



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 **EXPEDIENTE No**

04-121732

54 **TITULO**

*Derivados del acido α-benzoil-mecido-
cinamico, procedimiento para su preparacion
y su uso*

51 **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

*C07C 275/44, A61K31/17, 31/19
A61P3/10*

71 **SOLICITANTE**

Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO

Frankfurt, Alemania

74 **APODERADO**

Gustaro Hollmann Restrepo

22 **BOGOTA, D C,**

2 de diciembre de 2004

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① **SOLICITUD DE :**
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

②
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**
Dirección: **Brünigstrasse 50, 65929 Frankfurt, Alemania**
Nacionalidad o Domicilio: **Frankfurt, Alemania**
Lugar de Constitución: **Alemania**
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**
Dirección **Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308**
Teléfono: **6161948** Fax: **6163976**
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☒
Cual _____
Número 2.878.023 TP 5903

④
INVENTOR (ES)
(72)

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

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/05355 Fecha Mayo 22 de 2003
Publicación Internacional No. WO 03/104188 A1 Fecha Diciembre 18 de 2003

⑥ **Título (54) DERIVADOS DEL ACIDO N-BENZOIL-UREIDO-CINAMICO, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y SU USO.**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07C 275/54 A61K31/17 ; 31/19 ; A61P3/10

⑧ **PRIORIDAD:**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Alemania

(32) Fecha
Junio 7, 2002

(31) Numero de Solicitud
102 25 635.7

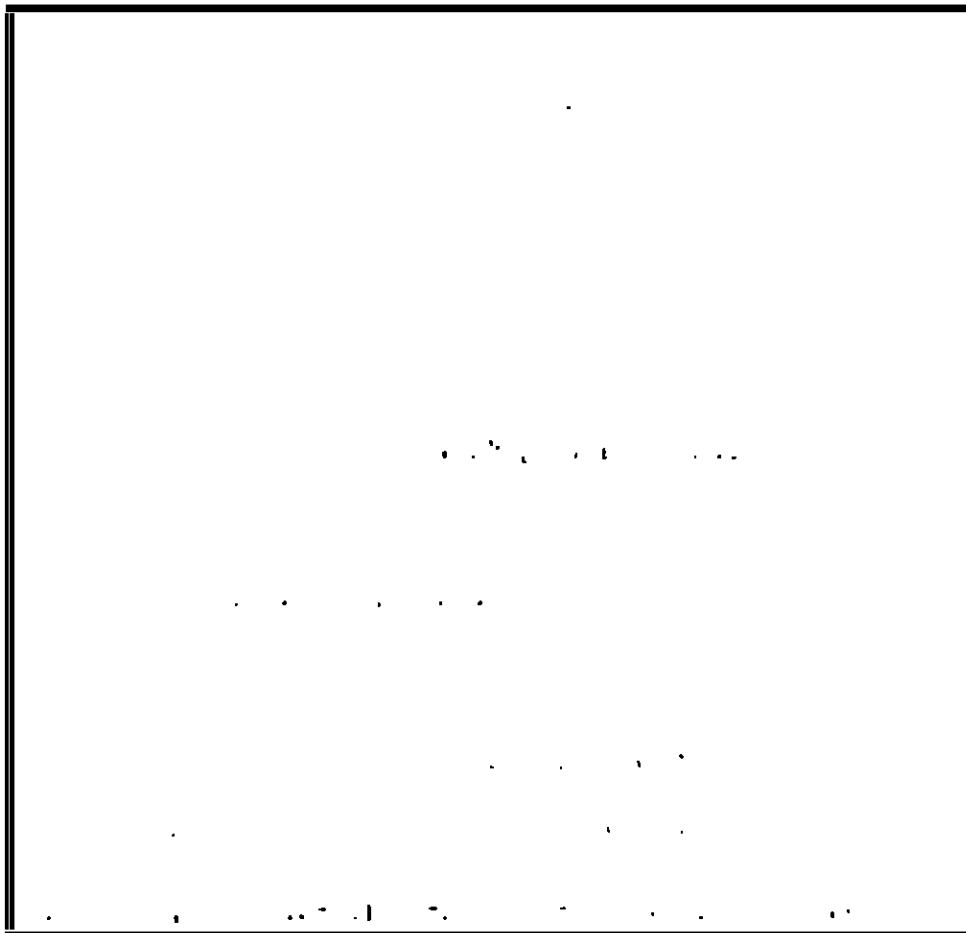
⑨ **Comprobante de pago No.** 04 - 91.212

Fecha Noviembre 24.2004

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

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

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:

C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
DEFOSSA Elizabeth	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 Strasse 1,	65929 Frankfurt, Alemania
BURGER Hans-Joerg	8 Lawndale Avenue,	Morristown, NJ 07960 Estados Unidos
HERLING Andreas	Am Walberstück 5,	65520 Bad Camberg, Alemania
WENDT Karl-Ulrich	Wolfgangstrasse 21,	60433 Frankfurt, Alemania

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.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 04121732 00000000 Folios: 77
 Fecha (AMD): 2004-12-02 16:20:02
 Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 91,212
 FECHA : NOVIEMBRE 24 DE 2004

**** CONSIGNACION ****

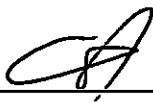
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29812348	24/11/2004	6,661,000.00

**** CONCEPTO ****

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

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref: 56519

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G. HOLLMANN RESTREPO

ABOGADOS LTDA.

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

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

domiciled in

D-65926 Frankfurt am Main
Germany

Company's
Domicile

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

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

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

Signed in Frankfurt..am Main

On this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi) Signature(s)
- Prokurist - Firma(s)

Yo(nosotros)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(amos) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

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

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

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotos y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes a salvaguardar mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro en firme válido y bueno todo cuanto los poderados hicieren en (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 49 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

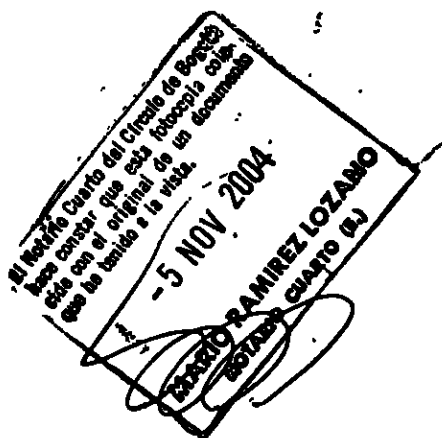
conforme a las leyes de

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

Firmado en

El de

de 19



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

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

Frankfurt am Main, den 11. Februar

Notary
N O

Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 10.000,--

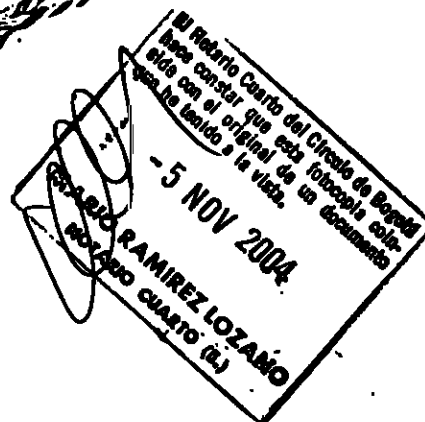
Gebühr §§ 141, 32, 45 KostO

Gebühr § 150 I KostO

16% Mehrwertsteuer

DM
DM
DM 46,40
=====

Notar



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars J. Hen. Christoph Reil
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempels wird hiernit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

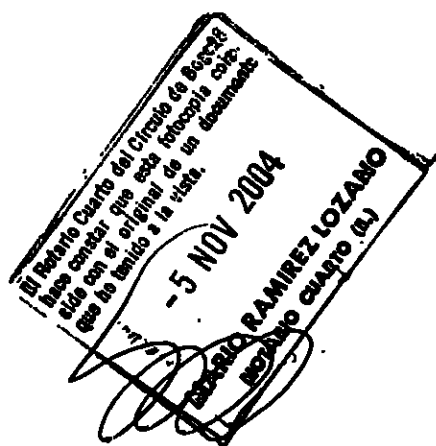
Frankfurt am Main, den 17. 12. 03

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

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

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

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

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

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

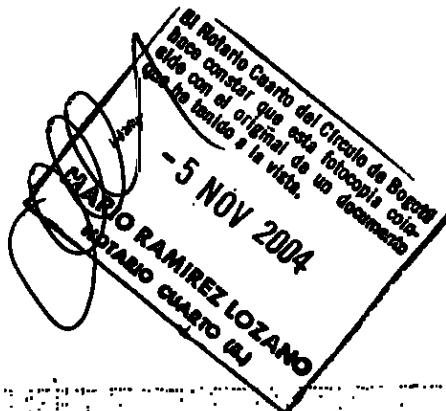
Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Arpela
137357

Don Juan
FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESTINADO
A LAS PRUEBAS INDICADAS

Se debe constatar que esta fotocopia coincide con el original de un documento que ha sido visto.
- 5 NOV 2004
[Signature]
MARIO RAMIREZ LOZANO
MARIO CUATO (L)

BOGOTÁ, COLOMBIA
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 AM 10:20

M. Arpela
JEFE DE LEGALIZACIONES
SECRETARIA DE RELACIONES EXTERIORES

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,

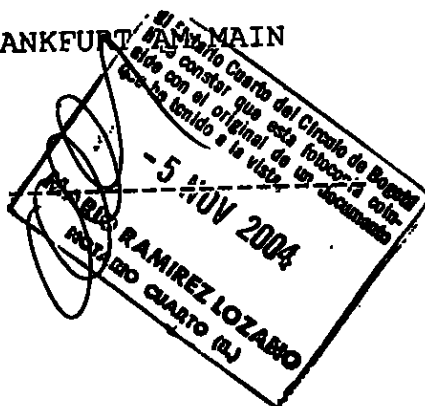
y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

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. 2433 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 23 *10048*

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

10048
2000

10048

COPIA FIRMA APAREDETA
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS PERCEPCIONES INHUMANAS

El Notario Cuervo del Circuito de Bogotá
Bajo constar que esta fotocopia cor-
ponde con el original de un documento
que ha leído a la vista.
5 NOV 2004
DARIO RAMIREZ LOZANO
NOTARIO CUERVO (L)

5-6519
10

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY
INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED PHYSICS
INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED BIOLOGICAL SCIENCES
INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED MATHEMATICS
INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED METALLURGY
INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED OPTICS
INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED ELECTRODYNAMICS
INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED ACOUSTICS
INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CLIMATE PHYSICS
INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED EARTH AND PLANETARY SCIENCES
INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED SPACE SCIENCES
INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED NUCLEAR PHYSICS
INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Dezember 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/104188 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation: C07C 275/54,
A61P 3/10, A61K 31/17, 31/19
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05355
- (22) Internationales Anmeldedatum:
22. Mai 2003 (22.05.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 25 635.7 7. Juni 2002 (07.06.2002) DE

Andreas; Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg (DE).
WENDT, Karl-Ulrich; Wolfgangstrasse 21, 60433 Frank-
furt (DE).

