg p.f. aceite

c) ácido [5-(3-metoxi-4-nitrofenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]acético

La mezcla de 140 mg de [5-(3-metoxi-4-nitrofenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]acetato etílico, 5 ml de metanol y 1 ml de hidróxido sódico 1 N se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se eliminaron las fracciones volátiles en una evaporadora

35 giratoria, el residuo se diluye con 10 ml de agua y se ajusta a pH 5 usando ácido clorhídrico 1 N. Se eliminó el sólido mediante filtración con succión después de agitar

Rendimiento 99 mg p.f. 135,5°C

d) Ácido (5-(4-(3-(2-cloro-4-fluorobenzoyl)ureido)-3-metoxifenil)-4H-(1,2,4)triazol-3-il)acético

Se añadió gota a gota la solución de cantidades equivalentes de isotiocianato de 2-cloro-4-fluorobenzoyl en acetonitrilo a la solución de 89 mg de [5-(3-metoxi-4-nitrofenil)-4H-(1,2,4)triazol-3-il]acetato en 5 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Después el sólido formado se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 70 mg p.f. >300°C (descomp.)

Ejemplo 5

10 a) ácido 2-[3-metil-5-(2-nitrofenil)-[1,2,4]triazol-4-il]benzoico

Se calentó a 80°C la mezcla constituida por 1,8 g de hidrazida 2-nitrobenzoica, 1,6 g de 2-metilbenzo[d][1,3]oxalm-4-ona y 5 ml de N-metilpirrolidona agitando durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se mezcló con agua hasta obtener una ligera turbiedad y se agitó durante 1 hora más, tiempo durante el cual precipitó un sólido que se eliminó mediante filtración con succión, se recristalizó de etanol y se secó a presión reducida.

Rendimiento 0,89 g p.f. 228,7°C

b) ácido 2-[3-metil-5-(4-nitrofenil)-[1,2,4]triazol-4-il]benzoico

se preparó de forma correspondiente a partir de hidrazida 4-nitrobenzoica y se recristalizó de isopropanol.

Rendimiento 0,6 g p.f. 275,4°C

c) ácido 2-[3-(2-aminofenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il]benzoico

se preparó hidrogenando 400 mg de ácido 2-[3-metil-5-(4-nitrofenil)-[1,2,4]triazol-4-il]benzoico en presencia de Pd/C en tetrahidrofurano y se purificó agitando con diclorometano.

Rendimiento 240 mg p.f. 179,4°C

d) ácido 2-[3-(4-aminofenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il]benzoico

se preparó hidrogenando 270 mg de ácido 2-[3-metil-5-(4-nitrofenil)-[1,2,4]triazol-4-il]benzoico en presencia de Pd/C en tetrahidrofurano y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, disolvente 95:5 diclorometano:metanol).

Rendimiento 75 mg p.f. 207,8°C

e) ácido 2-(3-(2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoyl)ureido]fenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il)benzoico

La solución de cantidades equivalentes de isocianato de 2-cloro-4-fluorobenzoyl se añadió gota a gota a la solución de 88 mg de ácido 2-[3-(2-aminofenil)-5-metil-[1,2,4]triazol-4-il]benzoico en 3 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se eliminó mediante

filtración con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 120 mg p.f. 194,7°C

Ejemplo 6

a) amidrazona clorhidrato del ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico

- 5 Se agitó la mezcla constituida por 6,8 g de clorhidrato de 4-cloro-3-nitrobencimidato etílico, 100 ml de isopropanol y 3,75 ml de hidrato de hidracina a temperatura ambiente durante 60 minutos. El precipitado se eliminó mediante filtración con succión y se agitó brevemente con 50 ml de isopropanol, se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

10 Rendimiento 3,95 g p.f. 150,2°C

b) 3-(4-cloro-3-nitrofenil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol

- La mezcla constituida por 322 mg de amidrazona clorhidrato del ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico, 12 ml de tolueno y 0,21 ml de trimetilortoacetato se calentó a 110°C durante 60 minutos. Se eliminó el disolvente a 40°C a presión reducida y el residuo se
15 purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, disolvente 98.2 diclorometano:metanol)

Rendimiento 65 mg p.f. 167,9°C

c) 3-(3-amino-4-clorofenil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol

- La mezcla constituida por 120 mg de 3-(4-cloro-3-nitrofenil)-5-metil-4H-
20 [1,2,4]triazol, 30 ml de acetato de etilo y 644 mg de cloruro de estaño se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla se lavó con agua, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a 40°C a presión reducida.

Rendimiento 90 mg p.f. resina

- d) 1-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-3-[2-cloro-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-
25 il)fenil]urea

- La solución de cantidades equivalentes de isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzoil se añadió gota a gota a la solución de 85 mg de 3-(3-amino-4-clorofenil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol en 8 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después sólido formado se eliminó por filtración
30 con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 65 mg p.f. 227,4°C

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar

e) 1-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-3-[2-cloro-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)fenil]urea
p.f. 294,5°C

- 35 f) 1-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-3-[2-trifluorometoxi-4-(5-hidroxi-1H-[1,2,4]triazol-3-il)fenil]urea
p.f. >350°C

Ejemplo 7**a) 2-cloro-4-(1H-tetrazol-5-il)fenilamina**

La mezcla constituida por 1,07 g de 4-amino-3-clorobenzonitrilo, 30 ml de xileno y 1,7 g de azida de trimetilina se agitó a 135°C durante 8 horas. Después de enfriar, se añadieron 25 ml de metanol, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se eliminaron los constituyentes volátiles en una evaporadora giratoria. Al agitar precipitó un sólido de la mezcla obtenida de este modo, y se eliminó mediante filtración con succión y se secó brevemente a presión reducida. Este sólido se disolvió en solución de hidróxido sódico 1 N, y se filtró y el producto se precipitó acidificando con ácido clorhídrico 2 N, se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 1,24 g p.f. 183,8°C

b) 4-(1H-tetrazol-5-il)-2-trifluorometoxifenilamina

se obtuvo de forma similar a partir de 505 mg de 4-amino-3-trifluorometoxibenzonitrilo.

Rendimiento 360 mg p.f. 183,0°C

c) 1-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-3-[2-cloro-4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]urea

La solución de cantidades equivalentes de isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzoil se añadió gota a gota a la solución de 100 mg de 2-cloro-4-(1H-tetrazol-5-il)fenilamina en 3 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a 40°C durante 60 minutos. El sólido formado se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 115 mg p.f. 227,6°C

d) 1-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-3-[2-cloro-4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]urea

La solución de cantidades equivalentes de isocianato de 2-cloro-4-fluorobenzoil se añadió gota a gota a la solución de 100 mg de 2-cloro-4-(1H-tetrazol-5-il)fenilamina en 3 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a 40°C durante 60 minutos. El sólido formado se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 86 mg p.f. >300°C

e) 1-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-2-trifluorometoxifenil]urea se obtuvo de forma similar a partir de 100 mg de 5-(4-amino-3-trifluorometoxifenil)tetrazol.

Rendimiento 56 mg p.f. 276°C

f) 1-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-(2-trifluorometoxifenil]urea

se obtuvo de forma similar a partir de 100 mg de 4-(1H-tetrazol-5-il)-2-

trifluorometoxifenilamina e isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzóilo

Rendimiento 98 mg p.f. 215,0°C

Ejemplo 8

a) 5-(3-metoxi-4-nitrofenil)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona

- 5 Se añadieron gota a gota 1,2 equivalentes de solución de fosgeno al 20% en tolueno a la solución de 850 mg de hidrazida 3-metoxi-4-nitrobenzoica (p.f. 158,2°C, preparada a partir de 3-metoxi-4-nitrobenzoato metílico e hidrato de hidracina en isopropanol a 80°C) en 25 ml de dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar, el residuo se recristalizó de isopropanol, se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 620 mg p.f. 223,1°C

b) [5-(4-amino-3-metoxifenil)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona

- 15 Se introdujo hidrógeno a presión atmosférica en la mezcla de 550 mg de 5-(3-metoxi-4-nitrofenil)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona, 100 mg de Pd/C y 50 ml de THF hasta que se incorporó la cantidad teórica. Después, se eliminó el catalizador mediante filtración con succión y se concentró la mezcla a sequedad a presión reducida.

Rendimiento 500 mg p.f. 206,3°C

c) 1-(2-cloro-4-fluorobenzóil)-3-[4-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-metoxifenil]urea

- 20 La solución de cantidades equivalentes de isocianato de 2-cloro-4-fluorobenzóilo se añadió gota a gota a la solución de 103 mg de [5-(4-amino-3-metoxifenil)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona en 5 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. El sólido se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

25 Rendimiento 155 mg p.f. 280,7°C

De forma similar, se prepararon los siguientes compuestos

d) 1-(2-cloro-4-fluorobenzóil)-3-[2-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil]urea
p.f. 229,7°C

- e) 1-(2-cloro-4,5-difluorobenzóil)-3-[4-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-metoxifenil]urea
30 p.f. 293,1°C

f) 1-(2-cloro-4,5-difluorobenzóil)-3-[2-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil]urea
p.f. 222,9°C

- 35 g) 1-(2-cloro-4-fluorobenzóil)-3-(2-[1,3,4]oxadiazol-2-ilfenil)urea
p.f. 204,0°C

h) 1-(2-cloro-4,5-difluorobenzóil)-3-(2-[1,3,4]oxadiazol-2-ilfenil)urea

p.f. 199,6°C

Ejemplo 9

a) 3-metoxi-4-nitrofenilhidrazina

- Se añadieron gota a gota 4,5 ml de hidrato de hidracina a la solución de 3,2 g de 4-fluoro-2-metoxinitrobenzenceno en 15 ml de N-metilpirrolidona y la mezcla se agitó durante 2 horas, lo que inicialmente dio como resultando un ligero calentamiento. Después se diluyó la mezcla con 50 ml de agua y se agitó, y se formó un precipitado que se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 3,25 g p.f. 162,5°C

10 b) N'-(3-metoxi-4-nitrofenil)hidrazinoformiato metílico

- Se añadieron gota a gota lentamente 1,5 ml de cloroformiato metílico a temperatura ambiente a la solución de 3,0 g de 3-metoxi-4-nitrofenilhidrazina en 25 ml de diclorometano y 6,6 ml de piridina. Después de 2 horas, se eliminaron las fracciones volátiles a presión reducida en una evaporadora rotatoria, el residuo se disolvió en agua y, después de acidificar ligeramente con ácido clorhídrico 2 N, se extrajo con acetato de etilo. Después de secar y concentrar la fase de acetato de etilo, quedó un residuo sólido que se recrystalizó de isopropanol.

Rendimiento 3,07 g p.f. 143,7°C

c) 5-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona

- La mezcla constituida por 3,05 g de N'-(3-metoxi-4-nitrofenil)hidrazinoformiato metílico, 30 ml de diclorometano, 5,2 ml de piridina y 16,5 ml de una solución de fosgeno toluénico al 20% se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar a presión reducida, el residuo semisólido se agitó con 50 ml de agua añadiendo 3 ml de ácido clorhídrico 2 N, el sólido se eliminó mediante filtración con succión y se secó a TA a presión reducida.

Rendimiento 2,8 g p.f. 145,1°C

d) clorhidrato de 3-(4-amino-3-metoxifenil)-5-metoxi-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona

- Se introdujo hidrógeno a presión atmosférica en la mezcla constituida por 2,8 g de 5-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona, 250 ml de metanol y 0,3 g de Pd/C hasta que se incorporó la cantidad teórica. Después, se eliminó el catalizador mediante filtración con succión y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en acetato de etilo, el producto se precipitó usando ácido clorhídrico metanólico, se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 2,0 g p.f. 245,9°C

c) 1-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-3-(2-metoxi-4-(5-metoxi-2-oxo-3H-[1,3,4]oxadiazol-3-il)fenil)urea

La solución de cantidades equivalentes de isocianato de 2-cloro-4-fluorobenzilo en acetonitrilo se añadió gota a gota a la solución de 0,39 g de clorhidrato de 5-metoxi-3-(4-amino-3-metoxifenil)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona y 0,2 ml de trietilamina en 5 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. El sólido formado se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 0,16 g p.f 211,1°C

De forma similar, se prepararon los siguientes compuestos

f) 1-(2-cloro-4-fluorobenzilo)-3-(2-metil-4-(5-metilamino-2-oxo-3H-[1,3,4]-oxadiazol-3-il)fenil)urea

p.f. 198,0°C

g) 1-(2-cloro-4-fluorobenzilo)-3-[2-cloro-4-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)fenil]urea

La mezcla de 138 mg de 1-(2-cloro-4-fluorobenzilo)-3-[2-cloro-4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]urea, 180 mg de anhídrido acético, 260 mg de piridina y 3 ml de dioxano se calentó a 80°C durante 8 horas. Después de concentrar en una evaporadora giratoria a presión reducida, el residuo se agitó con agua/ácido acético glacial, y el sólido formado se eliminó mediante filtración con succión, se disolvió en diclorometano/metanol (1/1), y la solución se separó de la fracción insoluble por filtración. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se agitó con etanol y el sólido se eliminó mediante filtración con succión.

Rendimiento 11 mg p.f. 198,2°C

Ejemplo 10

a) 5-(2-nitrofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina

Se añadieron gota a gota 4 ml de una solución de bromuro de cianógeno 5 M en acetonitrilo a la solución de 3,6 g de hidrazida 2-nitrobenzoica en 20 ml de acetonitrilo. Esto dio como resultado primero una solución transparente, después precipitó un sólido que se eliminó mediante filtración con succión después de continuar agitando durante un tiempo corto, se lavó otra vez con acetonitrilo y se secó a presión reducida.

Rendimiento 4,3 g p.f 211,2°C

b) 5-(2-aminofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina

Se introdujo hidrógeno a presión atmosférica en la mezcla constituida por 350 mg de 5-(2-nitrofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina hasta que se incorporó la cantidad teórica. Después de eliminar el catalizador mediante filtración con succión y concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo aceitoso restante se purificó mediante cromatografía en columna (disolvente 95/5 diclorometano/metanol, gel de sílice)

Rendimiento 200 mg p.f. 199,0°C

c) 1-[2-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil]-3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoi)urea

La solución de cantidades equivalentes de isocianato de 2-cloro-4-fluorobenzoi se añadió gota a gota a la solución de 70 mg de 5-(2-aminofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina en 2 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después el sólido se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 95 mg p.f. 205,8°C

Ejemplo 11

10 a) N-[4-(N-hidroxycarbamidoil)-2-trifluorometoxifenil]acetamida

La mezcla constituida por 610 mg de N-(4-ciano-2-trifluorometoxifenil)acetamida, 15 ml de isopropanol, 255 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 410 mg de acetato sódico se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar, la fracción insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró y se disolvió en un poco de isopropanol, el producto precipitó, se eliminó mediante filtración con succión y se secó añadiendo agua hasta obtener la primera turbiedad y agitación posterior.

Rendimiento 280 mg p.f. 178,2°C

20 b) N-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-trifluorometoxifenil]-acetamida

La mezcla constituida por 130 mg de N-[4-(N-hidroxycarbamidoil)-2-trifluorometoxifenil]acetamida, 2 ml de N-metilpirrolidona, 0,55 ml de piridina y 0,049 ml de cloroformiato etílico se agitó a 80°C durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evaporó a 40°C a presión reducida.