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

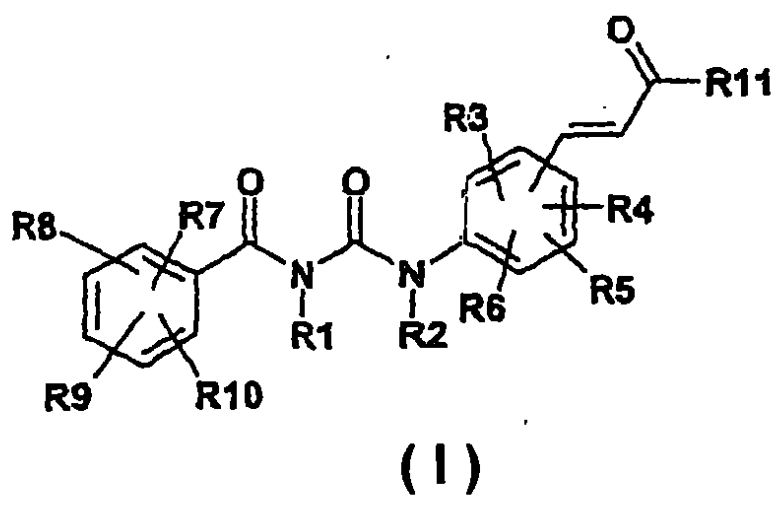
(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF,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

- (71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brünigstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).
- (72) Erfinder: SCHOENAFINGER, Karl; Holunderweg
8, 63755 Alzenau (DE). DEFOSSA, Elisabeth; Schei-
dgraben 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 Lawn-
dale Avenue, Morristown, NJ 07960 (US). HERLING,

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

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

- (54) Title: N-BENZOYLUREIDOCINNAMATE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF
- (54) Bezeichnung: N-BENZOYLUREIDO-ZIMTSÄUREDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DE-
REN VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to
N-benzoylureidocinnamate derivatives
of formula (I), where R1-R11 have
the meanings given in the claims, the
physiologically acceptable salts and
method for production thereof. The
compounds are suitable as anti-diabetics,
for example.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung
betrifft N-Benzoylureido-Zimtsäu-
rederivate der Formel (I), worin die
Variablen R1-R11 die in den Ansprüchen
angegebene Bedeutung haben, sowie
deren physiologisch verträgliche Salze
und Verfahren zu deren Herstellung.
Die Verbindungen eignen sich z.B. als
Antidiabetika.

WO 03/104188 A1

Beschreibung

N-Benzoylureido-Zimtsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

5

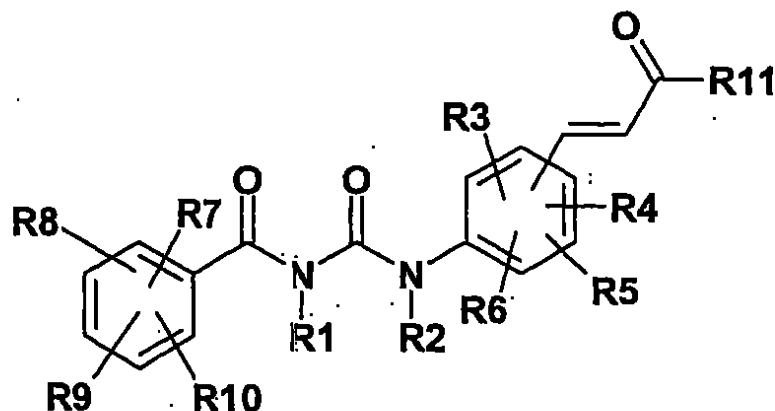
Die Erfindung betrifft N-Benzoylureido-Zimtsäurederivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

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

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 2 möglich ist. Die Verbindungen sollen dazu eine merkliche Senkung des Blutzuckerspiegels bewirken.

15

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



20 worin bedeuten

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl
25 mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₄)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH, (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR12, COOR12 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

R11 OR12 oder N(R18)(R19);

R12 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,

R13, R14 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

oder die Reste R13 und R14 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann.

R16, R17 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis

zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

oder die Reste R16 und R17 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen
 5 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann.

10 R18, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

15 oder die Reste R18 und R19 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo,
 20 N(R20)(R21) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann.

R22, R23 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis
 25 zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

oder die Reste R22 und R23 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen
 30 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann.

- 5 R15 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, NH₂, NH(C₁-C₄)-Alkyl, N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₂-C₄)-Alkenyl, O-CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können, COOR₁₂, CON(R₁₃)(R₁₄), Heteroaryl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Heteroaryl und Aryl mit O-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach mit F substituiert sein kann, F oder Cl substituiert sein können;
- 10 R20, R21 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;
- 15

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

- 25 R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

- R1, R2 H;

- 30 R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R₁₂, S-R₁₂, COOR₁₂, N(R₁₃)(R₁₄), N(R₁₃)COR₁₅, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen,

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR₁₂, COOR₁₂ oder N(R₁₆)(R₁₇) substituiert sein können;

R₁₁ OR₁₂ oder N(R₁₈)(R₁₉);

R₁₂ H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,

10 R₁₃, R₁₄ unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

15

oder die Reste R₁₃ und R₁₄ mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R₂₀)(R₂₁) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann.

20

R₁₆, R₁₇ unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

25

oder die Reste R₁₆ und R₁₇ mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R₂₀)(R₂₁) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann.

30

R18, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

oder die Reste R18 und R19 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann.

R22, R23 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

oder die Reste R22 und R23 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann.

R15 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, NH₂, NH(C₁-C₄)-Alkyl, N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₂-C₄)-Alkenyl, O-CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können, COOR₁₂, CON(R₁₃)(R₁₄), Heteroaryl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Heteroaryl und Aryl mit O-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei

Alkyl mehrfach mit F substituiert sein kann, F oder Cl substituiert sein können;

- 5 R20, R21 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

10 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

15

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

R1, R2, R6 H;

20

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, Cl, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl oder NHCOR15;

R11 OR12, N(R18)(R19);

25

R12 H oder (C₁-C₄)-Alkyl;

R18, R19 H oder (C₁-C₄)-Alkyl;

R15 (C₁-C₄)-Alkyl, wobei Alkyl mit COOH substituiert sein kann, oder COOH;

30

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R20, R21, R22 oder R23 können sowohl
5 geradkettig wie verzweigt sein.

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, wie zum Beispiel O-R12, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

10

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

- 15 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
20 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-
25 kalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin, oder Ethylendiamin.

- 30 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher

Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

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

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

15

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

20

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.

25 Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoff verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise

- von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B.
- 5 von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur
- 10 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
- 15 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
- 20 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.
- 25 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
- 30 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.

- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten
- 25 Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi

- 30 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
5 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.

10

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
15 bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen
20 von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

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

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen
5 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
10 aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S
offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

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

25

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.

30

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

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

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
10 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/US00/11833, PCT/US00/11490,
15 DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

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

- 20 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, verabreicht.

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

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

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

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

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

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

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

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

20

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

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

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

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

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid 5 verabreicht.

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

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in 10 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 den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)- 15 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.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen 20 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 einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und 25 Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" 30 Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-

Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), 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 Hydrochlorid (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}-essigsäure 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-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (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.; Ryzhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

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.

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.

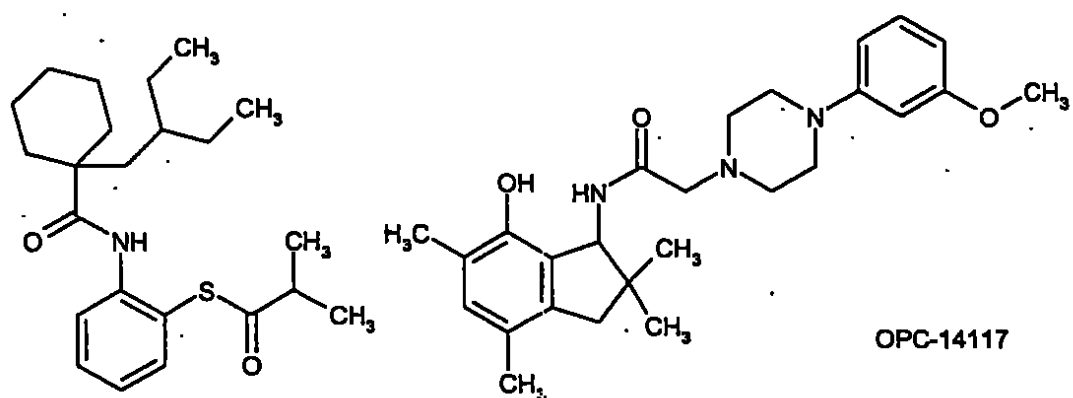
5 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

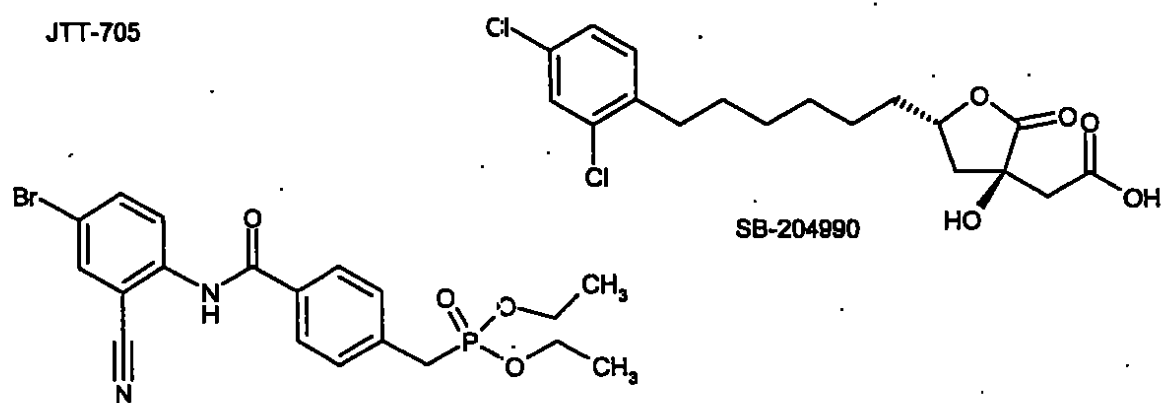
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax®

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

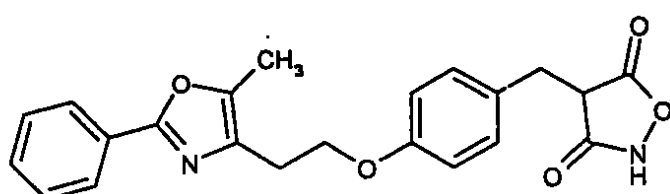
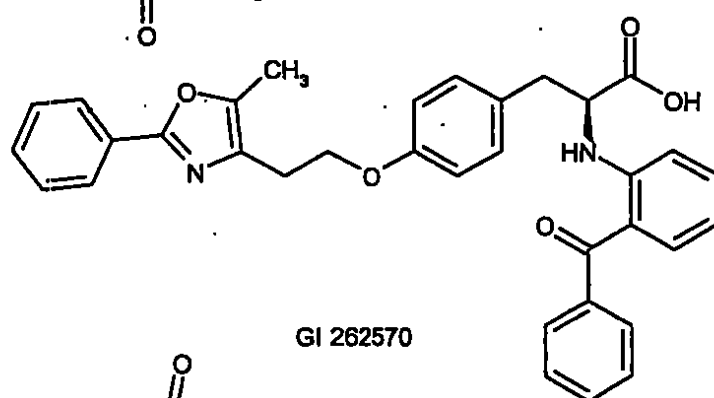
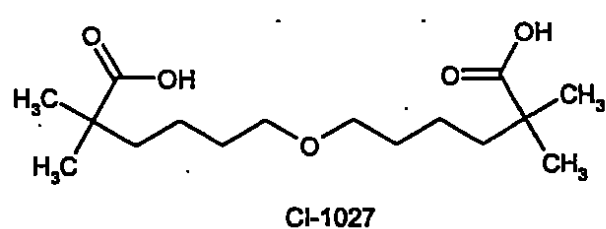
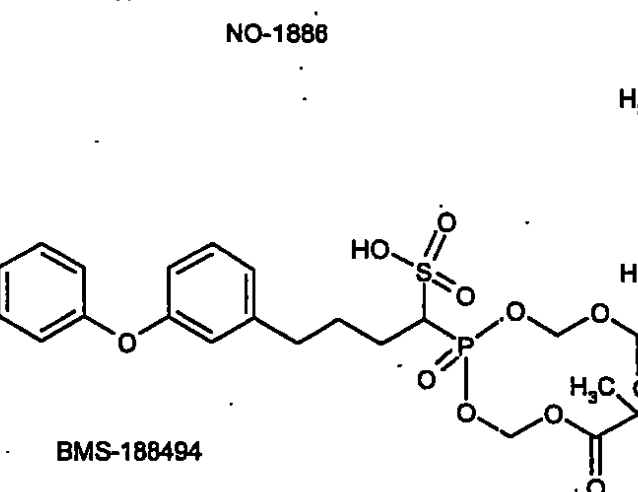
Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und
20 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen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