Rendimiento 200 mg p.f. resina

c) clorhidrato de 3-(4-amino-3-trifluorometoxifenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

Se agitó la mezcla constituida por 200 mg de N-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-trifluorometoxifenil]acetamida, 10 ml de metanol y 0,5 ml de una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de concentrar las fracciones volátiles en una evaporadora giratoria, quedó un aceite amarilleno.

Rendimiento. 190 mg p.f. aceite

35 d) 1-(2-cloro-4,5-difluorobenzoi)-3-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-trifluorometoxifenil]urea

La solución de cantidades equivalentes de isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzoi se añadió gota a gota a la solución de 95 mg de clorhidrato de 3-(4-

amino-3-trifluorometoxifenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona y 0,054 ml de base de Hünig en 4 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se eliminó el sólido mediante filtración con succión a presión reducida.

Rendimiento. 55 mg p.f. 224,5°C

5 De forma similar, se prepararon los siguientes ejemplos

e) 1-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-3-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-trifluorometoxifenil]urea

p.f. 230,1°C

10 f) 1-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-3-[2-cloro-4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)fenil]urea

p.f. 243,6°C

Ejemplo 12

a) 5-metil-2-(3-metil-4-nitrofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona

15 La mezcla de 500 mg de 3-metil-4-nitrofenilhidrazina, 0,32 ml de acetoacetato metílico y 20 ml de tolueno se calentó a 100°C durante 8 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se agitó en t-butilmetiléter. El sólido se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 380 mg p.f. 179,0°C

20 b) 2-(4-amino-3-metilfenil)-5-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona

25 Se introdujo hidrógeno a presión atmosférica en la mezcla de 350 mg de 5-metil-2-(3-metil-4-nitrofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona, 70 mg de Pd/C y 50 ml de tetrahidrofurano hasta que se incorporó la cantidad teórica. Después, se eliminó el catalizador mediante filtración con succión y la mezcla se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se agitó en t-butilmetiléter. El sólido se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 280 mg p.f. 59,3°C

30 c) 1-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-3-[2-metil-4-(3-metil-5-oxo-2,5-dihidropirazol-1-il)fenil]urea

35 La solución de cantidades equivalentes de isocianato de 2-cloro-4-fluorobenzoil en acetonitrilo se añadió gota a gota a la solución de 71 mg de 2-(4-amino-3-metilfenil)-5-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona en 6 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. El sólido formado se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

Ejemplo 13

a) 1-[2-(1H-benzimidazol-2-il)fenil]-3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)urea

La solución de cantidades equivalentes de isocianato de 2-cloro-4,5-

difluorobenzóilo se añadió gota a gota a la solución de 142 mg de 2-(1H-bencimidazol-2-il)fenilamina en 8 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después el sólido se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

5 Rendimiento 250 mg p.f. 268°C (descomp.)

De forma similar, se prepararon los siguientes compuestos

b) ácido 5-{2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzóilo)ureído]fenil}furan-2-carboxílico

p.f. 239,3°C

c) ácido 5-{2-[3-(2-cloro-4-fluorobenzóilo)ureído]fenil}furan-2-carboxílico

10 p.f. 236,3°C

Ejemplo 14

a) 3-(4-cloro-3-nitrofenil)-6-metil-4H-[1,2,4]triazin-5-ona

La mezcla constituida por 322 mg de amidrazona clorhidrato del ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico, 12 ml de etanol y 0,18 ml de piruvato etílico se calentó a 80°C durante 15 60 minutos. Después de enfriar, el precipitado se eliminó mediante filtración con succión, se lavó con un poco de etanol y se secó a presión reducida a 40°C.

Rendimiento 115 mg p.f. 247,1°C

b) 3-(4-cloro-3-nitrofenil)-5,6-dimetil-[1,2,4]triazinas

Este compuesto se obtuvo de forma similar al ejemplo anterior comenzando con

20 2,3-butanodiona.

p.f. 167,7°C

c) 3-(3-amino-4-clorofenil)-6-metil-4H-[1,2,4]triazin-5-ona

Este compuesto se obtuvo reduciendo 3-(4-cloro-3-nitrofenil)-6-metil-4H-[1,2,4]triazina con cloruro de estaño

25 p.f. 258,1°C

d) 2-cloro-5-(5,6-dimetil-[1,2,4]triazin-3-il)fenilamina

Este compuesto se obtuvo reduciendo 3-(4-cloro-3-nitrofenil)-5,6-dimetil-[1,2,4]triazina con cloruro de estaño

p.f. 211,8°C

30 e) 1-(3-cloro-4,5-difluorobenzóilo)-3-[2-cloro-5-(6-metil-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazin-3-il)fenil]urea

La solución de cantidades equivalentes de isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzóilo se añadió gota a gota a la solución de 60 mg de 3-(3-amino-4-clorofenil)-6-metil-4H-[1,2,4]triazin-5-ona en 8 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a 35 temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 75 mg p.f. 236,6°C

f) 1-(2-cloro-4,5-difluorobenzoi)-3-[2-cloro-5-(5,6-dimetil-[1,2,4]triazin-3-il)fenil]urea

La solución de cantidades equivalentes de isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzoi se añadió gota a gota a la solución de 75 mg de 2-cloro-5-(5,6-dimetil-[1,2,4]triazin-3-il)fenilamina en 8 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 105 mg p.f. 229,2°C

Ejemplo 15.

10 a) 1-(4-fluoro-2-nitrofenil)piperidina-3-carboxamida

La mezcla constituida por 1,62 g de 2,5-difluoronitrobenceno, 1,9 g de nipecotamida y 10 ml de NMP se calentó a 80°C agitando durante 2 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadieron 30 ml de agua y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. El sólido precipitado se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 2,8 g p.f. 142,5°C

b) clorhidrato de 1-(2-amino-4-fluorofenil)piperidin-3-carboxamida

La solución de 2,67 g de 1-(4-fluoro-2-nitrofenil)piperidina-3-carboxamida en 100 ml de THF se mezcló con 260 mg de Pd/C. Esta mezcla se hidrogenó en un recipiente en agitación a presión atmosférica hasta que se hubo incorporado la cantidad teórica de hidrógeno. Después se acidificó la mezcla con cloruro de hidrógeno disuelto en acetato de etilo, el sólido se eliminó mediante filtración con succión y se lavó con metanol, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con *tert*-butilmetiléter y el sólido se eliminó mediante filtración con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento 2,45 g p.f. 159,2°C

c) 1-{2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoi)ureido]-4-fluorofenil}piperidin-3-carboxamida

La solución equimolar de isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzoi en acetonitrilo se añadió gota a gota a la solución de 109 mg de clorhidrato de 1-(2-amino-4-fluorofenil)piperidin-3-carboxamida en 5 ml de acetonitrilo agitando. La mezcla se agitó a TA durante 6 h y el precipitado se eliminó mediante filtración con succión y se secó a TA a presión reducida.

Rendimiento 150 mg p.f. 216,0°C

35 Ejemplo 16

a) ácido 1-(4-fluoro-2-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico

La mezcla constituida por 1,62 g de 2,5-difluoronitrobenceno, 1,9 g de ácido

piperidin-4-carboxílico y 10 ml de NMP se calentó agitando a 80°C durante 2 horas. Después de dejar enfriar, se añadieron 30 ml de agua y la mezcla se acidificó ligeramente usando ácido clorhídrico 2 N y se agitó a TA. El sólido precipitado se eliminó mediante filtración con succión a presión reducida.

5 Rendimiento 3,4 g p.f 143,7°C

b) clorhidrato del ácido 1-(2-amino-4-fluorofenil)piperidin-4-carboxílico

La solución de 804 mg de ácido 1-(4-fluoro-2-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico en 40 ml de acetato de etilo se mezcló con 3,8 g de cloruro de estaño(II) y se agitó a TA durante 2 horas. Después se añadieron 50 ml de agua y la mezcla se filtró con una capa aclaradora. Se eliminó la fase de acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en una evaporadora giratoria, dejando un residuo semusólido que se sometió directamente a reacción adicional.

Rendimiento 395 mg p.f producto bruto

10 c) ácido 1-{2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoyl)ureido]-4-fluorofenil}piperidin-4-carboxílico

La solución equimolar de isocianato de 2-cloro-4,5-fluorobenzoyl en acetonitrilo se añadió gota a gota a la solución de 53 mg de clorhidrato del ácido 1-(2-amino-4-fluorofenil)piperidin-4-carboxílico en 3 ml de acetonitrilo con agitación. La mezcla se agitó a TA durante 6 h y el precipitado se eliminó mediante filtración con succión y se secó a TA a presión reducida.

Rendimiento 75 mg p.f. 215,9°C

Ejemplo 39

c) sal sódica del ácido 1-{2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoyl)ureido]-4-fluorofenil}piperidin-4-carboxílico

25 La solución de 100 mg de ácido 1-{2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoyl)ureido]-4-fluorofenil}piperidin-4-carboxílico en 8 ml de isopropanol a 60°C se mezcló con la cantidad equimolar de solución de hidróxido sódico 2 N, tras la adición de 20 ml de agua, se enfrió lentamente con agitación. El producto precipitado se eliminó mediante filtración con succión, se lavó con isopropanol y agua y se secó a presión reducida.

30 Rendimiento 85 mg p.f 160°C (descomp.)

Ejemplo 41

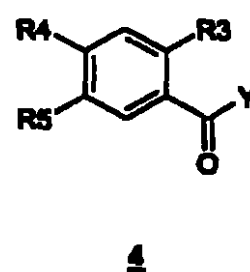
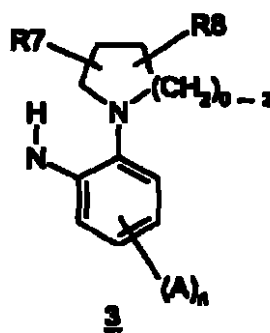
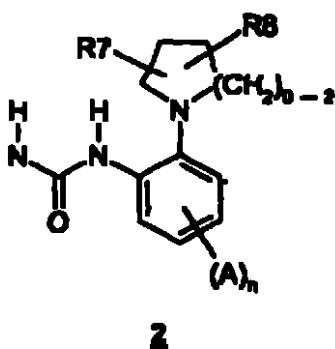
c) ácido 1-{2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoyl)ureido]-4-clorofenil}piperidin-4-carboxílico

La mezcla constituida por 90 mg de 1-{2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoyl)ureido]-4-clorofenil}piperidin-4-carboxilato (Ej 15), 9,6 mg de hidróxido de litio, 3 ml de agua, 3 ml de metanol y 3 ml de THF se deja reposar a temperatura ambiente durante 36 horas. Se eliminan las fracciones volátiles a TA a

presión reducida y el resto se ajusta a pH = 4 usando ácido clorhídrico 2 N. El precipitado formado se eliminó mediante filtración con succión y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, disolvente: diclorometano:metanol = 9:1).

Rendimiento: 30 mg p.f. resina

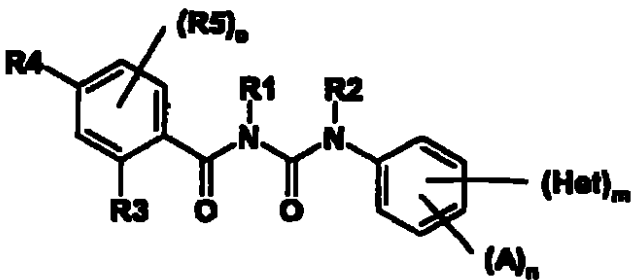
- 5 Los compuestos de fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar ureas de fórmula 2 o derivados de anilina de fórmula 3 con isocianatos de aroilo, con derivados de ácidos reactivos, con cloruros de ácidos, o anhídridos de fórmula 4.



10

donde R3, R4, R5, R7, R8, A y X son cada uno como se define anteriormente.

Tabla 1
Compuestos de fórmula I

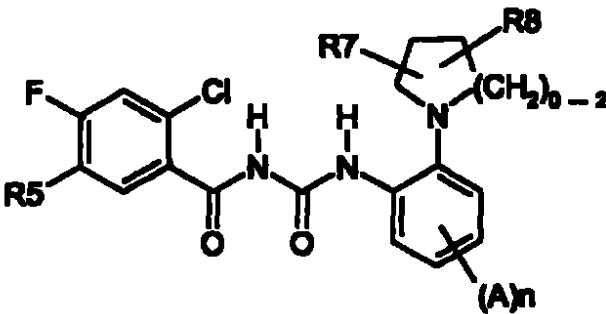


I

Ej	R1	R2	R3	R4	(R5) _n	(A) _n	(Het) _m
1c	H	H	Cl	F	5-F	2-fluoro	4-((1,2,4)-triazol-1-ilo)
2c	H	H	Cl	F	H	2-OMe	4-(5-metil-4H-(1,2,4)-triazol-3-ilo)
3	H	H	Cl	F	5-F	2-OMe	4-(5-metil-4H-(1,2,4)-triazol-3-ilo)
4d	H	H	Cl	F	H	2-OMe	4-(1,2,4-triazol-3-ácido acético-5-ilo)
5e	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(5-metil-4-(2-carboxifenil)-4-H-[1,2,4]-triazol-3-ilo)
6d	H	H	Cl	F	5-F	2-cloro	5-(5-metil-(1,2,4)-triazol-3-ilo)
6e	H	H	Cl	F	5-F	2-cloro	3-(4H-(1,2,4)-triazol-3-ilo)
6f	H	H	Cl	F	5-F	2-OCF ₃	4-(5-hidroxi-1-H-(1,2,4)-triazol-3-ilo)
7c	H	H	Cl	F	H	2-cloro	4-(1H-tetrazol-5-ilo)
7d	H	H	Cl	F	5-F	2-cloro	4-(1H-tetrazol-5-ilo)
7e	H	H	Cl	F	H	2-OCF ₃	4-(1H-tetrazol-5-ilo)
7f	H	H	Cl	F	5-F	2-OCF ₃	4-(1H-tetrazol-5-ilo)
8c	H	H	Cl	F	H	2-OMe	4-(5-hidroxi-(1,3,4)-oxadiazol-2-ilo)
8d	H	H	Cl	F	H	-H	2-(5-hidroxi-(1,3,4)-oxadiazol-2-ilo)
8e	H	H	Cl	F	5-F	2-OMe	4-(5-hidroxi-(1,3,4)-oxadiazol-2-ilo)
8f	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(5-hidroxi-(1,3,4)-

							oxadiazol-2-ilo)
8g	H	H	Cl	F	H	-H	2-(1,3,4-oxadiazol-2-ilo)
8h	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(1,3,4-oxadiazol-2-ilo)
9e	H	H	Cl	F	H	2-OMe	4-(5-metoxi-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3-ilo)
9f	H	H	Cl	F	H	2-Me	4-(5-metilamino-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3-ilo)
9g	H	H	Cl	F	H	2-cloro	4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)
10c	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)
11d	H	H	Cl	F	5-F	2-OCF ₃	4-(5-oxo-4,5-dihidro-(1,2,4)-oxadiazol-3-ilo)
11e	H	H	Cl	F	H	2-OCF ₃	4-(5-oxo-4,5-dihidro-(1,2,4)-oxadiazol-3-ilo)
11f	H	H	Cl	F	H	-Cl	4-(5-oxo-4,5-dihidro-(1,2,4)-oxadiazol-3-ilo)
12c	H	H	Cl	F	H	2-Me	4-(3-metil-5-oxo-pirazol-1-ilo)
13a	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(bencimidazol-2-ilo)
13b	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(5-carboxifur-2-ilo)
13c	H	H	Cl	F	H	-H	2-(5-carboxifur-2-ilo)
14e	H	H	Cl	F	5-F	2-cloro	5-(6-metil-5-oxo-4H-(1,2,4)-triazol-3-ilo)
14f	H	H	Cl	F	5-F	2-cloro	5-(5,6-dimetil-(1,2,4)-triazol-3-ilo)