JTT-705

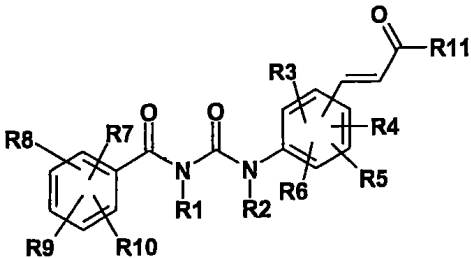


NO-1888



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

Tabelle 1 Beispiele der Formel I



Bsp	R7	R8	R9	R10	R1	R2	R3	P4	P5	P6	Verknüpfung	R11	MS*
1	4-Cl	2-F	H	H	H	H	H	H	H	H	C-2	OH	ok
2	2-Cl	4-F	5-F	H	H	H	H	H	H	H	C-2	OH	ok
3	2-Cl	4-F	5-F	H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCH ₃	6-H	C-2	OH	ok
4	2-Cl	4-F	5-F	H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCOOH	6-H	C-2	OH	ok
5	2-Cl	4-F	5-F	H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCH ₂ COOH	6-H	C-2	OH	ok
6	2-Cl	4-F	5-F	H	H	H	3-H	4-H	5-NHCO(CH ₂) ₂ COOH	6-H	C-2	OH	ok
7	2-Cl	4-F	5-F	H	H	H	3-H	4-COOH	5-H	6-H	C-2	OH	ok
8	2-Cl	4-F	5-F	H	H	H	2-Cl	3-H	4-H	6-H	C-5	OH	ok
9	4-Cl	2-F	H	H	H	H	2-Cl	3-H	4-H	6-H	C-5	OH	ok

10	2-Cl 4 F 5 F, H	H	H	3 H	4 H	5-H	6 H	C 2	OCH ₃	ok
11	2-Cl 4 F 5 F H	H	H	3-H	4 COOCH ₃	5-H	6-H	C-2	OCH ₃	ok
12	2-Cl 4-F, 5 F H	H	H	3 H	4-COOH	5-H	6-H	C-2	OCH ₃	ok
13	2 Cl 4-F 5 F H	H	H	H	H	H	H	C 2	N(CH ₃) ₂	ok
14	2 Cl 4-F 5 F H	H	H	H	H	H	H	C-2	NH ₂	ok

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

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

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

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

15

Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der Glykogenphosphorylase (GP_a) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen
20 der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates, Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die Änderung der Absorption auf Grund der Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in
25 einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde. Um die GP_a Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die 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:
30 Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β -Glyzerophosphat, pH 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0,

100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM MgCl₂·6H₂O) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10 µg Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 µM mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 µl dieser Lösung wurden 10 µl 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL Glykogen, sowie 10 µl einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 µg Protein/ml) und 20 µl Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 µl Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen: 50 µl einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Askorbinsäure, 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 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.

20

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	% Inhibition bei 10 µM
1	100
2	101
3	95
4	95
5	96
6	92
7	96

Bsp.	% Inhibition bei 10 µM
8	96
9	84
10	83
11	91
12	104
13	91
14	90

Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der Glykogenphosphorylase- α hemmen und dadurch zur Senkung des Blutzuckerspiegels gut geeignet sind. Sie eignen sich damit insbesondere zur Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 2.

Nachfolgend wird die Herstellung einiger Beispiele detailliert beschrieben, die übrigen 10 Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

Beispiel 2:

3-{2-[3-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäure

15 a) 2-Chlor-4,5-difluorbenzoylisocyanat

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

20

b) 3-{2-[3-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäure

0,41 g (2,5 mmol) 3-(2-Aminophenyl)-acrylsäure wurden mit 0,76 g (3,5 mmol) 2-Chloro-4,5-difluorbenzoylisocyanat aus Stufe a in 6 ml Acetonitril versetzt und 25 Stunden bei 40°C zur Reaktion gebracht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt, zweimal mit Acetonitril gewaschen, trocken gesaugt und getrocknet. Man erhält 0,72 g (76 %) des gewünschten Produktes.

Smp.: 188,5°C, Zersetzung

30 Analog Beispiel 2 wurden die Beispiele 1, 8, 9 und 10 aus den entsprechenden Aminoacrylsäuren und den entsprechenden Isocyanaten dargestellt.

Beispiel 3:

3-{4-Acetylamino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäure

5 a) 3-{2-[3-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-4-nitrophenyl}-acrylsäure-methylester

1,0 g (4,5 mmol) 3-(2-Amino-4-nitrophenyl)-acrylsäuremethylester (hergestellt durch Nitrierung von 3-(2-Aminophenyl)-acrylsäuremethylester mit Harnstoffnitrat in konz. Schwefelsäure) wurden mit 0,98 g (4,5 mmol) 2-Chloro-4,5-difluorbenzoylisocyanat
10 (Beispiel 2 a) in 6 ml Acetonitril umgesetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Man erhielt 1,9 g (96 %) des gewünschten Produktes.

15 b) 3-{4-Amino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäure-methylester

1,9 g (4,3 mmol) 3-{2-[3-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-4-nitro-phenyl}-acrylsäuremethylester wurden in 100 ml Essigsäureethylester auf Siedetemperatur erhitzt und mit 4,86 g (21,6 mmol) SnCl₂ Monohydrat versetzt. Nach einer Stunde ließ
20 man auf Raumtemperatur abkühlen und stellte mit 10%iger Natriumhydrogen-carbonat Lösung auf pH 8. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Die organische Phase wurde zweimal mit H₂O gewaschen getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das entstandene Produkt wurde ohne weitere Reinigung in Stufe c eingesetzt.

25

c) 3-{4-Acetylamino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäure-methylester

0,70 g (1,7 mmol) 3-{4-Amino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-phenyl}-
30 acrylsäuremethylester wurden mit 6 ml N-Methylpyrrolidon, 1,11 g (3,4 mmol) Cäsiumcarbonat und 0,27 g (3,4 mmol) Acetylchlorid versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H₂O verdünnt und mit Essigsäureethylester

extrahiert. Die organische Phase wurde mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 0,65 g (85 %) des gewünschten Produktes.

d) 3-{4-Acetylamino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäure

5

0,65 g (1,4 mmol) 3-{4-Acetylamino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-phenyl}-acrylsäuremethylester wurden in 8 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 8 ml H₂O und 0,17 g (7,2 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Nach 15 Stunden bei Raumtemperatur wurde mit 2 N Salzsäure sauer gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die
10 organische Phase wurde getrocknet, eingeeengt und mit Diethylether verrührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und ergab 77 mg (13 %) des gewünschten Produktes.

Smp.: 196 °C, Zersetzung

15

Beispiel 7:

4-[3-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoesäure

0,22 g (0,5 mmol) 4-[3-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-3-(2-methoxycarbonyl-
20 vinyl)-benzoesäuremethylester (Beispiel 11 c) wurden in 10 ml THF gelöst und mit 10 ml H₂O und 0,06 g (2,4 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Nach 2 Stunden wurde mit 2 n Salzsäure sauer gestellt, mit Essigsäureethylester extrahiert und eingeeengt. Nach präparativer HPLC (Säule: Waters Xterra TMMS C₁₈, 5 µm, 30x100 mm, Laufmittel: A: H₂O + 0,2 % Trifluoressigsäure, B: Acetonitril, Gradient: 2,5 Minuten 90 % A / 10 % B
25 bis 17,5 Minuten 10 % A / 90 % B) erhielt man 0,02 g (10 %) des gewünschten Produktes.

Smp.: 99 °C

30 Beispiel 11:

4-[3-(2-Chloro-4,5-difluorobenzoyl)-ureido]-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoesäuremethylester

a) 4-Amino-3-iodobenzoessäuremethylester

10,4 g (68,8 mmol) 4-Aminobenzoessäuremethylester wurden in 100 ml Essigsäure gelöst und mit 11,17 g (68,8 mmol) Iodmonochlorid in 100 ml Essigsäure versetzt. Dabei stieg die Reaktionstemperatur auf 30°C an. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wurde auf 10%ige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 14 g (73 %) des gewünschten Produktes.

10

b) 4-Amino-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoessäuremethylester

0,5 g (1,8 mmol) 4-Amino-3-iodobenzoessäuremethylester, 1,1 eq. Acrylsäuremethylester, 2,5 eq. Cäsiumcarbonat, 1 eq. $(^n\text{Bu})_4\text{NHSO}_4$, 0,1 eq. Triphenylphosphin, 0,1 eq. Palladiumacetat, 2 ml Acetonitril und 2 ml H_2O wurden unter Argonatmosphäre 5 Minuten in der Mikrowelle auf 120°C bei 140 Watt erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäureethylester versetzt, mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 0,3 g (71 %) des gewünschten Produktes das ohne weitere Reinigung in Stufe c umgesetzt wurde.

20

c) 4-[3-(2-Chloro-4,5-difluorbenzoyl)-ureido]-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoessäuremethylester

4-Amino-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoessäuremethylester wurde analog Beispiel 3 a aus 4-Amino-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoessäuremethylester und 2-Chlor-4,5-difluorbenzoylisocyanat dargestellt.

Smp.: 183 °C

30 Beispiel 12:

a) 4-Amino-3-iodobenzoessäure

6,0 g (21,7 mmol) 4-Amino-3-iodobenzoessäuremethylester wurden mit 1,73 g (43,3 mmol) Natriumhydroxid in 100 ml Methanol und 100 ml H₂O versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit 2 N Salzsäure auf pH 9 gestellt und mit 5 Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, und eingengt. Man erhielt 5,1 g (89 %) des gewünschten Produktes.

b) 4-Amino-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoessäure

10 0,5 g (1,9 mmol) 4-Amino-3-iodobenzoessäure, 0,18 g (2,1 mmol) Acrylsäuremethylester, 1,54 g (4,8 mmol) Cäsiumcarbonat, 0,64 g (1,9 mmol) (tBu)₄NHSO₄, 0,05 g (0,2 mmol) Triphenylphosphin und 0,04 g (0,2 mmol) Palladiumacetat, 1,5 ml Acetonitril und 1,5 ml H₂O wurden unter Argonatmosphäre 5 Minuten in der Mikrowelle auf 120°C bei 140 Watt erhitzt. Das Reaktionsgemisch 15 wurde mit Essigsäureethylester versetzt, mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in Stufe c umgesetzt.

c) 4-[3-(2-Chloro-4,5-difluorbenzoyl)-ureido]-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoessäure

20

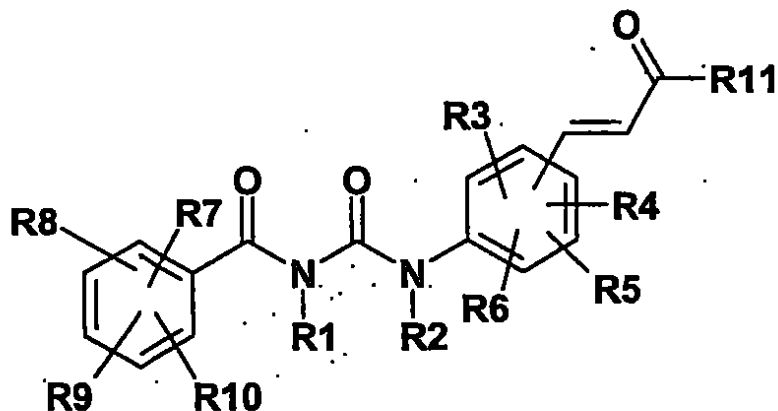
4-Amino-3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-benzoessäure wurde analog Beispiel 2 b mit 2-Chlor-4,5-difluorbenzoylisocyanat zu dem gewünschten Produkt umgesetzt.

Smp.: 216 °C

25

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



5 worin bedeuten

10 R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

15 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₄)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH, (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl;

20 R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR12, COOR12 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

25 R11 OR12 oder N(R18)(R19);

R12 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,

5 R13, R14 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

10

oder die Reste R13 und R14 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo,
15 N(R20)(R21) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann.

20

R16, R17 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

25

oder die Reste R16 und R17 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo,
N(R20)(R21) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann.

30

R18, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis

zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

oder die Reste R18 und R19 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen
 5 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann.

10 R22, R23 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

15

oder die Reste R22 und R23 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen
 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo,
 20 N(R20)(R21) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann.

R15 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, NH₂, NH(C₁-C₄)-Alkyl, N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₂-C₄)-Alkenyl, O-CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein
 25 können, COOR₁₂, CON(R₁₃)(R₁₄), Heteroaryl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Heteroaryl und Aryl mit O-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach mit F substituiert sein kann, F oder Cl substituiert sein können;

30

R20, R21 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl,

COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

5

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl
15 mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

R1, R2 H;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R12, S-R12,
20 COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR12, COOR12 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

25 R11 OR12 oder N(R18)(R19);

R12 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein
können,

30

R13, R14 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl,

COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

5 oder die Reste R13 und R14 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann.

10

R16, R17 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

15

oder die Reste R16 und R17 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann.

20

R18, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

25

oder die Reste R18 und R19 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei

30

der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann.

- 5 R22, R23 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;
- 10 oder die Reste R22 und R23 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann.
- 15 R15 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, NH₂, NH(C₁-C₄)-Alkyl, N[(C₁-C₄)-Alkyl]₂, OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₂-C₄)-Alkenyl, O-CO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können, COOR₁₂, CON(R₁₃)(R₁₄), Heteroaryl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Heteroaryl und Aryl mit O-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach mit F substituiert sein kann, F oder Cl substituiert sein können;
- 20 R20, R21 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;
- 30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

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

R1, R2, R6 H;

10 R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, Cl, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl
oder NHCOR₁₅;

R11 OR₁₂, N(R₁₈)(R₁₉);

15 R12 H oder (C₁-C₄)-Alkyl;

R18, R19 H oder (C₁-C₄)-Alkyl;

R15 (C₁-C₄)-Alkyl, wobei Alkyl mit COOH substituiert sein kann, oder COOH;

20 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

25

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

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

7. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.
8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 2 Diabetes.
9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05355

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C275/54 A61P3/10 A61K31/17 A61K31/19

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI 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) abstract; claims; examples; table 1	1-10
A	US 3 435 116 A (MUTH KARL ET AL) 25 March 1969 (1969-03-25) abstract; claims; example 11	1-10

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

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 September 2003

Date of mailing of the international search report

22/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer:

Kiernan, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP 03/05355

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0194300	A	13-12-2001	DE	10116768 A1	10-10-2002
			AU	6231801 A	17-12-2001
			BR	0111457 A	24-06-2003
			CA	2411082 A1	05-12-2002
			CN	1434796 T	06-08-2003
			CZ	20024003 A3	12-03-2003
			WO	0194300 A1	13-12-2001
			EP	1294682 A1	26-03-2003
			NO	20025879 A	29-01-2003
			US	2002151586 A1	17-10-2002
US 3435116	A	25-03-1969	DE	1198354 B	12-08-1965
			AT	254892 B	12-06-1967
			AT	253522 B	10-04-1967
			AT	253523 B	10-04-1967
			AT	252934 B	10-03-1967
			BE	653586 A	25-03-1965
			CH	448052 A	15-12-1967
			CH	451111 A	15-05-1968
			CH	448053 A	15-12-1967
			CH	444840 A	15-10-1967
			CH	451911 A	15-05-1968
			DK	119104 B	16-11-1970
			DK	105642 C	24-10-1966
			DK	106793 C	20-03-1967
			DK	109675 C	04-06-1968
			FI	41023 B	30-04-1969
			FR	3940 M	
			FR	1431690 A	18-03-1966
			GB	1054758 A	
			IL	22148 A	25-04-1968
			NL	6411087 A ,B	26-03-1965
			NO	117362 B	04-08-1969
			NO	117851 B	06-10-1969
			NO	117744 B	22-09-1969
			NO	118547 B	12-01-1970
			SE	310665 B	12-05-1969
			US	3336322 A	15-08-1967

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05355

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07C275/54 A61P3/10 A61K31/17 A61K31/19

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07C

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI 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) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele; Tabelle 1	1-10
A	US 3 435 116 A (MUTH KARL ET AL) 25. März 1969 (1969-03-25) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiel 11	1-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

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

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

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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. September 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

22/09/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Kiernan, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abdruckzeichen

PCT/EP 03/05355

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0194300	A	13-12-2001	DE 10116768 A1	10-10-2002
			AU 6231801 A	17-12-2001
			BR 0111457 A	24-06-2003
			CA 2411082 A1	05-12-2002
			CN 1434796 T	06-08-2003
			CZ 20024003 A3	12-03-2003
			WO 0194300 A1	13-12-2001
			EP 1294682 A1	26-03-2003
			NO 20025879 A	29-01-2003
			US 2002151586 A1	17-10-2002
US 3435116	A	25-03-1969	DE 1198354 B	12-08-1965
			AT 254892 B	12-06-1967
			AT 253522 B	10-04-1967
			AT 253523 B	10-04-1967
			AT 252934 B	10-03-1967
			BE 653586 A	25-03-1965
			CH 448052 A	15-12-1967
			CH 451111 A	15-05-1968
			CH 448053 A	15-12-1967
			CH 444840 A	15-10-1967
			CH 451911 A	15-05-1968
			DK 119104 B	16-11-1970
			DK 105642 C	24-10-1966
			DK 106793 C	20-03-1967
			DK 109675 C	04-06-1968
			FI 41023 B	30-04-1969
			FR 3940 M	
			FR 1431690 A	18-03-1966
			GB 1054758 A	
			IL 22148 A	25-04-1968
			NL 6411087 A ,B	26-03-1965
			NO 117362 B	04-08-1969
			NO 117851 B	06-10-1969
			NO 117744 B	22-09-1969
			NO 118547 B	12-01-1970
			SE 310665 B	12-05-1969
			US 3336322 A	15-08-1967

**(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
18 Diciembre 2003 (18.12.2003)
PCT
- (10) Número de Publicación Internacional
WO 03/14188 A1
-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 275/54, A61P 3/10, A61K
31/17, 31/19
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/05355
- (22) Fecha de Presentación Internacional: 22 Mayo 2003 (22.05.2003)
- (25) Idioma de Presentación: Alemán
- (26) Idioma de Publicación: Alemán
- (30) Datos de Prioridad:
102 25 635.7 7 Junio 2002 (13.05.2002) DE
- (71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE);
Brüningstrasse 50, 65929 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, 65759 Hattersheim (DE); KLABUNDE, Thomas;
Liederbacher Strasse 1, 65929 Frankfurt (DE); BURGER, Hans-Joerg; 8
Lawndale Avenue, Morristown, NJ 08960 (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)

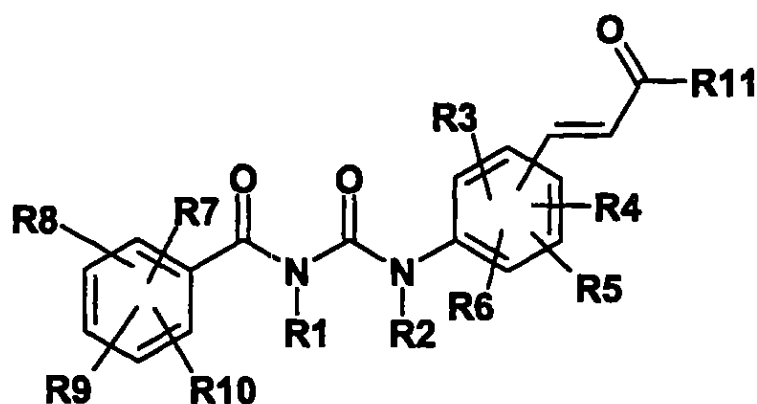
Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional

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

Como se imprimió

(54) Título: DERIVADOS DEL ÁCIDO N-BENZOIL-UREIDO-CINÁMICO, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO.



I

(57) Extracto: La invención se refiere a derivados del ácido N-benzoil-ureido-cinámico de la fórmula I, donde R1-R11 tienen los significados mencionados en las reivindicaciones, sus sales fisiológicamente aceptables y un método para su producción.

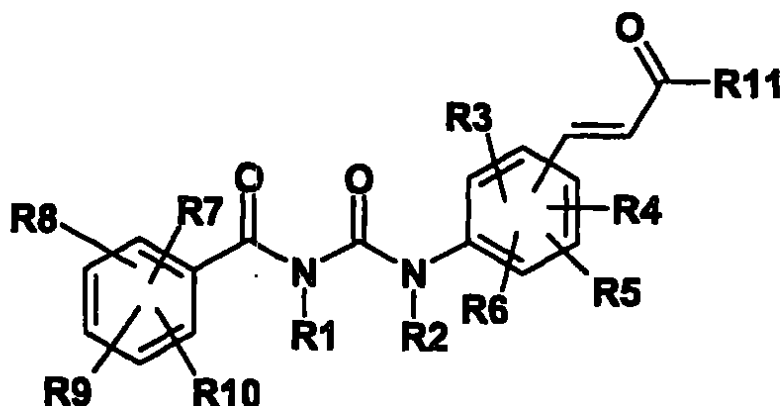
Derivados del ácido N-benzoil-ureido-cinámico, procedimientos para su preparación y su uso

La invención se refiere a derivados del ácido N-benzoil-ureido-cinámico y a sus sales fisiológicamente toleradas y derivados fisiológicamente funcionales.

El documento EP 0.193.249 (Duphar) describe derivados de acilcarboxifenilurea que poseen actividad antitumoral.

La invención se basó en el objeto de proporcionar compuestos que se puedan utilizar para prevenir y tratar la diabetes tipo 2. A este respecto, los compuestos deberían reducir considerablemente el nivel de azúcar en sangre.