Tabla II
Compuestos de fórmula Ia



Ia

EJ	R5	(A) _n	R7	(A) _n	R8	P	p.f.
15	F	5-F	H	H	3-CONH ₂	2	216,0
16	F	5-F	H	H	4-COOH	2	221,7
17	F	5-F	H	H	3-COOH	2	184,2
18	H	5-F	H	H	3-COOH	2	205,6
19	H	5-F	H	H	3-CONH ₂	2	205,0
20	H	5-F	H	H	4-COOH	2	230,7
21	F	5-SO ₂ Me	H	H	3-COOH	2	resina
22	H	5-SO ₂ Me	H	H	3-COOH	2	resina
23	F	5-CF ₃	H	H	3-COOH	2	resina
24	H	5-CF ₃	H	H	3-COOH	2	resina
25	H	4-Me	H	H	3-COOH	2	188,4
26	F	4-Me	H	H	3-COOH	2	184,9
27	F	5-Me	H	H	3-COOH	2	219,4
28	F	5-Me	H	H	3-COOH	2	228,3
29	F	5-Cl	H	H	4-COOMe	2	206,6
30	H	5-Cl	H	H	4-COOMe	2	211,2
31	F	5-Cl	H	H	3-COOH	2	203,6
32	H	5-Cl	H	H	3-COOH	2	215,8
33	F	5-COOMe	H	H	3-COOH	2	227,3
34	H	5-COOMe	H	H	3-COOH	2	219,4
35	F	5-F	H	H	3-COOEt	2	aceite
36	H	5-F	H	H	3-COOEt	2	145,2
37	F	5-F	H	H	3-COEt ₂	2	aceite

38	H	5-F	H	H	3-COEt ₂	2	178,2
39	F	5-F	H	H	4-COOMe	2	207,0
40	H	5-F	H	H	4-COOMe	2	187,2
41	F	5-COOMe	H	H	4-COOMe	2	221,1
42	H	5-COOMe	H	H	4-COOMe	2	205,3
43	H	5-CF ₃	H	H	4-COOH	2	219,9
44	F	5-SO ₂ Me	H	H	4-COOMe	2	231,5
45	H	5-SO ₂ Me	H	H	4-COOMe	2	228,2
46	H	5-CF ₃	H	H	4-COOH	2	206,3
47	F	5-CF ₃	H	H	4-COOMe	2	resina
48	F	H	H	H	3-COOH	1	resina
49	H	5-CF ₃	H	H	4-COOMe	2	resina
50	F	5-COOH	H	H	3-COOH	2	198,4
51	F	5-F	4-fenilo	H	4-COOH	2	241,6
52	F	4-COOH	H	H	4-COOMe	2	238,6
53	F	4-F	H	H	4-COONa	2	160,9
54	F	H	H	H	4-COOH	2	221,6
55	F	5-Cl	H	H	4-COOH	2	Resina
56	H	H	H	H	4-COOH	2	227,4
57	F	5-F	H	H	4-COOH (sal tris)	2	180,6
58	F	5-CF ₃	H	H	3-COOEt	2	184,6
59	F	5-F	4-fenilo	H	4-COOMe	2	218,2
60	F	5-F	4-fenilo	H	4-CONH ₂	2	236,4

Los compuestos de fórmula I son notables por los efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos, en particular, reducen el nivel de glucosa en la sangre y son adecuados para tratar la diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina, dislipidemias y el síndrome metabólico "síndrome X". Los compuestos son también adecuados para la profilaxis y tratamiento de síntomas ateroscleróticos. Los compuestos pueden usarse solos o en combinación con otros ingredientes reductores del azúcar en sangre.

La efectividad de los compuestos se analizó de la forma siguiente

10 Análisis de la actividad sobre la Glucógeno Fosforilasa A

Se midió el efecto de los compuestos sobre la actividad de la forma activa de la glucógeno fosforilasa (GPa) en dirección inversa controlando la síntesis de glucógeno a

partir de glucosa 1-fosfato mediante la determinación de la liberación de fosfato inorgánico. Todas las reacciones se realizaron en forma de determinaciones duplicadas en placas de microtitulación de 96 pocillos (placas de media área, Costar n° 3696), y se midió el cambio en la absorción como consecuencia de la formación del producto de reacción en la longitud de onda especificada más adelante en un lector de Elisa Multiskan Ascent (Lab Systems, Finlandia).

Para medir la actividad enzimática de GPa en la dirección inversa, se midió la conversión de glucosa 1-fosfato a glucógeno y fosfato inorgánico mediante el procedimiento general de Engers y cols (Engers HD, Shechoaky S Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul, 48(7),746-754) con las siguientes modificaciones: glucógeno fosforilasa A humana (por ejemplo que contenía 0,76 mg de proteína/ml (Aventis Pharma Deutschland GMBH), disuelta en solución tamponadora E (β -glicerofosfato 25 mM, pH 7,0, EDTA 1 mM y ditioneitol 1 mM) se diluyó a una concentración de 10 μ g de proteína/ml con tampón T (Hepes 50 mM, pH 7,0, KCl 100 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl₂ H₂O 25 mM) y adición de 5 mg/ml de glucógeno. Se prepararon sustancias de ensayo en solución 10 mM de DMSO y se diluyeron a 50 μ M con solución tamponadora T. A 10 μ l de esta solución se añadieron 10 μ l de glucosa 37,5 mM disuelta en solución tamponadora T y 5 mg/ml de glucógeno, y también 10 μ l de una solución de glucógeno fosforilasa A humana (10 μ g de proteína/ml) y 20 μ l de glucosa 1-fosfato 2,5 mM. El valor base de la actividad de glucógeno fosforilasa A en ausencia de una sustancia de análisis se determinó añadiendo 10 μ l de una solución tamponadora T (DMSO al 0,1%). La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 40 minutos y se determinó el fosfato inorgánico liberado mediante el procedimiento general de Drueckes y cols. (al (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, *Anal Biochem* 1995 Sep 1, 230 (1) 173-177) con las siguientes modificaciones: se añaden a 50 μ l de la mezcla de la enzima, 50 μ l de una solución de terminación de molibdato de amonio 7,3 mM, acetato de zinc 10,9 mM, ácido ascórbico al 3,6%, SDS al 0,9%. Después de 60 minutos de incubación a 45°C, se midió la absorción a 820 nm. Para determinar la absorción de fondo, se añadió la solución de terminación inmediatamente después de la adición de la solución de glucosa 1-fosfato en una reacción aparte. Esta prueba se realizó con una concentración 10 μ M de la sustancia de análisis, para determinar la inhibición respectiva de glucógeno fosforilasa A por la sustancia de análisis *in vitro*.

Tabla 2 Actividad biológica

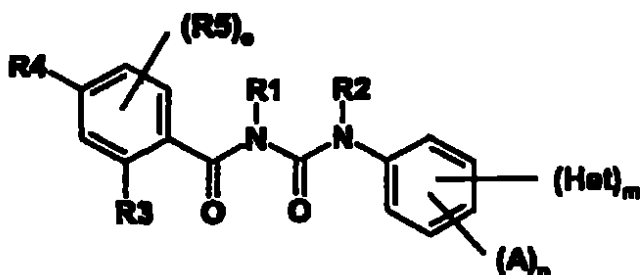
Ej	% de inhibición a 10 µM
1c	94
2c	94
3	100
4d	90
5e	9
6d	100
6e	100
6f	98
7c	100
7d	100
7e	100
7f	100
8c	96
8d	100
8e	97
8f	99
8g	98
8h	100
9e	20
9f	54
9g	79
10c	100
11d	100
11e	98
11f	98
12c	85
13a	48
13b	100
13c	100
14e	97
14f	100
15c	0,3
16c	0,01
17	0,01

18	0,02
19	1,0
20	0,04
21	0,3
22	1,1
23	0,03
24	0,09
25	0,06
26	0,04
27	0,02
28	0,04
29	0,01
30	0,02
31	0,01
32	0,03
33	1,0
34	3,2
35	0,3
36	0,3
37	3,9
38	4,6
39	0,01
40	4,6
41	0,01
42	0,01
43	0,15
44	0,05
45	0,8
46	0,01
47	0,01
48	0,01
49	0,01
50	0,01

Puede observarse a partir de la tabla que los compuestos de fórmula I inhiben la actividad de la glucógeno fosforilasa y así reducen el nivel de azúcar en sangre

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de fórmula I,



5 donde

R1, R2 son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ donde alquilo puede estar sustituido con OH, O-alquilo C₁-C₄, NH₂, NH-alquilo C₁-C₄ o N[alquilo (C₁-C₆)]₂, o son O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, COO-alquilo C₁-C₆, alquileno (C₁-C₆)-COOH, o alquileno (C₁-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆,

10 R3, R4 son cada uno independientemente F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₄, O-alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, y alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar cada uno polisustituidos con F, Cl, o Br;

R5 es H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆, O-(alquilo C₁-C₄), CO-alquilo C₁-C₆, alquileno (C₁-C₆)-COOH, alquileno (C₁-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, O-alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, y alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar cada uno polisustituidos con F, Cl o Br;

A es H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, alquileno (C₁-C₆)-COOH, alquileno (C₁-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, O-alquilo C₁-C₆, S(O)_{1,2}-alquilo (C₁-C₆), NH-alquilo C₁-C₆, N-(alquilo (C₁-C₆))₂, COOH, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂HN₂, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, SO₂N-(alquilo (C₁-C₆))₂ o NHCOR₆, y alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar cada uno polisustituidos con F, Cl, Br, COOH, COO-alquilo C₁-C₆, COHN₂, CONH-alquilo C₁-C₆, CON(alquilo (C₁-C₆))₂ u OCO-alquilo C₁-C₆,

25 R6 es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo (C₃-C₇)-alquileno C₁-C₄, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquileno (C₁-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, alquileno (C₁-C₆)-CO-alquilo C₁-C₆, alquileno (C₁-C₆)-COOH, alquileno (C₁-C₆)-CONH₂, arilo C₆-C₁₀, alquileno (C₁-C₄)-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo, alquileno (C₁-C₄)-heteroarilo o CO-heteroarilo, y alquilo, cicloalquilo, alquileno, alquenilo y alquinilo pueden estar cada uno polisustituidos con F, Cl, Br, O-(alquilo C₁-C₄), COO-alquilo

(C₁-C₄) o N-(alquilo (C₁-C₄))₂ y arilo y heteroarilo con F, Cl, Br, NO₂, CN, O-(alquilo C₁-C₄), S-COO(alquilo C₁-C₄), N-(alquilo (C₁-C₄))₂ o alquilo C₁-C₆,

n es 0, 1, 2 ó 3,

m es 1, 2, 3, 4 ó 5,

5 o es 0, 1, 2, ó 3,

Het es anillo heterocíclico de 4- a 7- miembros que puede contener hasta 4 átomos N, O o S como miembros del anillo, a excepción de pirrol, y el anillo heterocíclico puede estar sustituido con R7, R8 y R9,

10 R7, R8 y R9 son cada uno independientemente, H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, O-alquenilo C₂-C₆, O-alquínilo C₂-C₆, OH, oxo, O-alquilo C₁-C₆, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N-(alquilo (C₁-C₆))₂, COOH, CO-alquilo C₁-C₆, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo (C₁-C₆))₂, alquileno (C₀-C₆)-arilo, o alquileno (C₁-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, donde alquilo, alquenilo, alquínilo, alquileno y arilo pueden estar sustituidos con COOH, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo (C₁-C₆))₂, OCO-alquilo C₁-C₆, F, Cl, alquilo C₁-C₆ u O-alquilo C₁-C₆,

15 y donde 2 de los radicales R7, R8 y R9 juntos pueden formar un anillo condensado en Het;

y también sus sales fisiológicamente toleradas

20 2 Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R1, R2 son H,

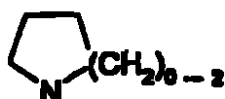
R3, R4 son cada uno independientemente F, Cl o Br;

25 R5 es H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₄, CO-alquilo C₁-C₆, alquileno (C₀-C₆)-COOH, alquileno (C₀-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, O-alquenilo C₂-C₆ o alquínilo C₂-C₆, y alquilo, alquenilo y alquínilo pueden estar cada uno polisustituidos con F, Cl o Br;

30 A es H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, alquileno (C₀-C₆)-COOH, alquileno (C₀-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆, O-alquilo C₁-C₆, S(O)₁₋₂-alquilo (C₁-C₆), NH-alquilo C₁-C₆, N-(alquilo (C₁-C₆))₂, COOH, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂HNH₂, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, SO₂N-(alquilo (C₁-C₆))₂ o NHCOR₆, y alquilo, alquenilo y alquínilo pueden estar cada uno polisustituidos con F, Cl, Br, COOH, COO-alquilo C₁-C₆, COHN₂, CONH-alquilo C₁-C₆, CON(alquilo (C₁-C₆))₂ u OCO-alquilo C₁-C₆,

35 R6 es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo (C₃-C₇)-alquileno C₁-C₄, alquenilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆, alquileno (C₁-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, alquileno (C₁-C₆)-CO-alquilo C₁-C₆, alquileno (C₀-C₆)-COOH, alquileno (C₁-C₆)-

- CONH₂, arilo C₆-C₁₀, alquileno (C₁-C₄)-arilo C₆-C₁₀, heteroarilo, alquileno (C₁-C₄)-heteroarilo o CO-heteroarilo, y alquilo, cicloalquilo, alquileno, alqueno y alquino pueden estar cada uno polisustituídos con F, Cl, Br, O-(alquilo C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄) o N-(alquilo (C₁-C₄))₂, y arilo y heteroarilo con F, Cl, Br, NO₂, CN, O-(alquilo C₁-C₄), S-COO(alquilo C₁-C₄), N-(alquilo (C₁-C₄))₂ o alquilo C₁-C₄,
- 5 n es 0, 1, ó 2,
 m es 1,
 o es 0 ó 1,
 Het es triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, bencimidazolilo, furilo,
- 10 triazinilo o



y el anillo heterocíclico puede estar sustituido con R7, R8 y

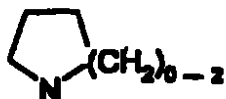
R9;

- R7, R8 y R9 son cada uno independientemente, H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, O-
- alquilo C₁-C₆, O-alqueno C₂-C₆, O-alquino C₂-C₆, OH, oxo, O-alquilo C₁-C₆, NH₂,
- 15 NH-alquilo C₁-C₆, N-(alquilo (C₁-C₆))₂, COOH, CO-alquilo C₁-C₆, COO-alquilo C₁-C₆,
 CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo (C₁-C₆))₂, alquileno (C₀-C₆)-arilo, o
 alquileno (C₁-C₄)-COO-alquilo C₁-C₆, donde alquilo, alqueno, alquino, alquileno y
 arilo pueden estar sustituidos con COOH, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo
 (C₁-C₆))₂, OCO-alquilo C₁-C₆, F, Cl, alquilo C₁-C₆ u O-alquilo C₁-C₆,
- 20 y donde 2 de los radicales R7, R8 y R9 juntos pueden formar un anillo
 condensado en Het,
 y también sus sales fisiológicamente toleradas

- 3 Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en el que
- 25 R1, R2 son H,
 R3, R4 son cada uno independientemente F, Cl o Br;
 R5 es H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₄, CO-
 alquilo C₁-C₆, alquileno (C₀-C₆)-COOH, alquileno (C₀-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, SO₂-
 alquilo C₁-C₆, O-alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, y alquilo, alqueno y alquino
 pueden estar polisustituídos con F, Cl o Br;
- 30 A es H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-alquilo C₁-C₆,
 CO-alquilo C₁-C₆, alquileno (C₀-C₆)-COOH, alquileno (C₀-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆,
 SO₂-alquilo C₁-C₆,
- n es 0, 1, ó 2,
- 35 m es 1,

o es 0 ó 1,

Het es triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, furilo, triazinilo o

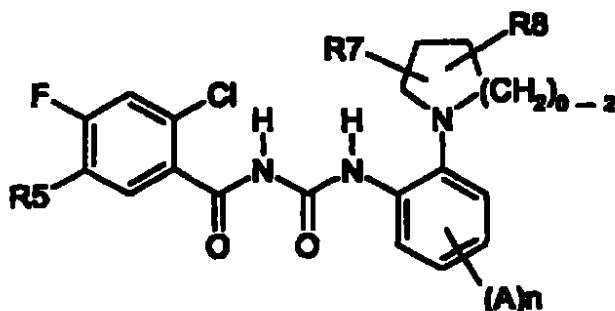


y el anillo heterocíclico puede estar sustituido con R7, R8 y

R9

- 5 R7, R8 y R9 son cada uno independientemente, H, alquilo C₁-C₆, OH, oxo, NH₂, COOH, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, o CON-(alquilo (C₁-C₆))₂, donde alquilo puede estar sustituido con COOH, y también sus sales fisiológicamente toleradas.

- 10 4 Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto tiene la estructura Ia



Ia

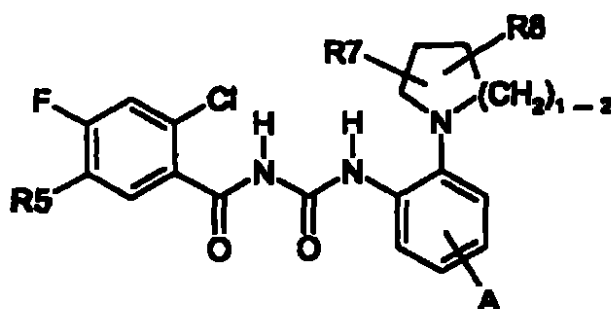
donde

- R5 es H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, alquilenos (C₀-C₆)-COOH, alquilenos (C₀-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆,
- A es H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-alquilo C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, alquilenos (C₀-C₆)-COOH, alquilenos (C₀-C₆)-COO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆,
- 20 R7 es H, alquilo C₁-C₆, alquilenos (C₀-C₆)-arilo, O-alquilo C₁-C₆, O-alquilenos C₂-C₆, O-alquilenos C₂-C₆, y los radicales alquilo, arilo, alquilenos y alquilenos pueden estar mono o polisustituídos con F, Cl o Br;
- R8 es -(C=O)-X
- X es OH, O-alquilo C₁-C₆, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N-(alquilo (C₁-C₆))₂,
- 25 m es 1, 2,
- n es 1 ó 2,

y también sus sales fisiológicamente toleradas

5 Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto tiene la estructura Iaa,

5



Iaa

donde

R5 es H, F,

10 A es H, F, Cl, alquilo C₁-C₆, CF₃, COO-alquilo C₁-C₆, COOH, SO₂, alquilo C₁-C₆,

R7 es H, fenilo,

R8 es -(C=O)-X

X es OH, O-alquilo C₁-C₆, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N-(alquilo (C₁-C₆))₂,

15 y también sus sales fisiológicamente toleradas.

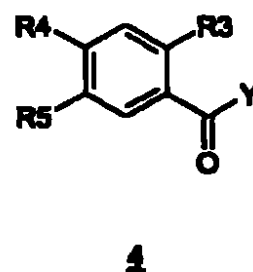
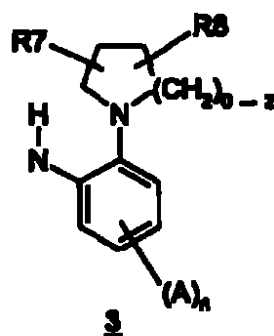
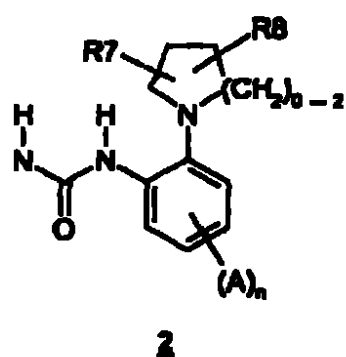
6. Un fármaco que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5

20 7 Un fármaco que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 y al menos un ingrediente activo adicional.

8 Un fármaco como se reivindica en la reivindicación 7, que comprende, como ingrediente activo adicional, uno o más

25 antidiabéticos, ingredientes activos como hipoglucémicos, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la absorción del colesterol, agonistas γ de PPAR, agonistas α de PPAR, agonistas α/γ de PPAR, fibratos, inhibidores de MTP, inhibidores de la absorción de ácido biliar, inhibidores de CETP, adsorbentes de ácido biliar poliméricos, inductores del receptor de LDL, inhibidores de ACAT, antioxidantes,

- inhibidores de lipoproteína lipasa, inhibidores de ATP-citrato-liasa, inhibidores de escualeno sintetasa, antagonistas de lipoproteína (a), inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inhibidores de α -glucosidasa, ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las
- 5 células β , agonistas de CART, agonistas de NPY, agonistas de MC4, agonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, agonistas de urocortín, agonistas de β 3, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK, inhibidores de la reabsorción de serotonina, compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT, agonistas de
- 10 bombesina, antagonistas de galanina, hormonas del crecimiento, compuestos liberadores de la hormona del crecimiento, agonistas de TRH, moduladores de la proteína desacopladora 2 ó 3, antagonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, Doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR- β o anfetaminas
- 15
- 9 El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un medicamento para la reducción del azúcar en sangre.
- 10 El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para
- 20 producir un medicamento para tratar la diabetes tipo 2
- 11 El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un medicamento para tratar trastornos del metabolismo de lípidos o carbohidratos
- 25
12. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para producir un medicamento para tratar los síntomas ateroscleróticos
- 13 El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para
- 30 producir un medicamento para tratar la resistencia a la insulina.
- 14 Un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula I, que comprende hacer reaccionar ureas de fórmula 2 o derivados de anilina de fórmula 3 con isocianatos de aroilo, con derivados de ácidos reactivos, con cloruros de ácidos, o anhídridos de
- 35 fórmula 4



donde R3, R4, R5, R7, R8, A y X son cada uno como se define anteriormente.

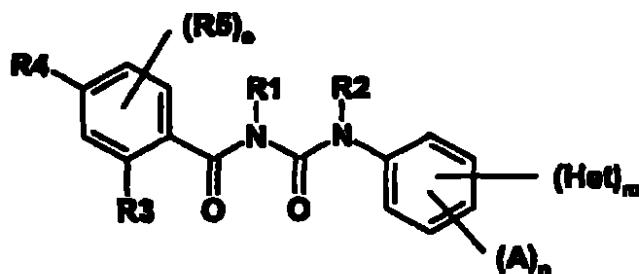
- 5 15 Un procedimiento para producir un fármaco que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende mezclar el ingrediente activo con un transportador farmacéuticamente adecuado y convertir esta mezcla en una forma adecuada para su administración.

RESUMEN

BENZOILUREAS HETEROCÍClicAMENTE SUSTITUIDAS, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

5

La invención se refiere a benzoilureas heterocíclicamente sustituidas y, además, a sus sales fisiológicamente compatibles y derivados fisiológicamente funcionales. La invención se refiere, en particular, a compuestos de fórmula I,



I

10

en donde los grupos se definen como se cita en la memoria descriptiva, además a sus sales fisiológicamente compatibles y a un método para producir dichos compuestos. Los compuestos son adecuados, por ejemplo, para tratar la diabetes tipo 2

PATENT COOPERATION TREATY

89

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) 08 September 2003 (08 09 03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2002/0050	
International application No. PCT/EP03/07078	International filing date (day/month/year) 03 July 2003 (03 07 03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 12 July 2002 (12 07 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(a) 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(a) 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>
12 July 2002 (12 07 02)	102 31 627 9	DE	15 Augu 2003 (15 08 03)
17 Febr 2003 (17 02 03)	103 06 503 2	DE	15 Augu 2003 (15 08 03)
06 May 2003 (06 05 03)	103 20 326 5	DE	15 Augu 2003 (15 08 03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland. Facsimile No. (41-22) 338-7080	Authorized officer Chantal AUMAITRE Telephone No. (41 22) 338 8689
--	--

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

56629

PCT/EP2003/007071



90

Applicant's or agent's file reference 2002/0050	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No PCT/EP2003/007078	International filing date (day/month/year) 03 July 2003 (03 07 2003)	Priority date (day/month/year) 12 July 2002 (12 07 2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 211/62 249/08 257/04 271/10 253/06, 231/26, 307/68 235/18 A61K 31/17 A61P 3/10		
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 January 2004 (29 01 2004)	Date of completion of this report 02 March 2004 (02 03 2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

I Basis of the report

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

V Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in 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
2002/0050

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

Solicitud internacional No PCT/EP2003/007078

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 03 Julio 2003 (03 07 2003)

Fecha de prioridad (día/mes/año) 12 Julio 2002 (12 07 2002)

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC
C07D 211/62, 249/08, 257/04 271/10, 253/06, 231/26, 307/68, 235/18 A61K 3/10

Solicitante

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

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

2 Este REPORTE consiste de un total de 2 hojas, incluyendo esta hoja de cubierta
Este reporte también está acompañado por ANEXOS es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que ha sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70 16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT)

Estos anexos consisten de un total de hojas

3 Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems

I	X	Base de la opinión
II		Prioridad
III		No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial
IV		Falta de unidad de invención
V	X	Declaración motivada bajo el Artículo 35 2 con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial
		citaciones y explicaciones que soportan cada declaración
VI		Algunos documentos citados
VII		Algunos defectos en la solicitud internacional
VIII		Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 29 Enero 2004 (29 01 2004)

Fecha de completado este reporte 02 Marzo 2004 (02 03 2004)

Nombre y dirección de envío del IPEA/EP

93

Facsímil No
Funcionario autorizado
Teléfono No
Forma PCT/IPEA/409 (Hoja de cubierta) (Julio 1998)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No PCT/EP2003/007078

I Base del reporte

La base del reporte de examen preliminar internacional es la solicitud tal como fue presentada.

V Declaración motivada bajo la Regla 66 2(a)(ii) con respecto a la novedad, la altura inventiva o la aplicabilidad industrial

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención tal como se definió en las reivindicaciones, cumple con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir parece ser novedosa, e involucrar una altura inventiva.

Forma PCT/409PE1 (EPO-Marzo 2002) P20755

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 / 07 07 8

Internationales Aktenzeichen

03. 07 2003

03 JUL 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)

2002/0050

Feld Nr I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Heterozyklisch substituierte Benzoylhamstoffe Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

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

Telefon...
(069) 305-12104

Telefax (069) 357175

Fernschreiber

Registrierungs- des Anmelders beim Amt

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zustellfeld angegebenen Staaten

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

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

SCHOENAFINGER, Karl
Holunderweg 8
63755 Alzenau
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☒ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zustellfeld 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

Telefon...
(069) 305-12104

Telefax (069) 357175

Fernschreiber

Registrierungs- des Anmelders beim Amt

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden	
Name und Anschrift: <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> DEFOSSA, Elisabeth Scheidgraben 10 65510 Idstein Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsamt des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <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> Registrierungsamt des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <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> VON ROEDERN Erich Lindenstraße 40 65795 Hattersheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsamt des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <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> Registrierungsamt des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

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> 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> Registrierungsur 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> HERLING Andreas Am Walberstück 5 65520 Bad Camberg Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsur 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> WENDT Karl-Ulrich Wolfgangstr 21 60433 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> Registrierungsur 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>	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsur 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	

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 **HA, 26**
- ☒ 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 | ☒ SC Seychellen |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenia | ☒ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgarien | ☒ KG Kirgistan | ☒ SE Schweden |
| ☒ BR Brasilien | ☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea | ☒ SG Singapur |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republik Korea | ☒ SK Slowakei |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kasachstan | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Kanada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tadschikistan |
| ☒ CH und LI Schweiz und Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CN China | ☒ LR Liberia | ☒ TN Tunesien |
| ☒ CO Kolumbien | ☒ LS Lesotho | ☒ TR Türkei |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Litauen | ☒ TT Trinidad und Tobago |
| ☒ CU Kuba | ☒ LU Luxemburg | ☒ TZ Vereinigte Republik Tansania |
| ☒ CZ Tschechische Republik | ☒ LV Lettland | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DE Deutschland | ☒ MA Marokko | ☒ UG Uganda |
| ☒ DK Dänemark | ☒ MD Republik Moldau | ☐ US Vereinigte Staaten von Amerika |
| ☒ DM Dominica | ☒ MG Madagaskar | ☒ UZ Usbekistan |
| ☒ DZ Algerien | ☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | ☒ VC St. Vincent und die Grenadinen |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolei | ☒ VN Vietnam |
| ☒ EE Estland | ☒ MW Malawi | ☒ YU Jugoslawien |
| ☒ ES Spanien | ☒ MX Mexiko | ☒ ZA Südafrika |
| ☒ FI Finnland | ☒ MZ Mosambik | ☒ ZM Sambia |
| ☒ GB Vereinigtes Königreich | ☒ NO Norwegen | ☒ ZW Simbabwe |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgien | | |
| ☒ GH Ghana | | |

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

☐
☐
☐
☐
☐
☐

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

Feld Nr VI PRI RITÄTSANSPRUCH

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

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldesamt
Item(1) 6 May 2003 (06.05.2003)	10320326 5	DE		
Item(2) 12 July 2002 (12.07.2002)	10231627 9	DE		
Item(3) 17 February 2003 (17.02.2003)	10306503.2	DE		
Item(4)				
Item(5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

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

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

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

Feld Nr VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

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

ISA /

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

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Aktenzeichen

Staat (oder regionales Amt)

Feld Nr VIII ERKLÄRUNGEN

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

Anzahl der
Erklärungen

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

Feld Nr IX KONTROLLISTE, EINREICHUNGSSPRACHE

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

Feld Nr X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH

Dr Wein

Dr Rupp

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	03 JUL 2003 (03.07.03)
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05000463 00000000 Folios: 100
Fecha (IMP): 2005-01-06 15:41:08
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Resolución: 0000 01070001 00 000000 00000000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE 05 - 473
FECHA ENERO 4 DE 2005

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
PRIETO RUTIERREZ Y CARRIZCONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00110-6	33236592	04/01/2005	63,000 00

CONCEPTO

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	21,000 00
		TOTAL I	21,000 00

SON VEINTIUNO MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER

201

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 9500063 0000000 Folios: 100
Fecha (MM): 2003-01-06 15:41:00
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NÚC 411 PRESENTAR
Requerimientos PARA OTORGAMIENTO DE MARCA (DEFECTOS)

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

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

Firma Responsable Claudia M Neva

Fecha

102



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020

Bogotá D C

Doctor(a)

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

Apoderado(a)

AVENTIS PHARMA GMBH

12027

No de Expediente	05-863
Solicitud internacional	PCT/EP2003/007078
Fecha limite inicio fase nacional	2005-02-12
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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

- La solicitud no contiene 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 Unica N° 10 de 2001

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

~~202063~~ **04 FEB. 2005**