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



en la cual

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

R1 y R2 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo puede estar sustituido por OH, O-alquilo (C₁-C₄), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄) o N[alquilo (C₁-C₆)]₂, O-alquilo (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), COO-alquilo (C₁-C₆), alquilén (C₁-C₆)-COOH o alquilén (C₁-C₆)-COO-alquilo (C₁-C₆);

- R3, R4, R5 y R6 son, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil-(C₃-C₇)-alquileno (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo, alquileno, alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl, Br, OR12, COOR12 o N(R16)(R17);
- 5 R11 es OR12 o N(R18)(R19);
- R12 es H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), en donde alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl, Br, OH u O-alquilo (C₁-C₄);
- 10 R13 y R14 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquileno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH,
- 15 alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₈) o CONH₂;
- o los radicales R13 y R14 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros que puede contener hasta otros 2 heteroátomos más del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, Oxo,
- 20 N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);
- R16 y R17 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquileno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH,
- 25 alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₈) o CONH₂;
- o los radicales R16 y R17 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos más del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, Oxo,
- 30 N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);
- R18, R19 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquileno (C₁-C₄),

COO-alquilo (C_1-C_4), COO-alquenilo (C_2-C_4), fenilo o SO_2 -fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , COOH, COO-alquilo (C_1-C_6) o $CONH_2$;

5 o los radicales R18 y R19, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos más del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C_1-C_4);

10 R22 y R23 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilenilo (C_1-C_4), COO-alquilo (C_1-C_4), COO-alquenilo (C_2-C_4), fenilo o SO_2 -fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , COOH, COO-alquilo (C_1-C_6) o $CONH_2$;

15 o los radicales R22 y R23, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos más del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, OH, Oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C_1-C_4).

20 R15 es alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilenilo (C_1-C_4), en donde alquilo, cicloalquilo, alquilenilo, alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, NH_2 , NH -alquilo (C_1-C_4), N [alquilo (C_1-C_4)]₂, OH, O-alquilo (C_1-C_4), O-alquenilo (C_2-C_4) u O-CO-alquilo (C_1-C_4), COOR12, CON(R13)(R14), heteroarilo, arilo (C_6-C_{10}) o aril (C_6-C_{10})-alquilenilo (C_1-C_4), en donde heteroarilo y arilo pueden estar sustituidos con O-alquilo (C_1-C_4), en donde alquilo puede estar sustituido, más de una vez, con F, F o Cl;

25 R20 y R21 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilenilo (C_1-C_4), COO-alquilo (C_1-C_4), COO-alquenilo (C_2-C_4), fenilo o SO_2 -fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , COOH, COO-alquilo (C_1-C_6) o $CONH_2$;

30

y sus sales fisiológicamente toleradas.

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

- 5 R7, R8, R9 y R10 son, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-
alquilo (C₁-C₈), O-alquenilo (C₂-C₈), O-alquinilo (C₂-C₈), O-SO₂-alquilo (C₁-
C₄), alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), en donde alquilo,
alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl o
Br;
- R1 y R2 son H;
- 10 R3, R4, R5 y R6 son, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R12, S-
R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, alquilo (C₁-C₈), alquenilo
(C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)-alquileno
(C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo, alquileno, alquenilo y alquinilo pue-
den estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl, Br, OR12, COOR12 o
15 N(R16)(R17);
- R11 es OR12 o N(R18)(R19);
- R12 es H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), en donde alquilo,
alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl,
Br, OH u O-alquilo (C₁-C₄);
- 20 R13 y R14 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), al-
quinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquileno (C₁-C₄),
COO-alquil (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde
el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH,
alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₈)
25 o CONH₂;
- o los radicales R13 y R14 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un
anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta
otros 2 heteroátomos más del grupo N, O o S, en donde el anillo hetero-
cíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, Oxo,
30 N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);
- R16 y R17 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), al-
quinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquileno (C₁-C₄),
COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde
el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH,

- alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6) o $CONH_2$;
- o los radicales R16 y R17 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos más del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C_1-C_4);
- R18 y R19 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alqueno (C_1-C_4), COO -alquilo (C_1-C_4), COO -alqueno (C_2-C_4), fenilo o SO_2 -fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6) o $CONH_2$;
- o los radicales R18 y R19 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos más del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C_1-C_4);
- R22 y R23 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alqueno (C_1-C_4), COO -alquilo (C_1-C_4), COO -alqueno (C_2-C_4), fenilo o SO_2 -fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6) o $CONH_2$;
- o los radicales R22 y R23 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos más del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C_1-C_4);
- R15 es alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alqueno (C_1-C_4), en donde alquilo, cicloalquilo, alqueno, alqueno y alquino pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, NH_2 , NH -alquilo (C_1-C_4), N [alquilo (C_1-C_4)]₂, OH, O-alquilo (C_1-C_4), O-alqueno (C_2-C_4) u O-CO-alquilo (C_1-C_4), $COOR_{12}$, $CON(R_{13})(R_{14})$,

heteroarilo, arilo (C_6-C_{10}), aril (C_6-C_{10})-alquileo (C_1-C_4), en donde heteroarilo y arilo pueden estar sustituidos con O-alquilo (C_1-C_4), en donde alquilo puede estar sustituido, más de una vez, con F, F o Cl;

5 R20 y R21 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquileo (C_1-C_4), COO-alquilo (C_1-C_4), COO-alqueno (C_2-C_4), fenilo o SO_2 -fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C_1-C_8), O-alquilo (C_1-C_8), CF_3 , OCF_3 , COOH, COO-alquilo (C_1-C_8) o $CONH_2$;

10 y sus sales fisiológicamente toleradas.

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

R7, R8, R9 y R10 son, independientemente entre sí, H, F o Cl;

15 R1, R2 y R6 son H;

R3, R4, R5 y R6 son, independientemente entre sí, H, Cl, COOH, COO-alquilo (C_1-C_4) o $NHCOR_{15}$;

R11 es OR_{12} , $N(R_{18})(R_{19})$;

R12 es H o alquilo (C_1-C_4);

20 R18, R19 son H o alquilo (C_1-C_4);

R15 es alquilo (C_1-C_4), en donde alquilo puede estar sustituido con COOH, o COOH; y sus sales fisiológicamente toleradas.

25 Los radicales alquilo en los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R20, R21, R22 o R23 pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Si los radicales o sustituyentes pueden aparecer más de una vez en los compuestos de la fórmula I, tal como O-R12, entonces todos ellos pueden, independientemente entre sí, tener los significados indicados y ser idénticos o diferentes.

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

Debido a su superior solubilidad en agua, en comparación con los compuestos de partida o compuestos de base, las sales farmacéuticamente toleradas son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben poseer un anión o

un catión farmacéuticamente tolerado. Sales de adición de ácidos adecuadas y farmacéuticamente toleradas de los compuestos según la invención son sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico y ácido sulfúrico, así como también de ácidos orgánicos
5 tales como ácido acético, ácido benceno-sulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etano-sulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido málico, ácido metano-sulfónico, ácido succínico, ácido p-tolueno-sulfónico y ácido tartárico. Sales básicas adecuadas y farmacéuticamente toleradas son sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales sódicas y de potasio), sales de metales alcalino-térreos (tales como sales de
10 magnesio y sales de calcio), trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.

También pertenecen al alcance de la invención las sales que contienen un anión que no sea farmacéuticamente tolerado, tales como trifluoroacetato, como intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente toleradas y/o para
15 utilizar en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo, in vitro.

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

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

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

A continuación, todas las referencias a "compuesto(s) según la fórmula I" lo serán a compuesto(s) de la fórmula I según se han descrito anteriormente y a sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales, según se describen en este documento.

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

La cantidad de un compuesto según la Fórmula I que se requiere para alcanzar el efecto biológico deseado depende de una serie de factores, por ejemplo el compuesto específico que se seleccione, el uso previsto, el tipo de administración y el estado clínico del paciente. En general, la dosis diaria se encuentra en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente, de 3 mg a 50 mg) por día y kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede, por ejemplo, encontrarse en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, dosis que se puede administrar oportunamente en forma de una infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo por minuto. Soluciones de infusión adecuadas para estos propósitos pueden contener, por ejemplo, desde 0,1 ng hasta 10 mg, típicamente desde 1 ng hasta 10 mg, por mililitro. Dosis individuales pueden contener, por ejemplo, desde 1 mg a 10 g del compuesto activo. De este modo, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, desde 1 mg a 100 mg y las formulaciones de dosis de administración oral, tales como comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, desde 1,0 a 1000 mg, típicamente desde 10 a 600 mg. Mientras que para el tratamiento de las patologías anteriormente mencionadas, los compuestos según la fórmula I se pueden utilizar en sí mismos como compuestos, preferentemente se encuentran presentes, junto con un excipiente tolerado, en forma de una composición farmacéutica. Evidentemente, el excipiente debe ser tolerado en el sentido de que sea compatible con los otros componentes de la composición y no ser perjudicial para la salud del paciente. El excipiente puede ser sólido o líquido, o ambos, y se formula preferentemente junto con el compuesto como una dosis individual, por ejemplo como un comprimido, que puede contener desde 0,05% a 95% en peso del compuesto activo. También pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluidos otros compuestos según la fórmula I. Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden preparar utilizando alguno de los métodos farmacéuticos conocidos que consisten, básicamente, en mezclar los componentes con excipientes y/o sustancias auxiliares farmacéuticamente tolerados.

Composiciones farmacéuticas según la invención son aquellas que son adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, bucal (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aun cuando el modo de administración más adecuado depende, en cada caso individual, de la naturaleza y gravedad de la patología a tratar y del tipo de compuesto según la

fórmula I que se emplea en cada caso. También pertenecen al alcance de la invención las formulaciones recubiertas y las formulaciones recubiertas de liberación retardada. Se prefieren formulaciones que sean resistentes a los ácidos y a los jugos gástricos. Recubrimientos adecuados, resistentes a los jugos gástricos, incluyen acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa y polí-
5 meros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato metílico.

Compuestos farmacéuticos adecuados para la administración oral pueden estar presentes en unidades separadas, tales como cápsulas, sobres, comprimidos para chupar o comprimidos que, en cada caso, contienen una cantidad definida del com-
10 puesto según la fórmula I; como polvos y gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Como se ha mencionado anteriormente, estas composiciones se pueden preparar utilizando cualquier método farmacéutico adecuado que comprenda una etapa en la que se ponga en contacto el compuesto activo con el excipiente (que puede estar
15 formado por uno o más componentes adicionales). En general, las composiciones se preparan mezclando de forma uniforme y homogénea el compuesto activo con un excipiente líquido y/o sólido finamente dividido, tras lo que el producto se moldea si es necesario. De esta forma, por ejemplo, un comprimido se puede preparar comprimiendo o moldeando un polvo o granulado del compuesto, cuando sea apropiado, con uno
20 o más constituyentes adicionales. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo el compuesto en forma fluida libre, tal como polvo o granulado, mezclado, cuando sea apropiado, con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o uno (o varios) agentes tensioactivos/dispersantes en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando el compuesto pulverulento, que se humedece
25 con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

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

Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen, preferentemente, preparaciones acuosas estériles de un compuesto según la fórmula I que son, preferentemente, isotónicas con la sangre del receptor previsto. Estas preparaciones se administran, preferentemente, por vía intravenosa, aunque la

administración se puede efectuar también como inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Preferentemente, estas preparaciones se pueden preparar mezclando el compuesto con agua y haciendo que la solución resultante sea estéril e isotónica con la sangre. En general, las composiciones inyectables según la invención comprenden desde 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal están presentes, preferentemente, como supositorios de dosis individual. Se les puede preparar mezclando un compuesto según la fórmula I con uno o más excipientes sólidos convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y moldeando la mezcla resultante.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico sobre la piel están presentes, preferentemente, como ungüentos, cremas, lociones, pastas, nebulizadores, aerosoles o aceites. Excipientes que se pueden utilizar son vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El compuesto activo se encuentra generalmente presente en una concentración desde 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo desde 0,5 a 2%.

También es posible la administración transdérmica. Composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos pueden estar presentes como parches individuales que son adecuados para un contacto íntimo y prolongado con la epidermis del paciente. Estos parches contienen, de forma conveniente, el compuesto activo en una solución acuosa que, cuando es apropiado, está tamponada, disuelta y/o dispersa en un adhesivo o dispersa en un polímero. Una concentración adecuada del compuesto activo es desde aproximadamente 1% hasta 35%, preferentemente, desde aproximadamente 3% hasta 15%. Como posibilidad particular, y como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986), el compuesto activo puede liberarse por medio de electro-transporte o iontoforesis.

Los siguientes son compuestos activos adecuados para ser utilizados como sustancias adicionales para los preparados de combinación:

Todos los antidiabéticos enumerados en la Rote Liste [Red List] 2001, Capítulo 12. Se les puede combinar con los compuestos de la fórmula I según la invención, en especial para mejorar el efecto de forma sinérgica. La administración de la combinación de compuestos activos se puede llevar a cabo administrando al paciente los compuestos activos por separado, o en forma de preparaciones de combinación en las que varios compuestos activos están presentes en un preparado farmacéutico. La mayor parte de los compuestos activos mencionados a continuación aparece descrita en el

Diccionario USP de USAN y Denominaciones Internacionales de Medicamentos, Farmacopea de EE.UU., Rockville.2001. Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina tales como Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964, insulinas de acción rápida (véase el documento US 6.221.633), derivados de GLP-1 tales como los descritos en el documento WO.98/08871 de Novo Nordisk A/S, y compuestos activos hipoglucémicos que son eficaces por vía oral.

Los compuestos activos hipoglucémicos que son eficaces por vía oral incluyen sulfonilureas, biguanidinas, meglitinidas, oxadiazolidinodionas, tiazolidinodionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagon, agonistas de GLP-1, compuestos que abren los canales de calcio tales como los descritos por Novo Nordisk A/S en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861, sensibilizadores de insulina, inhibidores de enzimas hepáticas que intervienen en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos tales como compuestos activos anti-hiperlipidémicos y compuestos activos antilipidémicos, que alteran el metabolismo de los lípidos, compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas de PPAR y PXR, y compuestos activos que actúan sobre el canal de potasio, dependiente del ATP, de las células beta.

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

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

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista de PPAR gamma tal como rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501 o GI 262570.

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

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma tal como GW 1536, AVE 8042, AVE 8134 o AVE 0847, o como se describe en los documentos PCT/US00/11833, PCT/US00/11490 o DE10142734.4.

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

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

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

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

10 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un adsorbente polímero de ácidos biliares tal como colestiramina o colesevelam.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inductor de receptores LDL (véase el documento US 6.342.512) tal como HMR1171 o HMR1586.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una tiazolidinodiona tal como troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos que describe la Fundación de Investigación del Dr. Reddy en el documento WO 97/41097, en particular 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinil-metoxi]-fe-nil]metil]-2,4-tiazolidinodiona.

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

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

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

En otra realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice", Asakawa, A. et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, por ejemplo hidrocloreuro de la {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino) metil]ciclohexilmetil}amida del ácido naftalen-1-sulfónico (CGP 71683A)), agonistas de MC4 (por ejemplo, [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico; (documento WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por ejemplo, hidrocloreuro de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]-naftiridin-4-il-urea (SB-334867-A)), agonistas de H3 (sal del ácido oxálico de la (3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazol[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona (documento WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por ejemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585)), antagonistas de

CRF BP (por ejemplo, urocortín), agonistas de urocortín, agonistas de $\beta 3$ (por ejemplo, hidrocloruro de 1-(4-cloro-3-metanosulfonil-metilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol (documento WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK-A (por ejemplo, sal de ácido trifluoroacético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenil)-5-(2-ciclo-hexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il} acético (documento WO 99/15525)); inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo, dexfenfluraminas), compuestos de serotonina y noradrenérgicos mixtos (por ejemplo, documento WO 00/71549), agonistas de 5HT, por ejemplo sal de ácido oxálico de 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (documento WO 01/09111),
 5 agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento (por ejemplo, hormona del crecimiento humana), compuestos que liberan hormona del crecimiento (2-carboxilato de terc-butil-6-bencloxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina (documento WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0.462.884), moduladores 2 ó 3 de la proteína desacopladora,
 10 agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.: Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo, documento WO 00/40569), moduladores de PPAR (por ejemplo, documento WO 00/78312),
 15 moduladores de RXR o β -agonistas de TR.

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

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

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

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

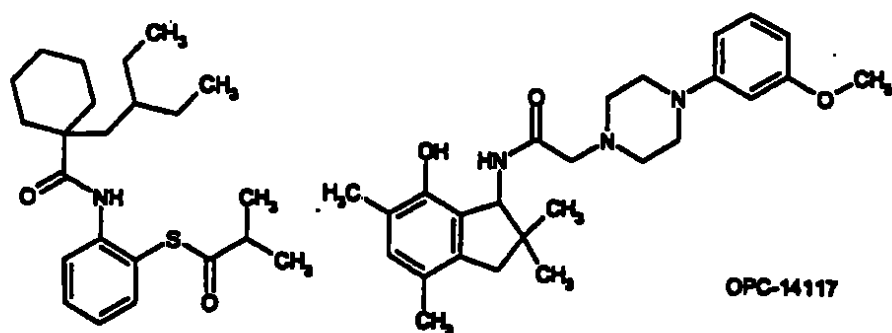
30 En una realización, el compuesto activo adicional es orlistat.

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

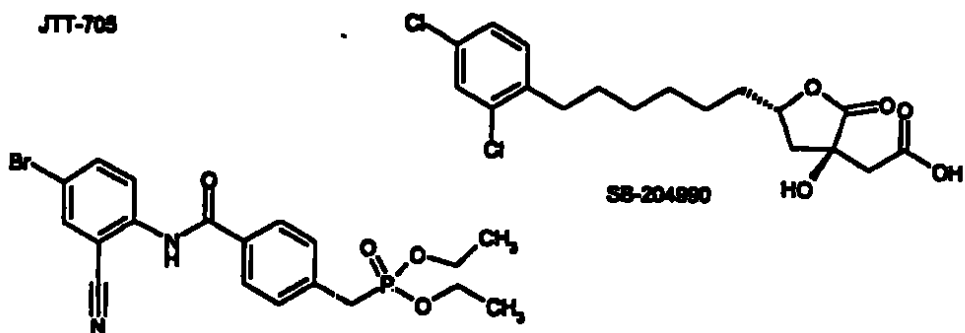
En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con fibra, preferentemente fibra insoluble (véase, por ejemplo, Carob/Caromax® (Zunft H.J. et al, Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, AD-

VANCES IN THERAPY (2001 Sept-Oct), 18(5), 230-6), Caromax es un producto de Nutrinova Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Meno), que contiene Carob. La combinación con Caromax® se puede efectuar en una preparación, o administrando compuestos de la fórmula I y Caromax®
5 por separado. En este sentido, Caromax® se puede administrar también en forma de alimentos tales como productos de panadería o barras de muesli.

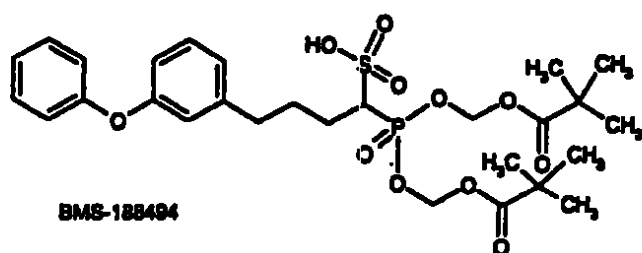
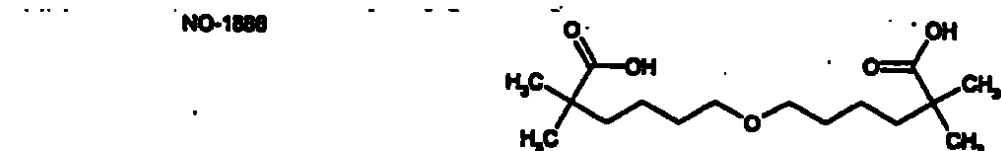
Se entiende que cada combinación adecuada de los compuestos según la invención con uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y, si se desea, una o más sustancias farmacéuticamente activas, se incluye dentro del alcance de
10 protección de la presente invención.



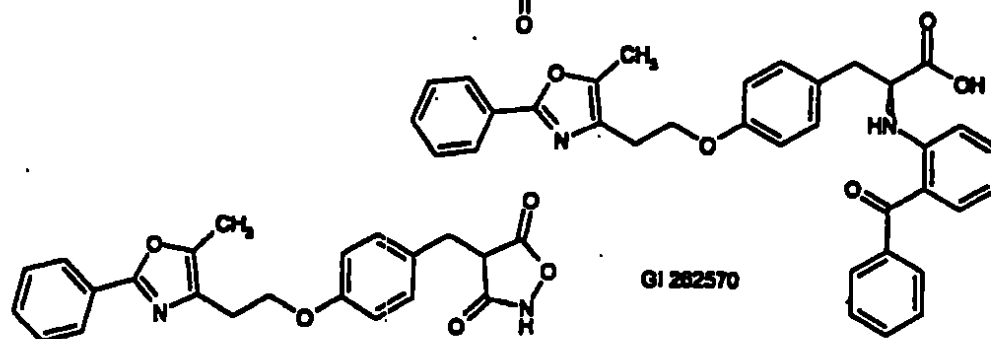
JTT-705



NO-1886



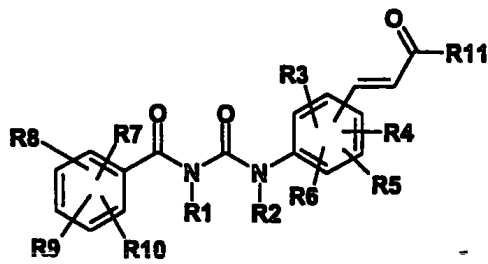
BMS-188494



GI 282570

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

Tabla 1 Ejemplos de la fórmula I



Ej	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Conexión	R11	MS*
1	4-Cl 2 F H H	H	H	H	H	H	H	C-2	OH	ok
2	2-Cl 4 F 5 F H	H	H	H	H	H	H	C-2	OH	ok
3	2 Cl 4 F 5 F H	H	H	3 H	4-H	5 NHCOCH ₃	6 H	C 2	OH	ok
4	2-Cl 4-F 5-F H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCOOH	6 H	C-2	OH	ok
5	2-Cl 4-F 5-F H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCH ₂ COOH	6 H	C-2	OH	ok
6	2-Cl 4-F 5-F H	H	H	3-H	4 H	5-NHCO(CH ₂) ₂ COOH	6-H	C-2	OH	ok
7	2 Cl 4 F 5 F H	H	H	3 H	4-COOH	5 H	6-H	C-2	OH	ok
8	2-Cl 4-F 5-F H	H	H	2 Cl	3-H	4 H	6 H	C-5	OH	ok
9	4-Cl 2-F H H	H	H	2 Cl	3-H	4 H	6 H	C-5	OH	ok
10	2-Cl 4-F 5-F H	H	H	3-H	4-H	5-H	6 H	C 2	OCH ₃	ok

11	2 Cl 4-F 5 F H	H	H	3-H	4-COOCH ₃	5-H	6 H	C-2	OCH ₃	ok
12	2 Cl 4-F 5-F H	H	H	3 H	4-COOH	5-H	6 H	C-2	OCH ₃	ok
13	2-Cl 4-F 5-F H	H	H	H	H	H	H	C 2	N(CH ₃) ₂	ok
14	2 Cl 4-F 5 F H	H	H	H	H	H	H	C-2	NH ₂	ok

*La información MS es ok significa que se ha medido un espectro de masa o HPLC/MS y se ha detectado el pico molar (masa molar + H⁺) en este espectro

✓

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

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

La actividad de los compuestos se ha analizado de la forma siguiente:

15 Ensayo de actividad sobre la glucógeno-fosforilasa a

El efecto de los compuestos sobre la actividad de la forma activa de glucógeno-fosforilasa (GPa) se midió en dirección inversa, controlando la síntesis de glucógeno a partir de glucosa-1-fosfato, determinando la liberación de fosfato inorgánico. Todas las reacciones se llevaron a cabo como determinaciones por duplicado en placas de microtitulación de 96 pocillos (Half Area Plates, Costar N° 3696), con el cambio de absorción causado por la formación del producto de reacción que se mide, a la longitud de onda especificada más adelante, en un Multiscan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finlandia). Para medir la actividad enzimática de GPa en la dirección inversa, se midió la conversión de glucosa-1-fosfato en glucógeno y fosfato inorgánico de acuerdo con el método general de Engers et al. (Engers HD, Shechosky S., Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul;48(7): 746-754), pero con las siguientes modificaciones: Se diluyó glucógeno-fosforilasa a humana (que contenía, por ejemplo, 0,76 mg de proteína/ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), disuelta en solución tampón E (β -glicerofosfato 25 mM, pH 7,0, EDTA 1 mM y diclorotretitol 1 mM), con tampón T (Hepes 50 mM, pH 7,0, KCl 100 mM, EDTA 2,5 mM, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 2,5 mM) y la adición de 5 mg de glucógeno/ml, hasta una concentración de 10 μ g de proteína/ml. Las sustancias de ensayo se diluyeron a 50 μ M con solución tampón T. Se agregaron 10 μ l de glucosa 37,5 mM, disuelta en solución tampón T y 5 mg/ml de glucógeno, así como 10 μ l de una solución de glucógeno-fosforilasa a humana (10 μ g de proteína/ml) y 20 μ l de glucosa-1-fosfato,

2,5 mM, a 10 ml de la solución. El valor inicial de la actividad de la glucógeno-fosforilasa a en ausencia de sustancia de ensayo se determinó añadiendo 10 µl de solución tampón T (DMSO al 0,1%). La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 40 minutos y se midió el fosfato inorgánico liberado utilizando el método general de Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 Sept. 1;230(1):173-177), pero con las siguientes modificaciones: Se añaden 50 µl de una solución de detención de molibdato de amonio 7,3 mM, acetato de cinc 10,0 mM, ácido ascórbico al 3,6%, SDS al 0,9% a 50 µl de la mezcla de enzimas. Después de 60 minutos de incubación a 45°C, se midió la absorción a 820 nm. Para determinar la absorción de fondo, la solución de detención se añadió inmediatamente después de agregar la solución de glucosa-6-fosfato en un ensayo separado. Este ensayo se llevó a cabo usando una concentración 10 µM de la sustancia de ensayo para determinar la respectiva inhibición de glucógeno-fosforilasa a por la sustancia de ensayo in vitro.

15 Tabla 2: Actividad biológica

Ej.	% de inhibición a 10 µM	Ej.	% de inhibición a 10 µM
1	100	8	96
2	101	9	84
3	95	10	83
4	95	11	91
5	96	12	104
6	92	13	91
7	96	14	90

De la tabla anterior se puede ver que los compuestos de la fórmula I inhiben la actividad de glucógeno-fosforilasa a y son, por tanto, muy adecuados para reducir el nivel de azúcar en sangre. De esta forma, son especialmente apropiados para la prevención y tratamiento de la diabetes tipo 2.

A continuación, se describe de manera detallada la preparación de algunos Ejemplos;

Los restantes compuestos de la fórmula I se obtuvieron de forma análoga:

Ejemplo 2:

Ácido 3-{2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)ureido]fenil} acrílico

a) Isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzoil

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

10 **b) Ácido 3-{2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)ureido]fenil} acrílico**

 Se agregaron 0,76 g (3,5 mmol) de isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzoil de la etapa a en 6 ml de acetonitrilo a 0,41 g (2,5 mmol) de ácido 3-(aminofenil)acrílico y la mezcla se hizo reaccionar durante 2 horas a 40°C. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el precipitado se filtra con succión, se lava dos veces con ace-
15 -tonitrilo, se seca con succión y se seca. Se obtienen 0,72 g (76%) del producto deseado.

P.f.: 188,5, descomposición.

 Los Ejemplos 1, 8, 9 y 10 se prepararon a partir de los correspondientes ácidos amino-acrílicos y los correspondientes isocianatos de manera análoga al Ejemplo 2.

20

Ejemplo 3:

Ácido 3-{4-acetilamino-2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil) ureido]fenil}acrílico

a) 3-{2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)ureido]-4-nitro-fenil}-acrilato de metilo

25 Se hizo reaccionar 1,0 g (4,5 mmol) de 3-(2-amino-4-nitrofenil) acrilato de metilo (preparado por nitración de 3-(2-aminofenil)-acrilato de metilo con nitrato de urea n ácido sulfúrico conc.) con 0,98 g (4,5 mmol) de isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzoil (Ejemplo 2a) en 6 ml de acetonitrilo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se filtró con succión, se
30 lavó con éter dietílico y se secó. Se obtuvieron 1,9 g (96%) del producto deseado.

b) 3-{4-amino-2-[3-(2-cloro-4,5-difluoro-benzoil)ureido] fenil}-acrilato de metilo

 Se calentaron 1,9 g (4,3 mmol) de 3-{2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)ureido]-4-nitrofenil}-acrilato de metilo a temperatura de ebullición en 100 ml de acetato de etilo y,

entonces, se agregaron 4,86 g (21,6 mmol) de SnCl_2 monohidrato. Después de una hora, se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se ajustó a pH 8 usando una solución al 10% de hidrógeno-carbonato sódico. El precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con metanol. La fase orgánica se lavó dos veces con H_2O , se secó y concentró al vacío. El producto resultante se utilizó en la etapa c sin posterior purificación.

c) 3-{4-acetilamino-2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoi) ureido]-fenil}acrilato de metilo

Se agregaron 6 ml de N-metilpirrolidona, 1,11 g (3,4 mmol) de carbonato de cesio y 0,27 g (3,4 mmol) de cloruro de acetilo a 0,70 g (1,7 mmol) de 3-{4-amino-2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoi)ureido]fenil}-acrilato de metilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se diluyó con H_2O y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H_2O , se secó y concentró. Se obtuvieron 0,65 g (85%) del producto deseado.

d) Ácido 3-{4-acetilamino-2-[3-(2-cloro-4,5-difluoro-benzoi)ureido]fenil}-acrílico

Se disolvieron 0,65 g (1,4 mmol) de 3-{4-acetilamino-2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoi)ureido]-fenil}-acrilato de metilo en 8 ml de tetrahidrofurano y se agregaron 8 ml de H_2O y 0,17 g (7,2 mmol) de hidróxido de litio. Después de 15 horas a temperatura ambiente, se mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, concentró y agitó con éter dietílico. El precipitado resultante se filtró con succión y rindió 77 mg (13%) del producto deseado. P.f.: 196°C, descomposición.

Ejemplo 7:

Ácido 4-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoi)ureido]-3-(2-metoxi-carbonil-vinil)-benzoico

Se disolvieron 0,22 g (0,5 mmol) de 4-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoi)ureido]-3-(2-metoxi-carbonil-vinil)-benzoato de metilo (Ejemplo 11c) en 10 ml de THF, tras lo cual se agregaron 10 ml de H_2O y 0,06 g (2,4 mmol) de hidróxido de litio. Después de 2 horas, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2N, tras lo que se extrajo con acetato de etilo y se concentró. Después de la HPLC preparativa (columna: Waters Xterra® MS C_{18} , 5 μm , 30 x 100 mm, fase móvil: A: H_2O + ácido trifluoroacético al 0,2%, B: acetonitrilo, gradiente: 2,5 minutos 90% de A/10% de B a 17,5 minutos 10% de A/90% de B), se obtuvieron 0,02 g (10%) del producto deseado.

P.f.: 99°C.

Ejemplo 11:

4-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)ureido]-3-(2-metoxi-carbonil-vinil)benzoato de metilo

5

a) 4-amino-3-yodobenzoato de metilo

Se disolvieron 10,4 g (68,8 mmol) de 4-aminobenzoato de metilo en 100 ml de ácido acético y se añadieron 11,17 g (68,8 mmol) de monoclورو de yodo en 100 ml de ácido acético. En consecuencia, la temperatura de reacción aumentó a 30°C. Después de una hora a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre una solución al 10% de hidrógeno-carbonato sódico y se extrajo la totalidad con diclorometano; la fase orgánica se secó y concentró. Se obtuvieron 14 g (73%) del producto deseado.

10

b) 4-amino-3-(2-metoxi-carbonil-vinil)benzoato de metilo

En un horno de microondas a 120°C y 140 vatios, se calentaron durante 5 minutos, bajo atmósfera de argón, 0,5 g (1,8 mmol) de 4-amino-3-yodobenzoato de metilo, 1,1 eq. de acrilato de metilo, 2,5 eq. de carbonato de cesio, 1 eq. de $(tBu)_4NHSO_4$, 0,1 eq. de trifenil-fosfina, 0,1 eq. de acetato de paladio, 2 ml de acetonitrilo y 2 ml de H_2O . Se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción y se lavó la totalidad con H_2O . Se secó y concentró. Se obtuvieron 0,3 g (71%) del producto deseado, que se hizo reaccionar en la etapa c sin posterior purificación.

15

20

c) 4-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)ureido]-3-(2-metoxi-carbonil-vinil)benzoato de metilo

En analogía con el Ejemplo 3a, se preparó 4-amino-3-(2-metoxi-carbonil-vinil)benzoato de metilo a partir de 4-amino-3-(2-metoxi-carbonil-vinil)benzoato de metilo e isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzol.

25

P.f.: 183°C.

Ejemplo 12:

30

a) Ácido 4-amino-3-yodobenzoico

Se agregaron 1,73 g (43,4 mmol) de hidróxido sódico en 100 ml de metanol y 100 ml de H_2O a 6,0 g (21,7 mmol) de 4-amino-3-yodobenzoato de metilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se ajustó a pH 9 con ácido clor-

hídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y concentró. Se obtuvieron 5,1 g (89%) del producto deseado.

b) Ácido 4-amino-3-(2-metoxi-carbonil-vinil)benzoico

- 5 En un horno de microondas a 120°C y 140 vatios, se calentaron durante 5 minutos, bajo atmósfera de argón, 0,5 g (1,9 mmol) de ácido 4-amino-3-yodobenzoico, 0,18 g (2,1 mmol) de acrilato de metilo, 1,54 g (4,8 mmol) de carbonato de cesio, 0,64 g (1,9 mmol) de $(^t\text{Bu})_4\text{NHSO}_4$, 0,05 g (0,2 mmol) de trifenil-fosfina y 0,04 g (0,2 mmol) de acetato de paladio, 1,5 ml de acetonitrilo y 1,5 ml de H_2O . Se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción y se lavó la totalidad con H_2O , se secó y concentró. El producto bruto se hizo reaccionar en la etapa c sin posterior purificación.
- 10

c) Ácido 4-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)ureido]-3-(2-metoxi-carbonil-vinil)benzoico

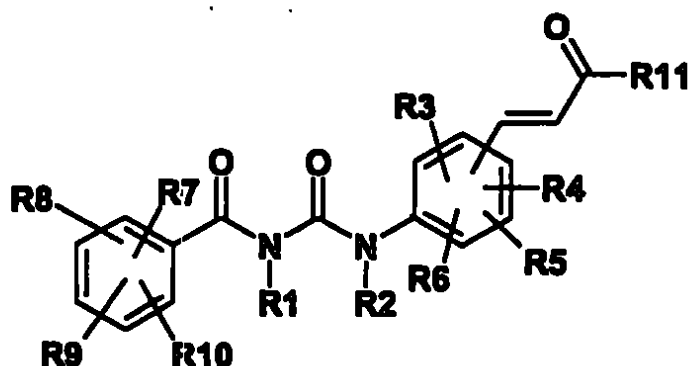
- 15 En analogía con el Ejemplo 2b, se hizo reaccionar ácido 4-amino-3-(2-metoxi-carbonil-vinil)benzoico con isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzol, para dar el producto deseado.

P.f.: 216°C.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,

5



en la cual -----

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

15 R1 y R2 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo puede
estar sustituido por OH, O-alquilo (C₁-C₄), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄) o
N[alquilo (C₁-C₆)]₂, O-alquilo (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), COO-alquilo (C₁-
C₆), alquilén (C₁-C₆)-COOH o alquilén (C₁-C₆)-COO-alquilo (C₁-C₆);

20 R3, R4, R5 y R6 son, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R12, S-
R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, alquilo (C₁-C₆), alquenilo
(C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil-(C₃-C₇)-
alquileno (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo, alquileno, alquenilo y al-
quinilo pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl, Br, OR12,
COOR12 o N(R16)(R17);

R11 es OR12 o N(R18)(R19);

- R12 es H, alquilo (C₁-C₃), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), en donde alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl, Br, OH u O-alquilo (C₁-C₄);
- 5 R13 y R14 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₈) o CONH₂;
- 10 o los radicales R13 y R14 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros que puede contener hasta otros 2 heteroátomos más del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);
- 15 R16 y R17 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₈) o CONH₂;
- 20 o los radicales R16 y R17 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos más del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);
- 25 R18, R19 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₈) o CONH₂;
- 30 o los radicales R18 y R19, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos más del grupo N, O o S, en donde el anillo

heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);

5 R22 y R23 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

10 o los radicales R22 y R23, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos más del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, OH, oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄).

15 R15 es alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo, alquilenos, alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄), N[alquilo (C₁-C₄)]₂, OH, O-alquilo (C₁-C₄), O-alquenilo (C₂-C₄) u O-CO-alquilo (C₁-C₄), COOR₁₂, CON(R13)(R14), heteroarilo, arilo (C₆-C₁₀) o aril (C₆-C₁₀)-alquilenos (C₁-C₄), en donde heteroarilo y arilo pueden estar sustituidos con O-alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo puede estar sustituido, más de una vez, con F, F o Cl;

20 R20 y R21 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

y sus sales fisiológicamente toleradas.

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

R7, R8, R9 y R10 son, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), O-alquenilo (C₂-C₆), O-alquinilo (C₂-C₆), O-SO₂-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), en donde alquilo,

alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl o Br;

R1 y R2 son H;

5 R3, R4, R5 y R6 son, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)-alquileno (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo, alquileno, alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl, Br, OR12, COOR12 o N(R16)(R17);

10 R11 es OR12 o N(R18)(R19);

R12 es H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), en donde alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl, Br, OH u O-alquilo (C₁-C₄);

15 R13 y R14 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquileno (C₁-C₄), COO-alquil (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₈) o CONH₂;

20 o los radicales R13 y R14 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos más del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);

25 R16 y R17 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquileno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₈) o CONH₂;

30 o los radicales R16 y R17 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos más del grupo N, O o S, en donde el anillo hetero-

cíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);

5 R18 y R19 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₈) o CONH₂;

10 o los radicales R18 y R19 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos más del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);

15 R22 y R23 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₈) o CONH₂;

20 o los radicales R22 y R23 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos más del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);

25 R15 es alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo, alquilenos, alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄), N[alquilo (C₁-C₄)]₂, OH, O-alquilo (C₁-C₄), O-alquenilo (C₂-C₄) u O-CO-alquilo (C₁-C₄), COOR₁₂, CON(R13)(R14),
30 heteroarilo, arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-alquilenos (C₁-C₄), en donde heteroarilo y arilo pueden estar sustituidos con O-alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo puede estar sustituido, más de una vez, con F, F o Cl;

R20 y R21 son, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilenos (C₁-C₄),

COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alquenilo (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

5 y sus sales fisiológicamente toleradas.

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

R7, R8, R9 y R10 son, independientemente entre sí, H, F o Cl;

10 R1, R2 y R6 son H;

R3, R4, R5 y R6 son, independientemente entre sí, H, Cl, COOH, COO-alquilo (C₁-C₄) o NHCOR15;

R11 es OR12, N(R18)(R19);

R12 es H o alquilo (C₁-C₄);

15 R18, R19 son H o alquilo (C₁-C₄); - - -

R15 es alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo puede estar sustituido con COOH, o COOH; y sus sales fisiológicamente toleradas.

20 4. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3.

25 5. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, y uno o más compuestos activos que reducen el azúcar en sangre.

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

30 7. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, para preparar un medicamento para bajar el azúcar el sangre.

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

9. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con al menos otro compuesto activo más reductor del azúcar en sangre, para preparar un medicamento para bajar el azúcar en sangre.

5

10. Un procedimiento para preparar un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende mezclar el compuesto activo con un excipiente farmacéuticamente adecuado y dar a esta mezcla una forma adecuada para su administración.

10

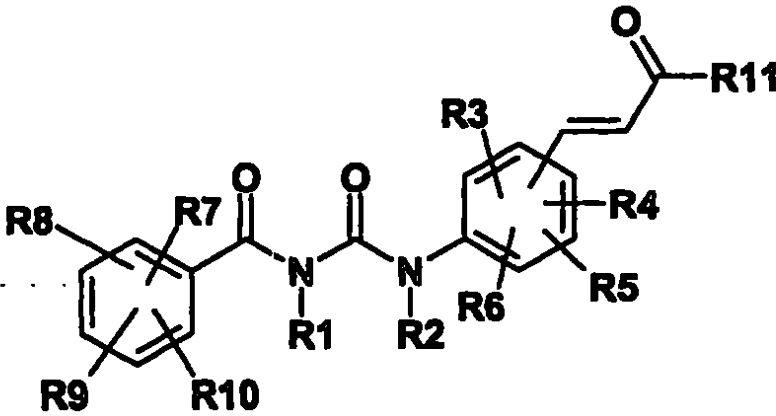
Resumen

Derivados del ácido N-benzoil-ureido-cinámico, procedimientos para su preparación y su uso.

5

La invención se refiere a:derivados del ácido N-benzoil-ureido-cinámico y a sus sales fisiológicamente toleradas y derivados fisiológicamente funcionales.

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



I

10

en la cual los radicales tienen los significados indicados, y a sus sales fisiológicamente toleradas y a procedimientos para prepararlas. Los compuestos se utilizan, por ejemplo, adecuadamente como antidiabéticos.

PCT

ANTRAG

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

PCT/EP 0 3 / 0 5 3 5 5

Internationales Aktenzeichen

22 MAY 2003

Internationales Anmeldedatum

(22.05.03)

EUROPEAN PATENT OFFICE

PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmelders und

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

2002/0034

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

N-Benzoylureido-Zimtsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt
Deutschland

Telefonnr.:
(069) 305-12104

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

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

SCHOENAFINGER, Karl
Holunderweg 8
63755 Alzenau
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

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

☐ Anwalt

☐ gemeinsamer Vertreter

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

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

Telefonnr.:
(069) 305-12104

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

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

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER*Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.*

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

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)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

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)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Staatsangehörigkeit (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

VON ROEDERN, Erich
Lindenstraße 40
65795 Hattersheim
Deutschland

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Staatsangehörigkeit (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

Name und Anschrift: (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.)

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)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

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

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

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

BURGER, Hans-Joerg
8 Lawndale Avenue
Morristown NJ 07960
USA^{AA}

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

USA^{AA}

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

USA^{AA}

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

HERLING, Andreas
Am Walberstüch 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)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

WENDT, Karl-Ulrich
Wolfsgangstr. 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)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

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

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

Regionales Patent

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

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

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

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

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

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

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH				
Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:				
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		ationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: * regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Item(1) 7. Juni 2002 (07.06.2002)	10225635.7	DE		
Item(2)				
Item(3)				
Item(4)				
Item(5)				
☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.				
Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):				
☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Zeile (4) ☐ Zeile (5) ☐ Weitere, siehe Zusatzfeld				
* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPC-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 Recherchezuständig 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 Neuheitsschädlichkeit			:

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

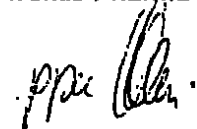
Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)	Anzahl
(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:	1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung	:
Antrag (inklusive Erklärungsblätter): : 6	2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht	:
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil): : 29	3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:
Ansprüche: : 8	4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):	:
Zusammenfassung: : 1	5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	:
Zeichnungen: :	6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:	:
Teilanzahl: : 44	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 computerlesbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger)	:
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer 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 computerlesbarer 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 computerlesbarer 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 computerlesbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater)	:
(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 (einzeln auführen):	:
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden		
☐ Sequenzprotokolle:.....		
☐ diesbezügliche Tabellen:.....		
(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)		
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr) :	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch	

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH



Dr. Wein



Dr. Rupp

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: 22 MAY 2003 (22. 05. 03)		2. Zeichnungen ☐ eingegangen: KEINE ☐ nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:		
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:		
5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

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

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

73 86519

PCT/EP2003/005355



73

Applicant's or agent's file reference 2002/0034	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/005355	International filing date (day/month/year) 22 May 2003 (22.05.2003)	Priority date (day/month/year) 07 June 2002 (07.06.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 275/54		
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <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 16 December 2003 (16.12.2003)	Date of completion of this report 03 February 2004 (03.02.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. PCT/EP2003/005355

I. Basis of the report

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

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. it appears to be novel and to involve an inventive step.

70

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

Referencia de archivo del solicitante o agente

2002/0034

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

Solicitud internacional No. PCT/EP2003/005355

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 22 Mayo 2003 (22.05.2003)

Fecha de prioridad /día/mes/año) 07 Junio 2002 (07.06.2002)

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

Solicitante

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar y es transmitida al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consiste de un total de 2 hojas, incluyendo esta hoja de cubierta
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	X	No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial
IV		Falta de unidad de invención
V	X	Declaración con motivada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial: citaciones y explicaciones que soportan cada declaración
VI		Algunos documentos citados
VII		Algunos defectos en la solicitud internacional
VIII		Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 16 Diciembre 2003 (16.12.2003)

Fecha de completado este reporte 04 Febrero 2004 (03.02.2004)

Nombre y dirección de envío de IPEA/EP

Facsímil No.

Funcionario autorizado

Teléfono No.

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

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/005355

I. Base del reporte

La base de reporte de examen preliminar internacional es la solicitud tal como se presentó originalmente.

V. Declaración motivada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, el paso inventivo o la aplicabilidad industrial

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

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

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 24 July 2003 (24.07.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2002/0034	
International application No. PCT/EP03/05355	International filing date (day/month/year) 22 May 2003 (22.05.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 07 June 2002 (07.06.02)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	

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

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
07 June 2002 (07.06.02)	102 25 635.7	DE	08 July 2003 (08.07.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Thomas ROCHAIX (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Telephone No. (41-22) 338 8398

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

Firma Responsable:



Fecha:

29
84

2020
Bogotá D C

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

Oficio N° **11488**

ASUNTO:

Radicación N°	04-121732
Solicitud internacional	PCT/EP03/05355
Fecha inicio fase nacional	07/01/2005
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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

- El solicitante deberá anexar la traducción del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante establecido, de acuerdo con la regla 4.17 51 bis PCT. (Art. 26-k) Decisión 486). Folios 51-53.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

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

17 DIC. 2004

202044

Sede Centro: Carre 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia