



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

05-80324

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Derivados de 3-(benzoilureido)-tiofeno
sustituido; método para su producción y uso de
los mismos.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL E 07D 333/36 A61K31/38, A61K31/11, A61P3/00, A61K31/415

71. SOLICITANTE Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74. APODERADO Luis Patiño Leyra

22. BOGOTÁ, D. C., 12 de agosto de 2005

002000000

(SS)

FORMULARIO ÚNICO DE SI
PC1
ENTRADA EN FAL

① SOLICITUD DE : **17-09-05**
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

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

③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____ Número 2.930.616 TP 2698
------------------------------------	--	---

④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre: SCHOENAFINGER Karl Dirección: Holunderweg 8, Nacionalidad o Domicilio: 63755 Alzenau, Alemania ... folio 2
--------------------------------	--

⑤ PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/000993 Fecha Febrero 4 de 2004
Publicación Internacional No. WO 2004/072060 A1 Fecha August 26 de 2004

⑥ Título (54) DERIVADOS DE 3-(BENZOILUREIDO)-TIOFENO SUSTITUIDO, METODO PARA SU PRODUCCIÓN Y USO DE LOS MISMOS.
A61P3/10

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 333/36 A61K31/38; 31/41; 31/44S
--

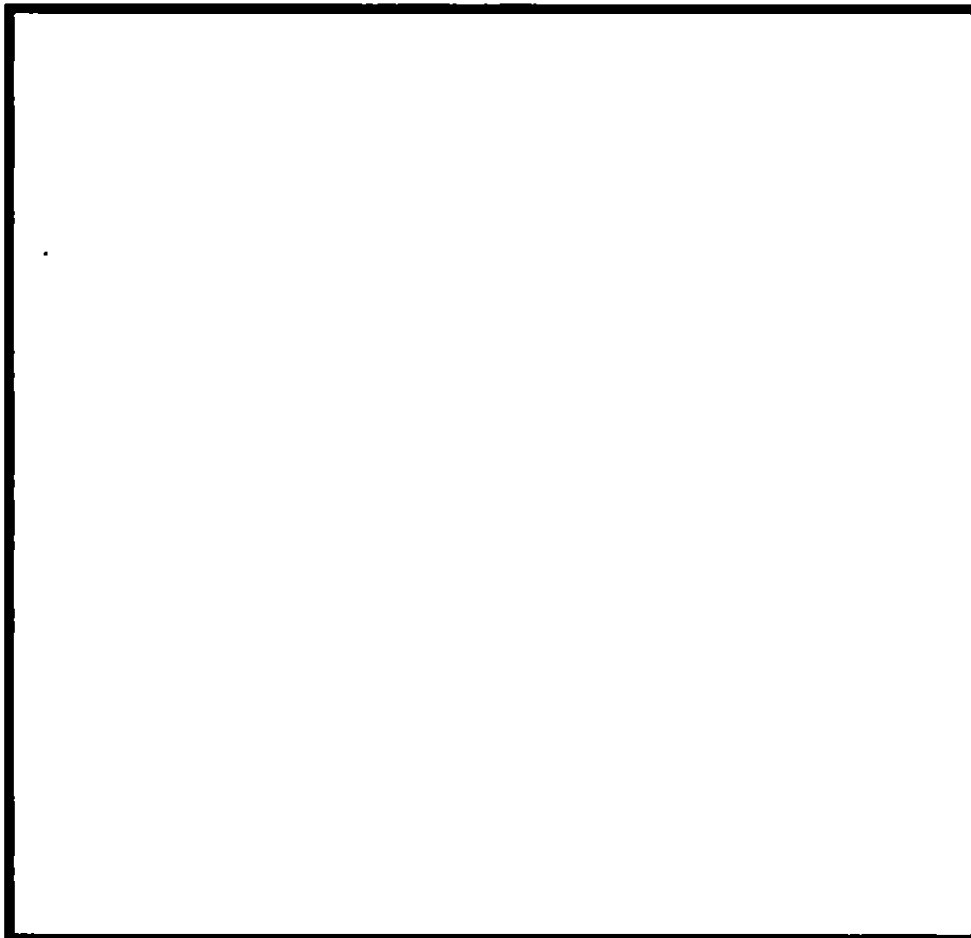
PRIORIDAD: SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen Alemania	(32) Fecha Febrero 17, 2003	(31) Numero de Solicitud 103 06 502.4
---	-------------------------------------	------------------------------------	--

⑨ Comprobante de pago No. 05 - 59,718 Fecha Agosto 9 de 2005

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Sustitución del poder.
- ☐ 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: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA: _____

C.C. 2.930.616 Bogotá T.P. 2698

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
VON ROEDERN Erich	Lindenstrasse 40,	65795 Hattersheim, Alemania
KADEREIT Dieter	Johann Strauss-Strasse 18a,	65779 Kelkheim, Alemania
HERLING Andreas	Am Walberstück 5,	65520 Bad Camberg, Alemania
BURGER Hans-Joerg	8 Lawndale Avenue,	Morristown NJ 07960, Estados Unidos
KLABUNDE Thomas	Richard-Biringer-Weg 11,	65929 Frankfurt, Alemania
WENDT Karl-Ulrich	Wolfsgangstr. 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.

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05080324 00000000 Folios: 67
Fecha (AMD): 2005-08-12 17:12:15
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 90046944 00040000 Folios: 67
Fecha (AMD): 2005-08-12 15:26:25
Tramite : 002 PATENTES B 323 ANUL-1000 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 59,718
FECHA : AGOSTO 9 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40240191	09/08/2005	2,215,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

MON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Ref.

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

HOLLMANN RESTREPO

ABOGADOS LTDA.

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

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

Company's
Domicile

domiciled in
D-65926 Frankfurt am Main
Germany

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public office or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; 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, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt..am Main

On this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi)
- Prokurist -

Signature(s)
Firma(s)

Yo(nosotros)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(s) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

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

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recaer 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 seudónimos, así como sus traspasos, 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(s) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotes y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse 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 al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento doy (damos) plena (plenas) válida y buena fe cuando los poderes otorgados en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo que yo(s) o como la facultad de desistir, transigir, comprometer, transigir y revocar substitutions, recibir notificaciones y nombrar abogados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

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

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

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

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

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

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

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

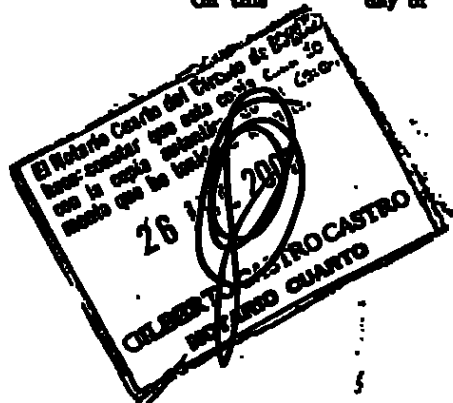
Fed. Rep. of Germany

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

Signed in

Frankfurt am Main

On this day of



CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

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

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

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

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

Firmado en

El de de 19

No. 10 of the Urkundenrolle 2000

It is officially certified
hereby that

Die umstehenden heute vor
mir anerkannten Unterschrif-
ten der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me -
have signed this document.

- persönlich bekannt -
werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is
confirmed, that the person
mentioned sub 1. according
to the Commercial Register
which has been inspected
by the Notary Public today
as Prokurist is entitled
to jointly with an other
authorized person sign for
and represent in legally
binding manner the

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

the person mentioned
sub 1. is authorized accor-
ding to the Authorization
of June 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 handlungsbeyollmäch-
tigt und zugleich mit einem
anderen Zeichnungsberechtig-
ten der Firma zur Ver-
tretung dieser Firma berech-
tigt ist.

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000


Notary Public
Notar

Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 10.000,--

Gebühr §§ 141,32, 45 KostO

Gebühr § 150 I KostO

16% Mehrwertsteuer

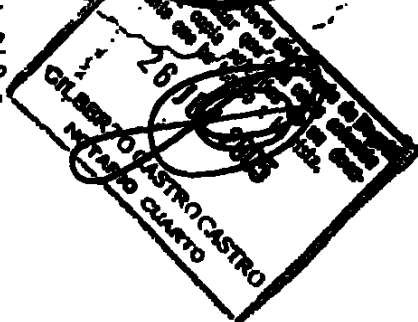
DM 20,--

DM 20,--

DM 6,40

DM 46,40


Notar



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

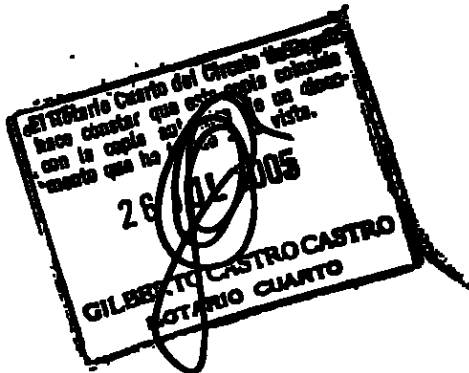
Frankfurt am Main, den 17. 2. 00

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

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

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

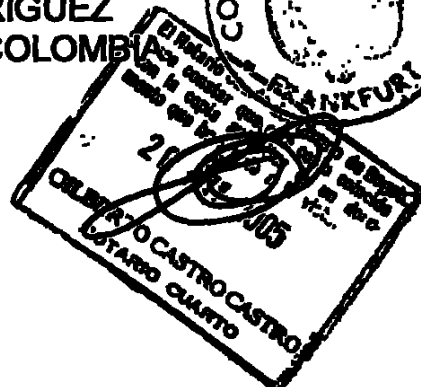
Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

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

Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fuer n 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



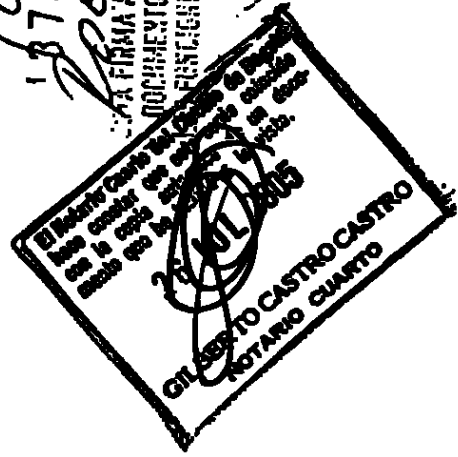
Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Arce
137351
Pedro Sosa

LA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESARROLLADO
FERTILIZANTES (HOLANDAS)



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000. MAR 21 A.D. 20

Bojorquez
JEFE DE LEGALIZACIONES
OFICINA DE LEGALIZACIONES

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

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

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

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN
(Firma y Sello Oficial)



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

Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

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

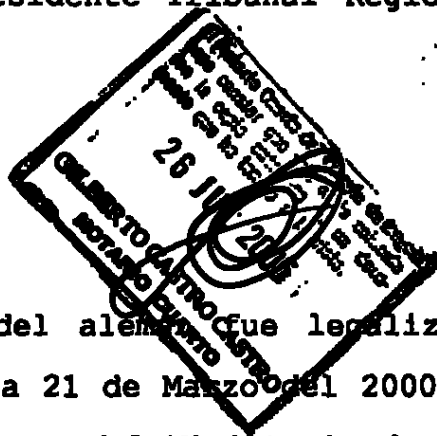
DR: HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

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

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

Frankfurt am Main, 17.2.2000

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



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

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 9433 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2300 MAR 23 1964

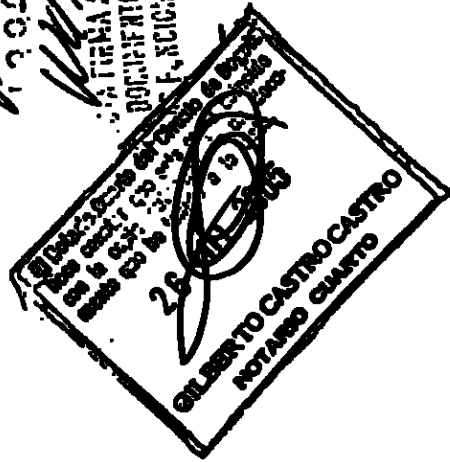
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

130017

130028

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDE LA
DE FIRMAS INDICADAS



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

E. S. D.

REF: Poder otorgado por la sociedad AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH, domiciliada en Frankfurt am Main, Alemania, a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO el 11 de febrero de 2000, con facultades para sustituir y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, aquí incluido.

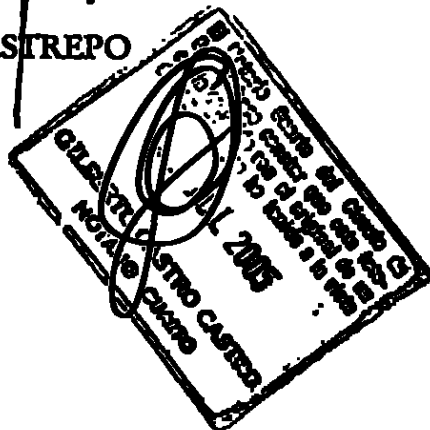
Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, atentamente digo a usted, que sustituyo el poder con que obro al doctor LUIS PATIÑO LEYVA, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, con las mismas facultades con que me fue conferido para este caso.

Señor Superintendente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903

Acepto la sustitución,


LUIS PATIÑO LEYVA
C.C. No. 2.330.616 de Bogotá
T.P. No. 2698



DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL

1 RECORDARIO

24 FEB 2004

En Bogotá, D. C. _____ ante mí

GILBERTO CASTRO

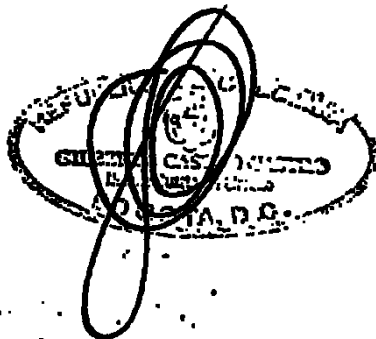
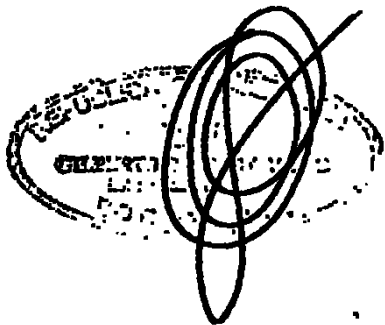
Compare CD. GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

_____ de edad
con 2878023

de BOGOTA TP# 5903 CSJ

Que la (s) firma(s) _____
documento es (un) _____
En constancia _____

Gilberto Castro



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationaler Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. August 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/072060 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 333/36,
333/38, 333/40, 333/44, 413/04, 409/04, A61K 31/38,
31/41, 31/445, A61P 3/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000993

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Februar 2004 (04.02.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 06 502.4 17. Februar 2003 (17.02.2003) DE

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

(72) Erfinder: SCHOENAFINGER, Karl; Holunderweg
8, 63755 Alzenau (DE). DEFOSSA, Elisabeth; Scheid-
graben 10, 65510 Idstein (DE). VON ROEDERN, Erich;
Lindenstrasse 40, 65795 Hattersheim (DE). KADEREIT,
Dieter; Johann Strauss-Strasse 18a, 65779 Kalkheim

(DE). HERLING, Andreas; Am Walberstüick 5, 65520
Bad Camberg (DE). BURGER, Hans-Joerg; 8 Lawndale
Avenue, Morristown, NJ 07960 (US). KLABUNDE,
Thomas; Richard-Biringer-Weg 11, 65929 Frankfurt
(DE). WENDT, Karl-Ulrich; Wolfgangstr. 21, 60433
Frankfurt (DE).

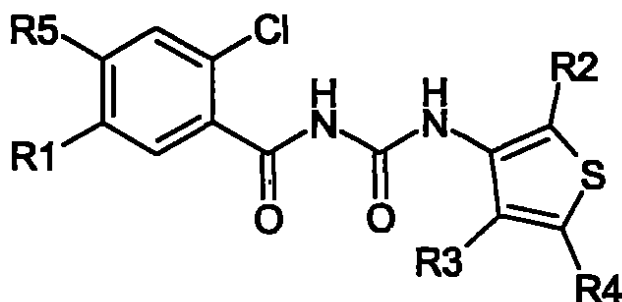
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (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 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 3-(BENZOYLUREIDO)-THIOPHENE DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION AND
USE THEREOF

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 3-(BENZOYLUREIDO)-THIOPHENDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTEL-
LUNG UND DEREN VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein the radicals have the cited meanings, in addition to the
physiologically compatible salts thereof. The compounds can be used, for example, as medicaments in the prevention and treatment
of type 2 diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben,
sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Medikamenten zur Prävention und Behandlung
von Diabetes Typ 2.

WO 2004/072060 A1

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchebericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

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

Beschreibung

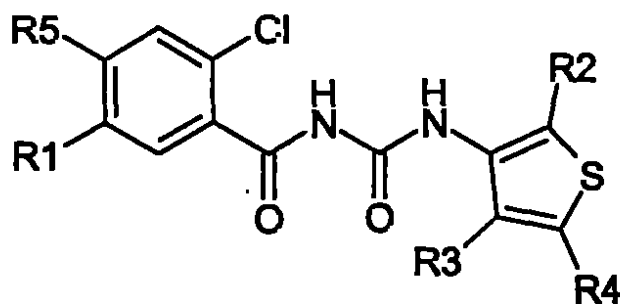
Substituierte 3-(Benzoylureido)-thiophenderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft substituierte 3-(Benzoylureido)-thiophenderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

In EP 0 300 972 sind Benzoylureido-Thiophene mit pestizider, speziell Insektizider und akarizider Wirkung beschrieben.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Mellitus möglich ist. Die Verbindungen sollten dazu insbesondere eine therapeutisch verwertbare Blutzucker senkende Wirkung entfalten.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



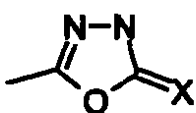
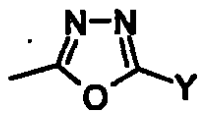
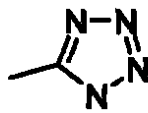
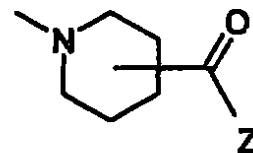
worin bedeuten

R5 F, Cl oder Br,

R1 H, F, Cl, Br,

- R2** H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-Alkyl, CON((C₁-C₈)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, oder den Rest A;
- R3** H, (C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-Phenyl, Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring jeweils bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;
- R4** H, (C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-Pipridinyl, SO₂-Piperazinyl, (C₁-C₈)-Alkyl-Phenyl, wobei der Phenylring, der Piperidinylring und der Piperazinylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

A einen heterozyklischen Rest der Formel 2a, 2b, 2c oder 3;

2a2b2c3

X O oder NH;

Y OH oder NH₂;

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

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R5 F, Cl oder Br;

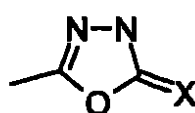
R1 H, F;

R2 H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-Alkyl, CON((C₁-C₈)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, oder den Rest A;

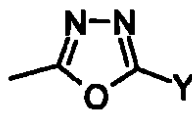
R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-Phenyl, Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring jeweils bis zu zweifach mit F oder Cl substituiert sein kann;

R4 H, (C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-Pipridinyl, SO₂-Piperazinyl, (C₁-C₈)-Alkyl-Phenyl, wobei der Phenylring, der Piperidinylring und der Piperazinylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

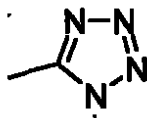
A einen heterozyklischen Rest der Formel 2a, 2b, 2c oder 3;



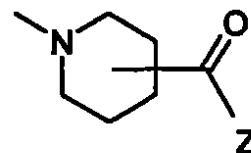
2a



2b



2c



3

X O oder NH;

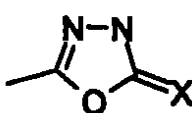
Y OH oder NH₂;

Z OH;

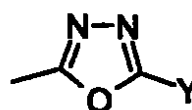
sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

- R5 F;
- R1 F;
- R2 COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-Alkyl, CON((C₁-C₈)-Alkyl)₂, oder den Rest A;
- R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-Phenyl, Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring jeweils bis zu zweifach mit F substituiert sein kann;
- R4 H, (C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-Pipridinyl, SO₂-Piperazinyl, (C₁-C₈)-Alkyl-Phenyl, wobei der Phenylring, der Piperidinring und der Piperazinring bis zu zweifach mit F oder (C₁-C₈)-Alkyl, substituiert sein kann;
- A einen heterozyklischen Rest der Formel 2a oder 2b;



2a



2b

- X O oder NH;
- Y OH oder NH₂;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin mindestens einer der Reste R₂, R₃ und R₄ ungleich Wasserstoff ist.

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

Die Alkylreste in den Substituenten R₂, R₃ und R₄, können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

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

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 Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin, oder Ethylendiamin.

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel

Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

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

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

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

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.

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

Die hier verwendeten Begriffe "Heterocyclischer Ring" bzw. "Heterocyclischer Rest" beziehen sich auf Heteroarylreste und Heterocycloalkylreste, die sich aus 3 bis 10 gliedrigen Kohlenstoffringen ableiten, in denen ein oder mehrere Kohlenstoffatome

durch ein oder mehrere Atome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, ersetzt sind.

Geeignete "Heterocyclische Ringe" bzw. "Heterocyclischer Reste" sind Acridinyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinucidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, Furyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pymolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Xanthenyl.

Pyridyl steht sowohl für 2-, 3- als auch 4-Pyridyl. Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3-Thienyl. Furyl steht sowohl für 2- als auch 3-Furyl.

Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

Umfasst sind weiterhin ein oder mehrfach benzoannelierte Derivate dieser Heterozyklen.

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 und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale,

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

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

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

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

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

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

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster

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

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

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

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

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

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

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

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

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1538, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 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 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-chinazolinyl)methoxy]-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

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

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

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

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice"

Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-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-hamstoff 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 Sertonin- 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-Benzylloxy-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.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

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 Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

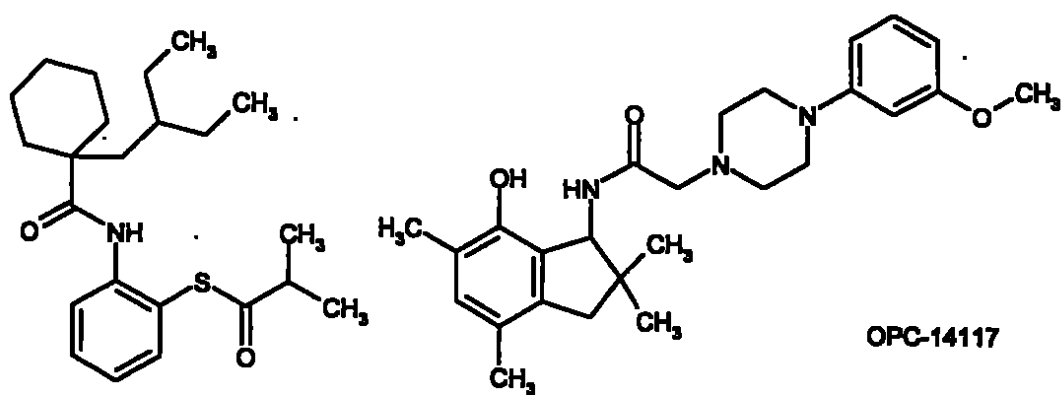
Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

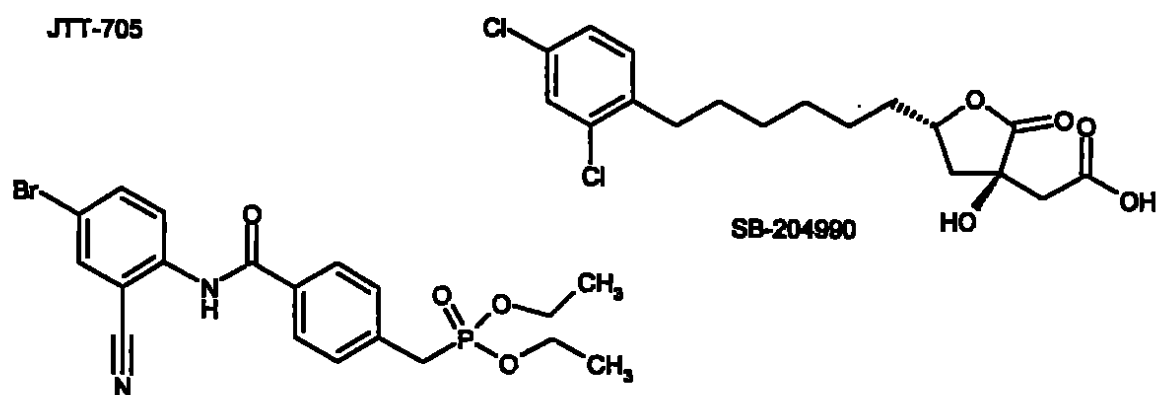
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

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

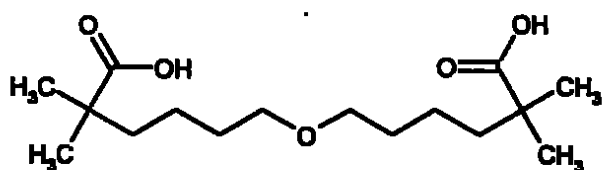
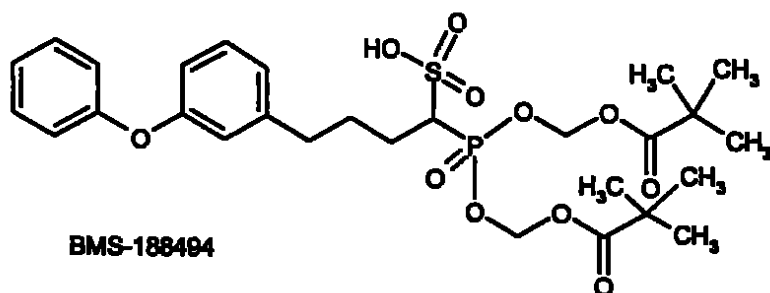
Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



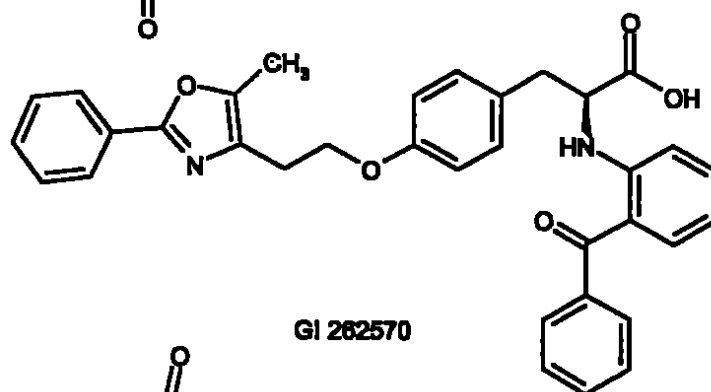
JT-705



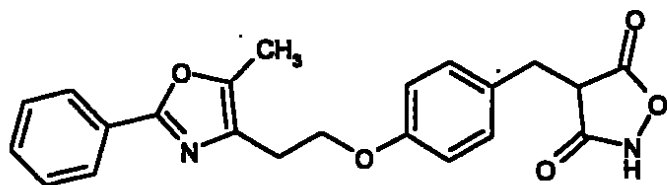
NO-1886

**CI-1027**

BMS-188494

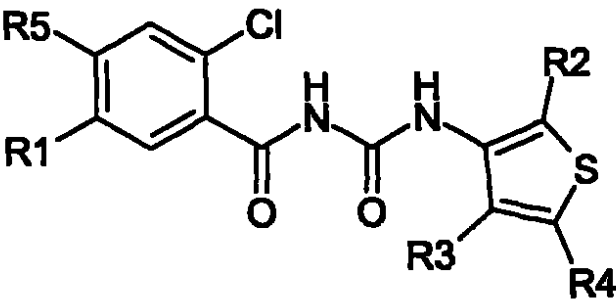


GI 262570



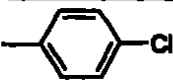
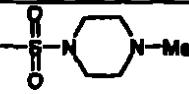
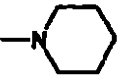
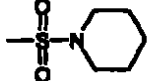
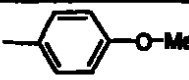
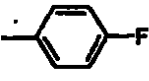
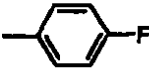
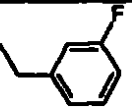
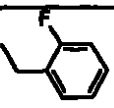
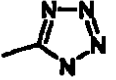
Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

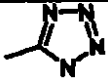
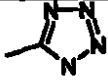
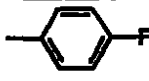
Analog würden die Verbindungen der folgenden Beispiele hergestellt:



I

Bsp.	R5	R1	R2	R3	R4	Fp.
1d	F	F		H	H	236,1
2c	F	F		H	H	Harz
3b	F	F	COOH	H		227,7
4d	F	F		H		219,9
5	F	F	COOMe	H	H	
6	F	F	CONH2	H	H	
7	F	F	COOMe	H	SO2Me	
8	F	F	COOMe	H		
9	F	F	COOMe	Me	H	
10	F	F	H	COOMe	H	
11	F	F	NO2	H	H	
12	F	F	COOH	SO2Ph	H	193,5

13	F	F	COOH	SO ₂ iPr	H	164,8
14	F	F	COOMe	H	Ph	208,6
15	F	F	COMe	H	Ph	204,8
16	F	F	CONH ₂	H	tert. Butyl	>300
17	F	F	CONH ₂	H	Ph	>300
18	F	F	CONH ₂	H		>300
19	F	F		H		225,8
20	F	F		H		188,1
21	F	F	COOH	H	Ph	226,5
22	F	F	CONH ₂	H	3-Thienyl	>300(Zers.)
23	F	F	CONH ₂	H	2-Thienyl	>250(Zers.)
24	F	F	CONH ₂	H		>300
25	F	F	-CN	H		>200(Zers)
26	F	F	COMe	H	H	180(Zers.)
27	F	F	CONH ₂	H		237,2
28	F	F	H		H	
29	F	F	H	COOMe	COOMe	
30	F	F	H	Ph	H	
31	F	F	H		H	
32	F	F	H	Me	H	
33	F	H		H	H	219,8
34	F	F	H	H	Phenyl	178,7
35	F	F	COOH	H	H	214,8

36c	F	F		H		206,2
37	F	H		H		217,8

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Glykogenphosphorylase α Aktivitätstest

Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der Glykogenphosphorylase (GP α) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates, Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die Änderung der Absorption auf Grund der Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde.

Um die GP α 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: Humane Glykogenphosphorylase α (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 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10 μg Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 μM mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 μl dieser Lösung wurden 10 μl 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL Glykogen, sowie 10 μl einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase α (10 μg Protein/ml) und 20 μl Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase α Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 μl Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40

Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen: 50 µl einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Ascorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 µl der Enzymmischung gegeben. Nach 60 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur Bestimmung der Hintergrundsabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben.

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

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	IC-50 (µM)
1d	0,03
2c	0,45
3b	0,01
4d	0,11
6	0,70
15	0,17
17	0,03
21	0,01
23	0,05
24	0,04
30	1,40
33	0,08

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

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

Experimenteller Teil:

Beispiel 1:

a) 3-(tert.Butoxycarbonylamino)-thiophen-2-carbonsäure-hydrazid

Zur Lösung von 1,3 g 3-(tert.Butoxycarbonylamino)-thiophen-2-carbonsäure-methylester in 10 ml Ethanol werden 0,4 g Hydrazinhydrat gegeben und die Mischung 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Entfernen der flüchtigen Anteile im Vakuum bei 40°C wurde das verbleibende Öl durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel: Methylenchlorid: Methanol = 95:5) gereinigt.

Ausbeute. 740 mg Fp.: 146,5°C

b) [2-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-thiophen-3-yl]-carbaminsäure-tert-butyl-ester

Zur Lösung von 240 mg 3-(tert.Butoxycarbonylamino)-thiophen-2-carbonsäure-hydrazid in 5 ml THF werden 4 ml einer 20%igen toluolischen Phosgenlösung getropft und die Mischung bei RT gerührt. Nach 1 Stunde wird mit 10 ml Wasser versetzt und nach kurzem Digerieren mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen der Essigesterphase mit Natriumsulfat wird im Vakuum eingeeengt und der verbleibende Rückstand ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

Ausbeute: 120 mg Fp.: 180°C

c) 5-(3-Amino-thiophen-2-yl)-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-hydrochlorid

Die Mischung bestehend aus 100 mg [2-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-thiophen-3-yl]-carbaminsäure-tert-butyl-ester und 5 ml einer 4 molaren HCL-Lösung in Dioxan wird eine Stunde gerührt. Danach werden die flüchtigen Anteil im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit 5ml tert-Butylmethylether verrührt und das Produkt abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 60 mg Fp.: 211°C

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

5-(3-Amino-thiophen-2-yl)-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on-hydrochlorid (30 mg) wird in 3 ml Acetonitril vorgelegt. Die äquimolare Lösung von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat in Acetonitril wird zugefügt. Nach 3 Stunden wird der Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 50 mg Fp.: 236,1°C

Beispiel 2:

a) 2-(5-Amino-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-thiophen-3-yl]-carbaminsäure-tert-butyl-ester

Die Lösung von 192 mg 3-(tert.Butoxycarbonylamino)-thiophen-2-carbonsäure-hydrazid in 4 ml Acetonitril wird mit 0,17 ml einer 5 molaren Bromcyanlösung in Acetonitril und 60 mg Pottasche versetzt. Die Mischung wird 4 Stunden bei RT gerührt, der Feststoff abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das gewünschte Produkt wird dann säulenchromatografisch (Kieselgel, Laufmittel: Methylenchlorid: Methanol = 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 90 mg Fp.: Harz

b) 5-(3-Amino-thiophen-2-yl)-[1,3,4]oxdiazol-2-ylamine-hydrochlorid

2-(5-Amino-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-thiophen-3-yl]-carbaminsäure-tert-butyl-ester (90 mg) werden in 5 ml 4 molare HCl-Lösung in Dioxan gegeben und das Gemisch 1 Stunde bei RT gerührt. Nach dem Einengen im Vakuum wird der Rückstand mit tert. Butyl-methylether verührt und der Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 60 mg Fp.: >250° (Zers.)

c) 1-[2-(5-Amino-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-thiophen-3-yl]-3-(2-chloro-4,5-difluor-benzoyl)-harnstoff

5-(3-Amino-thiophen-2-yl)-[1,3,4]oxdiazol-2-ylamine-hydrochlorid (30 mg) wird in 3 ml Acetonitril vorgelegt. Die äquimolare Lösung von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat in Acetonitril wird zugefügt und bei RT gerührt. Nach 3 Stunden wird der Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 25 mg Fp.: Harz

Beispiel 3:

a) 3-Amino-5-(4-fluor-phenyl)-thiophen-2-carbonsäure

Die Mischung bestehend aus 500 mg 3-Amino-5-(4-fluor-phenyl)-thiophen-2-

carbonsäure-methylester 160 mg Lithiumhydroxid, 2 ml Wasser, 2 ml THF und 2 ml Methanol wird 3 Tage lang bei RT gerührt. Nach dem Verdünnen mit 15 ml Wasser wird unverseifter Ester durch Ausschütteln mit Essigester entfernt. Die wässrige Phase wird mit Salzsäure auf pH = 5 gestellt, verrührt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 260 mg Fp.: 145,2°C (roh)

b) 3-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-5-(4-fluor-phenyl)-thiophen-2-carbonsäure

3-Amino-5-(4-fluor-phenyl)-thiophen-2-carbonsäure (50 mg) wird in 3 ml Acetonitril vorgelegt. Die äquimolare Lösung von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat in Acetonitril wird zugefügt und die Mischung bei RT gerührt. Nach 3 Stunden wird der Feststoff abgesaugt nochmals mit Methanol verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 46 mg Fp.: 227,7°C

Beispiel 4:

a) 1-(5-Chlor-4-nitro-thiophen-2-sulfonyl)-piperidin und 1-(5-Piperidino-4-nitro-thiophen-2-sulfonyl)-piperidin

Zur Lösung von 2,6 g 5-Chlor-4-nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid in 8 ml NMP werden unter Umrühren und Eiskühlung 1,7 g Piperidin getropft. Es wird noch 30 Minuten bei RT gerührt, mit 30 ml Wasser verdünnt und der sich bildende Niederschlag nach dem Verrühren abgesaugt. Die beiden Produkte werden säulenchromatografisch (Kieselgel, LM: Essigester:nHeptan = 1:1) getrennt.

1-(5-Piperidino-4-nitro-thiophene-2-sulfonyl)-piperidin: Ausbeute: 1,3g Fp.: 151,3°C

1-(5-Chlor-4-nitro-thiophen-2-sulfonyl)-piperidin: Ausbeute.: 0,85g Fp.: 136,4°C

b) 1-(3-Nitro-5-piperidin-1-sulfonyl-thiophen-2-yl)-piperidin-4-carbonsäure

Die Mischung aus 310 mg 1-(5-Chlor-4-nitro-thiophen-2-sulfonyl)-piperidin, 250 mg Piperidin-4-carbonsäure und 3 ml NMP wird 1 h bei 85 °C gerührt, abgekühlt, mit 15 ml Wasser verdünnt und verrührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Isopropanol/Wasser(4:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 310 mg Fp.: 165,8°C

c) 1-[3-Amino-5-(piperidin-1-sulfonyl)-thiophen-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure

Die Lösung von 300 mg 1-(3-Nitro-5-piperidin-1-sulfonyl-thiophen-2-yl)-piperidin-4-carbonsäure in 20 ml Essigester wird mit 1,0 g Zinn-2-chlorid versetzt und 8 h bei 65 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 30 ml Wasser verrührt, über Cellite abgesaugt und die Essigesterphase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Dieses Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Ausbeute: 320 mg(roh) Fp.: Harz

c) 1-[3-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-5-(piperidin-1-sulfonyl)-thiophen-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure

1-[3-Amino-5-(piperidin-1-sulfonyl)-thiophen-2-yl]-piperidin-4-carbonsäure (0,2g Rohprodukt) wird in 2 ml Acetonitril gelöst, mit der äquimolaren Lösung von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat in Acetonitril versetzt und die Mischung bei RT gerührt. Nach 3 Stunden wird der Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 85 mg Fp.: 219,9°C

Beispiel 36:

a) 5-(4-Fluor-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-thiophen-3-ylamin

Die Mischung bestehend aus 0,65 g 3-Amino-2-cyano-5-(4-fluorphenyl)-thiophen, 7,5 ml Xylol und 0,93 g Trimethylzinnazid wird drei Stunden bei 130-140°C gerührt. Danach wird die Mischung im Vakuum bei 40°C eingeeengt und der Rückstand mit Wasser unter Zusatz von 1% Trifluoressigsäure verrührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 0,6 g Fp.: 217,3°C

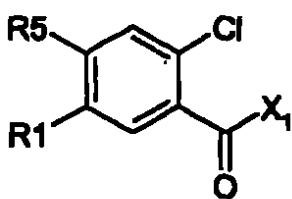
c) 1-[4-(4-Fluorphenyl)-2-(tetrazol-5-yl)-thiophen-3-yl]-3-(2-chloro-4,5-difluor-benzoyl)-harnstoff

5-(4-Fluor-phenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-thiophen-3-ylamin (0,1g) wird in 2 ml Acetonitril gelöst, mit der äquimolaren Lösung von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat in Acetonitril versetzt und die Mischung bei RT gerührt. Nach 3 Stunden wird der Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

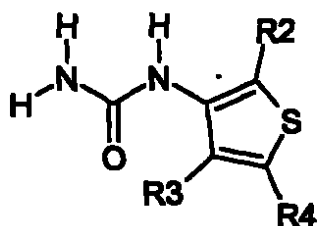
Ausbeute: 73 mg Fp.: 206,2°C

Die Verbindungen der Formel I können hergestellt werden, dadurch dass Harnstoffe der Formel 5 oder 3-Aminothiophenderivate der Formel 6, mit Benzoesäurederivaten

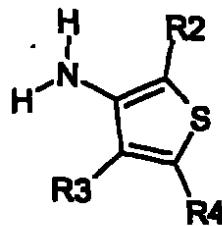
der Formel 4,



4



5

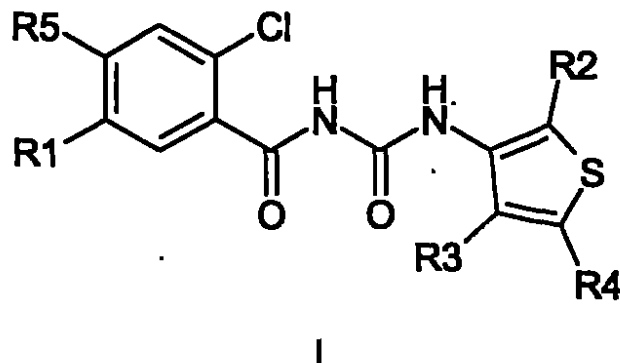


6

worin R1 bis R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben und X1 gleich Cl oder NCO sein kann, mit Säurechloriden oder Anhydriden bzw. Benzoylisocyanaten, umgesetzt werden.

Patenansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

R5 F, Cl oder Br,

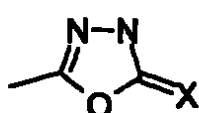
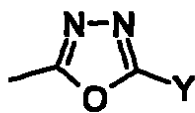
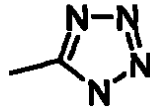
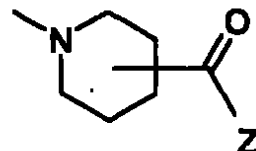
R1 H, F, Cl, Br,

R2 H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-Alkyl, CON((C₁-C₈)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, oder den Rest A;

R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-Phenyl, Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring jeweils bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

R4 H, (C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-Pipridinyl, SO₂-Piperazinyl, (C₁-C₈)-Alkyl-Phenyl, wobei der Phenylring, der Piperidinylring und der Piperazinylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

A einen heterozyklischen Rest der Formel 2a, 2b, 2c oder 3;

2a2b2c3

X O oder NH;

Y OH oder NH₂;

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

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R₅ F, Cl oder Br;

R₁ H, F;

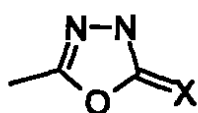
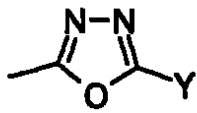
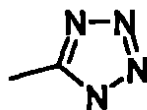
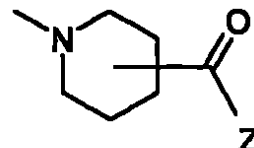
R₂ H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-Alkyl, CON((C₁-C₈)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, oder den Rest A;

R₃ H, (C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-Phenyl, Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring jeweils bis zu zweifach mit F oder Cl substituiert sein kann;

R₄ H, (C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-Pipridinyl,

SO₂-Piperaziny, (C₁-C₈)-Alkyl-Phenyl, wobei der Phenylring, der Piperidinyring und der Piperazinyring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

A einen heterozyklischen Rest der Formel 2a, 2b, 2c oder 3;

2a2b2c3

X O oder NH;

Y OH oder NH₂;

Z OH;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R₅ F;

R₁ F;

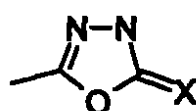
R₂ COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-Alkyl, CON((C₁-C₈)-Alkyl)₂, oder den Rest A;

R₃ H, (C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-Phenyl, Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring jeweils bis zu zweifach

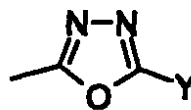
mit F substituiert sein kann;

R4 H, (C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Pipridinyl, SO₂-Piperazinyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, wobei der Phenylring, der Piperidinring und der Piperazinring bis zu zweifach mit F oder (C₁-C₆)-Alkyl, substituiert sein kann;

A einen heterozyklischen Rest der Formel 2a oder 2b;



2a



2b

X O oder NH;

Y OH oder NH₂;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

6. Arzneimittel, gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere

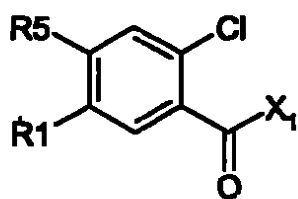
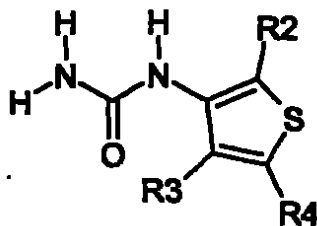
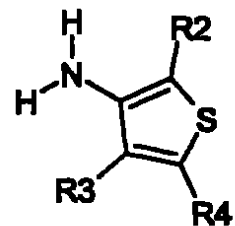
Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber,

LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase Inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylhamstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

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 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.
9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen.
10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.
11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

12. 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.

13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet dass Harnstoffe der Formel 5 oder 3-Aminothiophenderivate der Formel 6, mit Benzoessäurederivaten der Formel 4,

456

worin R1 bis R5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X1 gleich Cl oder NCO sein kann, mit Säurechloriden oder Anhydriden bzw. Benzoylisocyanaten, zu Verbindungen der Formel I umgesetzt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/000993

28

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D333/36 C07D333/38 C07D333/40 C07D333/44 C07D413/04
C07D409/04 A61K31/38 A61K31/41 A61K31/445 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

WPI Data, EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/151586 A1 (BARINGHAUS KARL-HEINZ ET AL) 17 October 2002 (2002-10-17) abstract; claim 1; table 1	1-13
A	EP 0 047 496 A (HOECHST AG) 17 March 1982 (1982-03-17) abstract; claim 1	1-13
A	EP 0 300 972 A (SANDOZ AG ;SANDOZ AG (DE); SANDOZ AG (AT)) 25 January 1989 (1989-01-25) cited in the application abstract; claim 1	1-13

☐ 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 June 2004

Date of mailing of the international search report

29/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Guspanova, J

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002151586	A1	17-10-2002	DE 10116768 A1 10-10-2002
			AT 265424 T 15-05-2004
			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
			EE 200200634 A 15-04-2004
			WO 0194300 A1 13-12-2001
			EP 1294682 A1 26-03-2003
			HU 0301749 A2 29-09-2003
			JP 2003535843 T 02-12-2003
			NO 20025879 A 29-01-2003
			SK 17252002 A3 02-05-2003
			ZA 200209759 A 30-06-2003
EP 0047496	A	17-03-1982	DE 3034004 A1 22-04-1982
			EP 0047496 A1 17-03-1982
			JP 57080363 A 19-05-1982
EP 0300972	A	25-01-1989	AU 616187 B2 24-10-1991
			AU 1912188 A 27-01-1989
			BR 8803622 A 08-02-1989
			CN 1030758 A 01-02-1989
			DK 400388 A 21-01-1989
			EP 0300972 A1 25-01-1989
			HU 48880 A2 28-07-1989
			JP 1047781 A 22-02-1989
			NZ 225440 A 26-04-1991
			PL 273791 A1 07-08-1989
			PT 88020 A 30-06-1989
			SU 1575939 A3 30-06-1990
			US 4859699 A 22-08-1989
			ZA 8805270 A 28-03-1990

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D333/36 C07D333/38 C07D333/40 C07D333/44 C07D413/04
C07D409/04 A61K31/38 A61K31/41 A61K31/445 A61P3/10

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

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)

WPI Data, EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
A	US 2002/151586 A1 (BARINGHAUS KARL-HEINZ ET AL) 17. Oktober 2002 (2002-10-17) Zusammenfassung; Anspruch 1; Tabelle 1	1-13
A	EP 0 047 496 A (HOECHST AG) 17. März 1982 (1982-03-17) Zusammenfassung; Anspruch 1	1-13
A	EP 0 300 972 A (SANDOZ AG ;SANDOZ AG (DE); SANDOZ AG (AT)) 25. Januar 1989 (1989-01-25) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Anspruch 1	1-13

☐ 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 Meres 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

g Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Juni 2004

Abenddatum des internationalen Recherchenberichts

29/06/2004

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

Guspanova, J

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 2002151586	A1	17-10-2002	DE	10116768 A1	10-10-2002
			AT	265424 T	15-05-2004
			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
			EE	200200634 A	15-04-2004
			WO	0194300 A1	13-12-2001
			EP	1294682 A1	26-03-2003
			HU	0301749 A2	29-09-2003
			JP	2003535843 T	02-12-2003
			NO	20025879 A	29-01-2003
			SK	17252002 A3	02-05-2003
			ZA	200209759 A	30-06-2003
EP 0047496	A	17-03-1982	DE	3034004 A1	22-04-1982
			EP	0047496 A1	17-03-1982
			JP	57080363 A	19-05-1982
EP 0300972	A	25-01-1989	AU	616187 B2	24-10-1991
			AU	1912188 A	27-01-1989
			BR	8803622 A	08-02-1989
			CN	1030758 A	01-02-1989
			DK	400388 A	21-01-1989
			EP	0300972 A1	25-01-1989
			HU	48880 A2	28-07-1989
			JP	1047781 A	22-02-1989
			NZ	225440 A	26-04-1991
			PL	273791 A1	07-08-1989
			PT	88020 A	30-06-1989
			SU	1575939 A3	30-06-1990
			US	4859699 A	22-08-1989
			ZA	8805270 A	28-03-1990

**(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
26 Agosto 2004 (26.08.2004)
PCT
- (10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/072060 A1
-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 333/36, 333/38, 333/38,
333/40, 333/44, 413/04, 409/04,
A61K 31/38, 31/41, 31/445, A61P
3/10
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/000993
- (22) Fecha de Presentación Internacional: 4 Febrero 2004 (04.02.2004)
- (25) Idioma de Presentación: Alemán
- (26) Idioma de Publicación: Alemán
- (30) Datos de Prioridad:
103 06 502.4 17 Febrero 2003 (17.02.2003) DE
- (71) Solicitante (para todos los Estados Designados excepto US): AVENTIS
PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brünningstrasse 50, 65929
Frankfurt (DE)
- (72) Inventores: SCHOENAFINGER, Karl; Holunderweg 8; 63755 Alzenau (DE),
DEFOSSA, Elizabeth; Scheidgraben 10, 65510 Idstein (DE). VON
ROEDERN, Erich; Lindenstrasse 40, 65795 Hattersheim (DE). KADEREIT,
Dieter; Johann Strauss-Strasse 18a, 65779 Kelkheim (DE). HERLING,
Andreas; Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg (DE). BURGER, Hans-
Joerg; 8 Lawndale Avenue, Morristown, NJ 07960 (US). KLABUNDE,
Thomas; Richard-Biringer-Weg 11, 65929 Frankfurt, (DE). WENDT, Karl-
Ulrich; Wolfsgangstr. 21, 60433 Frankfurt (DE).
- (81) Estados designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de
protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FL, 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, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de
protección regional disponible): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

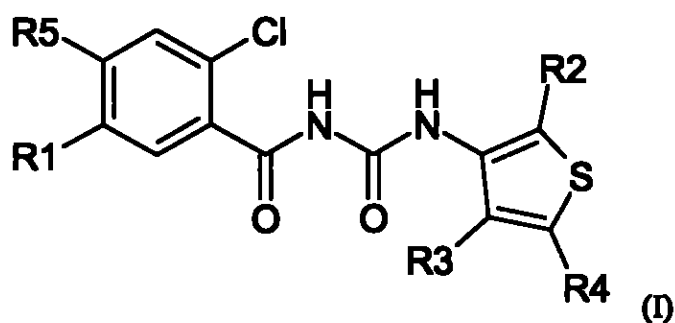
Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de expirar el periodo provisto para corregir las reivindicaciones, se
volverá a publicar si dichas correcciones son recibidas.

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

Como se imprimió

(54) Título: DERIVADOS DE 3-(BENZOILÚREIDO)-TIOFENO SUSTITUIDO, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN Y USO DE LOS MISMOS.



(57) Extracto: La invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde los radicales tienen los significados citados, en adición a sus sales fisiológicamente compatibles. Los compuestos pueden usarse, por ejemplo, como medicamentos en la prevención y tratamiento de la diabetes tipo 2.

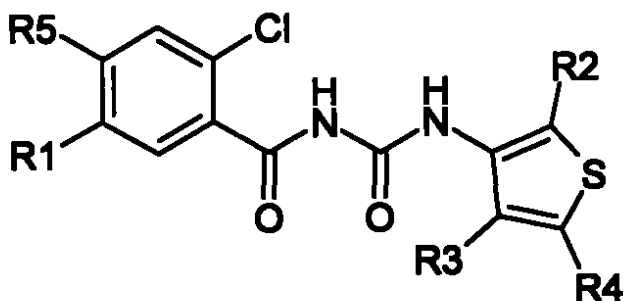
Derivados de 3-(benzoilureido)-tiofeno sustituido, método para su producción y uso de los mismos

La invención se refiere a derivados de 3-(benzoilureido)-tiofeno sustituido y a sus sales fisiológicamente toleradas y derivados fisiológicamente funcionales.

El documento EP 0 300 972 describe benzoilureidotiofenos con acción pesticida, específicamente insecticida y acaricida.

Un objeto de la invención es proporcionar compuestos que posibiliten la prevención y tratamiento de la diabetes sacarina. Con este fin, los compuestos deberían exhibir, en particular, una acción terapéuticamente utilizable de disminución del azúcar en sangre.

Así, la invención se refiere a compuestos de fórmula I



I

en la que

R5 es F, Cl o Br;

R1 es H, F, Cl, Br;

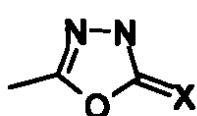
R2 es H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-alquilo, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-alquilo, CO-(C₁-C₈)-alquilo, COOH, COO(C₁-C₈)-alquilo, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-alquilo, CON((C₁-C₈)-alquilo)₂, SO₂-(C₁-C₈)-alquilo, o el radical A;

R3 es H, (C₁-C₈)-alquilo, COO(C₁-C₈)-alquilo, SO₂-(C₁-C₈)-alquilo, (C₁-C₈)-alquil-fenilo, fenilo, SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar, en cada caso, hasta disustituido por F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-

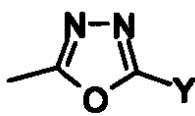
alquilo, O-(C₁-C₈)-alquilo, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₈)-alquilo o CONH₂;

5 R4 es H, (C₁-C₈)-alquilo, COO(C₁-C₈)-alquilo, SO₂-(C₁-C₈)-alquilo, SO₂-piperidinilo, SO₂-piperazinilo, (C₁-C₈)-alquilfenilo, fenilo, en donde el anillo fenilo, el anillo piperidinilo y el anillo piperazinilo pueden estar hasta disustituídos por F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-alquilo, O-(C₁-C₈)-alquilo, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₈)-alquilo o CONH₂;

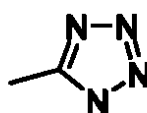
10 A es un radical heterocíclico de la fórmula 2a, 2b, 2c ó 3;



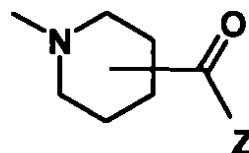
2a



2b



2c



3

15 X es O o NH;

Y es OH o NH₂;

Z es OH, O(C₁-C₈)-alquilo, NH₂, NH(C₁-C₈)-alquilo, N((C₁-C₈)-alquilo)₂;

20 y sus sales fisiológicamente toleradas.

En particular, se prefieren los compuestos de fórmula I en los que uno o más radicales se definen como sigue:

25 R5 es F, Cl o Br;

R1 es H, F;

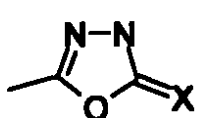
30 R2 es H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-alquilo, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-alquilo, CO-(C₁-C₈)-alquilo, COOH, COO(C₁-C₈)-alquilo, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-alquilo, CON((C₁-C₈)-alquilo)₂, SO₂-(C₁-C₈)-alquilo, o el radical A;

R3 es H, (C₁-C₆)-alquilo, COO(C₁-C₆)-alquilo, SO₂(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilfenilo, fenilo, SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar, en cada caso, hasta disustituido por F o Cl;

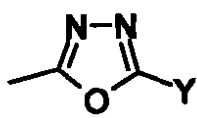
5 R4 es H, (C₁-C₆)-alquilo, COO(C₁-C₆)-alquilo, SO₂(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-piperidinilo, SO₂-piperazinilo, (C₁-C₆)-alquilfenilo, fenilo, en donde el anillo fenilo, el anillo piperidinilo y el anillo piperazinilo pueden estar hasta disustituidos por F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-alquilo, O-(C₁-C₆)-alquilo, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-alquilo o CONH₂;

10

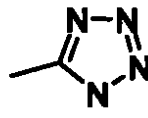
A es un radical heterocíclico de la fórmula 2a, 2b, 2c ó 3;



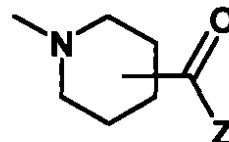
2a



2b



2c



3

15

X es O o NH;

Y es OH o NH₂;

20 Z es OH;

y sus sales fisiológicamente toleradas.

25 En particular, se prefieren los compuestos de fórmula I en los que uno o más radicales se definen como sigue:

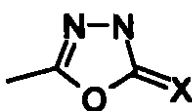
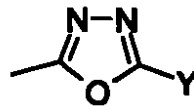
R5 es F;

R1 es F;

30

R2 es COOH, COO(C₁-C₆)-alquilo, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alquilo, CON((C₁-C₆)-alquilo)₂, o el radical A;

- R3 es H, (C₁-C₆)-alquilo, COO(C₁-C₆)-alquilo, SO₂(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilfenilo, fenilo, SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar, en cada caso, hasta disustituido por F;
- 5 R4 es H, (C₁-C₆)-alquilo, COO(C₁-C₆)-alquilo, SO₂(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-piperidinilo, SO₂-piperazinilo, (C₁-C₆)-alquilfenilo, fenilo, en donde el anillo fenilo, el anillo piperidinilo y el anillo piperazinilo pueden estar hasta disustituidos por F o (C₁-C₆)-alquilo;
- 10 A es un radical heterocíclico de la fórmula 2a o 2b;

2a2b

- X es O o NH;
- 15 Y es OH o NH₂;

y sus sales fisiológicamente toleradas.

- 20 Además, se prefieren los compuestos de fórmula I en los que al menos uno de los radicales R2, R3 y R4 no es hidrógeno.

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

25

Los radicales alquilo en los sustituyentes R2, R3 y R4 pueden ser de cadena lineal o ramificada.

- 30 Cuando radicales o sustituyentes pueden aparecer más de una vez en los compuestos de fórmula I, por ejemplo A, pueden ser definidos cada uno, independientemente, como se especifica, y pueden ser iguales o diferentes.

Debido a que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos de partida o básicos, las sales farmacéuticamente toleradas son particularmente adecuadas en aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente tolerado. Sales ácidas de adición adecuadas farmacéuticamente toleradas de los compuestos según la invención son las sales de ácidos inorgánicos como ácido hidroc্লórico, ácido hidrobromico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico y ácido sulfúrico, y también de ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido p-toluenosulfónico y ácido tartárico. Sales básicas adecuadas, farmacéuticamente toleradas, son las sales de amonio, las sales de metales alcalinos (como las sales de sodio y de potasio), las sales de metales alcalinotérreos (como las sales de magnesio y de calcio), trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.

Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, por ejemplo trifluoroacetato, pertenecen igualmente al marco de la invención como productos intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente toleradas y/o para usar en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo, in vitro.

La expresión "derivado fisiológicamente funcional" usada en esta memoria se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de la fórmula I según la invención, por ejemplo un éster, que cuando se administra a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, puede formar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula I o uno de sus metabolitos activos.

Los derivados fisiológicamente funcionales incluyen, también, profármacos de los compuestos de la invención, como se describe, por ejemplo, en H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull., 1994, 42, 57-81. Dichos profármacos se pueden metabolizar in vivo en un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser, ellos mismos, activos o no.

Los compuestos de la invención pueden existir, también, en diferentes formas polimorfas, por ejemplo, en formas polimorfas amorfas y cristalinas. Todas las

formas polimorfas de los compuestos de la invención pertenecen al marco de la invención y son un aspecto adicional de la invención.

5 Todas las referencias que se dan a continuación para "compuesto(s) de fórmula (I)" se refieren al(los) compuesto(s) de fórmula I como se ha(n) descrito antes, y también a sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales como se describe en esta memoria.

10 En este contexto, radical arilo es un radical fenilo, naftilo, bifenilo, tetrahidronaftilo, alfa- o beta-tetralona, indanilo o indan-1-onilo.

15 Las expresiones "anillo heterocíclico" y "radical heterocíclico" usadas en la presente memoria se refieren a radicales heteroarilo y radicales heterocicloalquilo que se derivan de anillos de carbono de 3 a 10 miembros en el que uno o más átomos de carbono han sido reemplazados por uno o más átomos seleccionados del grupo del oxígeno, azufre y nitrógeno.

"Anillos heterocíclicos" y "radicales heterocíclicos" adecuados son acridinilo, azocinilo, benclimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, 20 benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazalinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinucidinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofurano, furilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, 25 indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, 30 fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadazinilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-35 tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo y xantenilo.

Piridilo es 2-, 3- ó 4-piridilo. Tienilo es 2- o 3-tienilo. Furilo es 2- o 3-furilo.

También se incluyen los correspondientes N-óxidos de estos compuestos, por ejemplo 1-oxi-2-, 3- ó 4-piridilo.

5

También se incluyen uno o varios derivados benzocondensados de estos heterociclos.

10

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

15

La cantidad que se requiere de un compuesto de fórmula I para lograr el efecto biológico deseado depende de una serie de factores, por ejemplo, el compuesto específico seleccionado, el uso pretendido, el modo de administración y el estado clínico del paciente. La dosis diaria se sitúa, generalmente, en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, y se puede administrar, ventajosamente, como una infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto.

20

Las soluciones adecuadas para infusión para estos propósitos, pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis individuales pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. Por lo tanto, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de una sola dosis que se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 1,0 a 1.000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. Para la terapia de los estados antes mencionados, los compuestos de fórmula I pueden ser empleados tal cual, pero se emplean, preferiblemente, en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable, en el sentido de ser compatible con los otros constituyentes de la composición, y no ser nocivo para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y se formula, preferiblemente, con el compuesto en forma de una sola dosis, por ejemplo, en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05 a 95% en peso del ingrediente activo. Del mismo modo, sustancias adicionales farmacéuticamente activas pueden estar presentes, incluyendo compuestos adicionales de fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar según uno de

25

30

35

los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque el modo de administración más adecuado depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad del estado que se va a tratar, y del tipo de compuesto de fórmula I usado en cada caso. También se encuentran dentro del alcance de la invención formulaciones revestidas y formulaciones revestidas de liberación lenta. Se prefieren formulaciones resistentes a los ácidos y al jugo gástrico. Adecuados revestimientos resistentes al jugo gástrico incluyen ftalato-acetato de celulosa, poli(ftalato-acetato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

15

Compuestos farmacéuticos adecuados para su administración oral pueden estar en forma de unidades separadas, por ejemplo cápsulas, sellos, pastillas para chupar o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cierta cantidad del compuesto de fórmula I; en forma de polvos o gránulos; en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Estas composiciones, como ya se ha mencionado, se pueden preparar por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que se pongan en contacto el ingrediente activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales). En general, las composiciones se preparan mediante la mezcla uniforme y homogénea del ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual el producto se moldea, si es necesario. Por ejemplo, una pastilla puede ser fabricada comprimiendo o moldeando polvos o gránulos del compuesto, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Las pastillas comprimidas pueden ser preparadas por prensado del compuesto de forma que fluya libremente, por ejemplo polvos o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante diluyente inerte y/o uno (o más) tensioactivos/dispersantes en una máquina adecuada. Las pastillas moldeadas pueden ser preparadas moldeando el compuesto pulverulento, humedecido con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

35

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen, preferiblemente, preparados acuosos estériles de un compuesto de fórmula I que son, preferiblemente, isotónicos con la sangre del receptor al que van dirigidas. Estos preparados se administran, preferiblemente, por vía intravenosa, aunque la administración puede ser, también, por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estos preparados se pueden preparar, preferiblemente, mezclando el compuesto con agua y haciendo la solución obtenida estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de la invención contienen, generalmente, desde 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal están, preferiblemente, en forma de supositorios de una sola dosis. Éstas se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula I con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y moldeando la mezcla resultante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico sobre la piel están, preferiblemente, en forma de una pomada, crema, loción, pasta, pulverizador, aerosol o aceite. Los vehículos que se pueden usar incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El ingrediente activo está presente, generalmente, en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, preferiblemente de 0,5 a 2%.

También, es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para aplicaciones transdérmicas pueden estar en forma de parches de escayola simple que son adecuados para un contacto íntimo de larga duración con la epidermis del paciente. Estos parches contienen, ventajosamente, el ingrediente activo en una solución acuosa opcionalmente tamponada, disuelta y/o dispersa en un adhesivo o dispersa en un polímero. Una concentración adecuada del ingrediente activo es desde aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente desde aproximadamente 3 a 15%. Un medio particular de liberar el ingrediente

activo es mediante electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6):318 (1986).

5 Ingredientes activos útiles adicionales como productos combinados son los siguientes:

Todos los antidiabéticos mencionados en la Rote Liste 2001, capítulo 12. Estos se pueden combinar con los compuestos de fórmula I de la invención, en particular para conseguir un realce sinérgico de la acción. La administración de la combinación de ingredientes activos se puede producir, o bien por administración
10 separada de los ingredientes activos al paciente, o bien en forma de productos de combinación, en los cuales están presentes, en un preparado farmacéutico, una pluralidad de ingredientes activos. La mayoría de los ingredientes activos listados a continuación en este documento están descritos en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia,
15 Rockville 2001.

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

Los ingredientes activos hipoglicémicos eficaces por vía oral incluyen, preferiblemente, sulfonilureas, biguanidinas, meglitinidas, oxadiazolidinodionas, tiazolidinodionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1, agentes de apertura del canal de potasio, por ejemplo los descritos en
25 los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, sensibilizadores de insulina, inhibidores de enzimas hepáticas que están implicados en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glicogenolisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que alteran el metabolismo de los lípidos como los ingredientes activos antihiperlipidémicos y los ingredientes activos
30 antilipidémicos, compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas de PPAR y de PXR e ingredientes activos que actúan en el canal de potasio de las células beta dependiente del ATP.

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

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, por ejemplo ezetimiba, tiquesida y pamaquesida.

- 5 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un agonista de gamma-PPAR, por ejemplo rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501 y GI 262570.

- 10 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un agonista de alfa-PPAR, por ejemplo, GW 9578, GW 7647.

- En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un agonista de alfa/gamma-PPAR, por ejemplo GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, o como se describe en PCT/US 11833, 15 PCT/US 11490 y DE10142734.4.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un fibrato, por ejemplo fenofibrato, clofibrato y bezafibrato.

- 20 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de MTP, por ejemplo, Implitapida, BMS-201038 y R-103757.

- 25 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la absorción de ácidos biliares (véanse, por ejemplo, los documentos US 6.245.744 o US 6.221.897), por ejemplo, HMR 1741.

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

30

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un adsorbente de ácidos biliares polímero, por ejemplo, colestiramina y colesevelam.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inductor del receptor de LDL (véase, el documento US 6.342.512), por ejemplo HMR1171 y HMR1586.

- 5 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor ACAT, por ejemplo avasimiba.

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

10

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

- 15 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la ATP-citrato liasa, por ejemplo SB-204990.

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

20

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un antagonista de la lipoproteína(a), por ejemplo CI-1027 o ácido nicotínico.

- 25 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de lipasa, por ejemplo, orlistat.

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

30

En una realización, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con una sulfonilurea, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida.

- 35 En una realización, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con una biguanida, por ejemplo, metformina.

Todavía en otra realización, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con una meglitinida, por ejemplo, repaglinida.

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

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

En una realización, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un ingrediente activo que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipicida, glimepirida o repaglinida.

En una realización, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con más de uno de los compuestos antes 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 una realización adicional, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con moduladores 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 hidrocloreto de la {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida del ácido naftaleno-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-oxo-etil]amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico; (WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por ejemplo 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea; hidrocloreto (SB-334867-A)), agonistas de H3 (sal de ácido oxálico y 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona (WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por ejemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafuoren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por ejemplo urocortina), agonistas de urocortina, agonistas β 3 (por ejemplo hidrocloreto

de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]-
etanol (WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos),
agonistas de CCK-A (por ejemplo sal del ácido trifluoroacético y del ácido {2-[4-(4-
cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)thiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-
5 il}acético (WO 99/15525)), inhibidores de la reabsorción de la serotonina (por
ejemplo dexfenfluramina), compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos
(por ejemplo WO 00/71549), agonistas de 5HT, por ejemplo sal de ácido oxálico y
1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (WO 01/09111), agonistas de bombesina,
antagonistas de galanina, hormona del crecimiento (por ejemplo, la hormona del
10 crecimiento humano), compuestos que liberan la hormona del crecimiento (ter-butil-
éster del ácido (6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-
isoquinolina-2-carboxílico (WO 01/85895)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo,
EP 0 482 884), moduladores 2 ó 3 de la proteína desacoplante, agonistas de leptina
(véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena,
15 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 la lipasa/amilasa (por ejemplo, WO
00/40569), moduladores de PPAR (por ejemplo, WO 00/78312), moduladores de
RXR o agonistas de TR-β.

20

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

25

En una realización, el otro ingrediente activo es dexamfetamina o amfetamina.
En una realización, el otro ingrediente activo es fenfluramina o dexfenfluramina.
En otra realización, el otro ingrediente activo es sibutramina.
En otra realización, el otro ingrediente activo es orlistat.

30

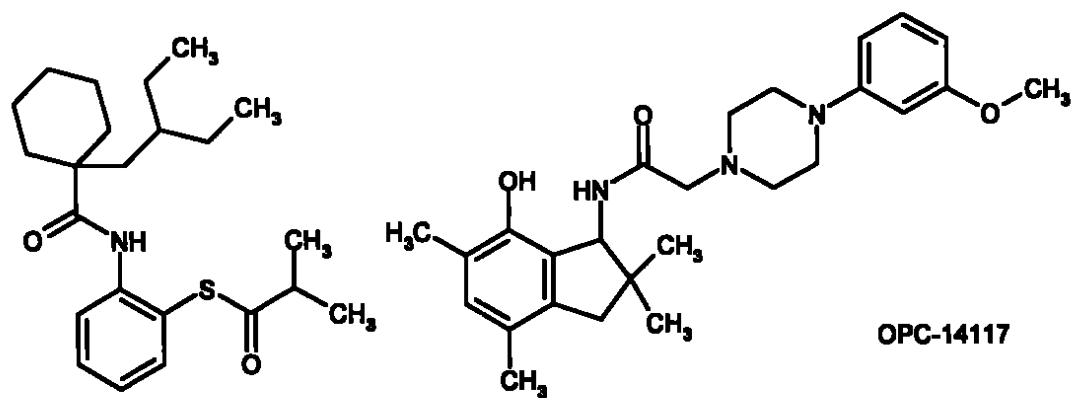
En una realización, el otro ingrediente activo es mazindol o fentermina.

35

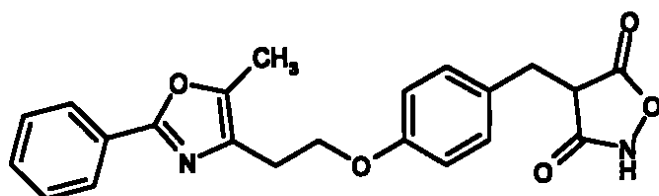
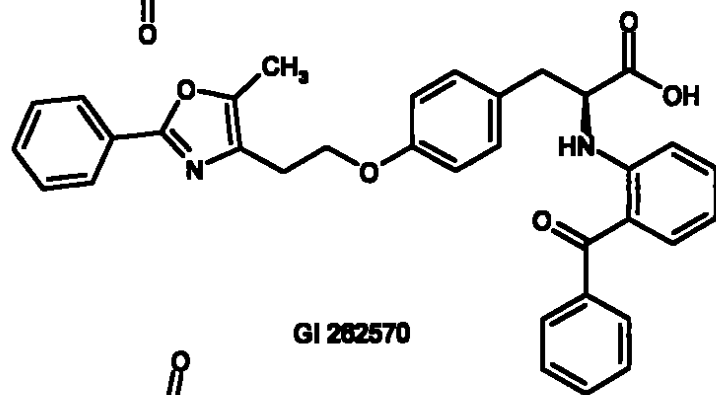
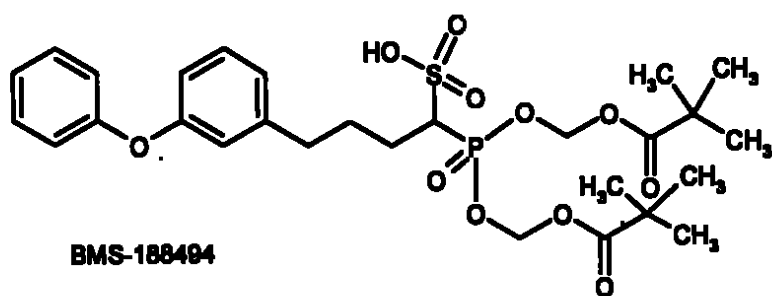
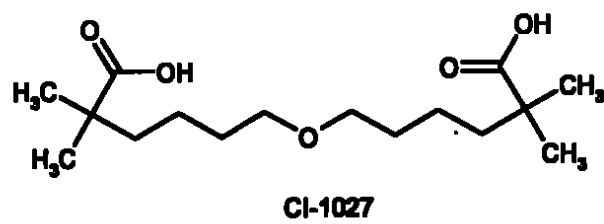
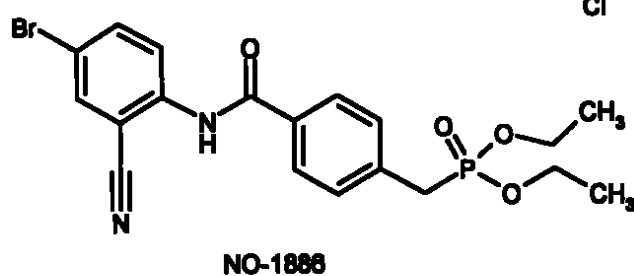
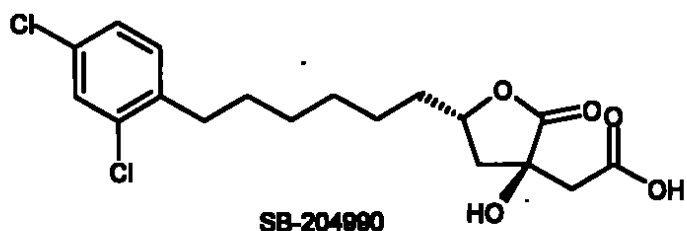
En una realización, los compuestos de la fórmula I son administrados en
combinación con materiales de fibras dietéticos, preferiblemente materiales de fibra
dietéticos insolubles (véase, por ejemplo, Algarroba/Caromax® (Zunft H J; et al.,
preparación de pasta de algarroba para el tratamiento de la hipercolesterolemia,
ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax es un producto

que contiene algarroba, suministrado por Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). Es posible la combinación con Caromax® dentro de una preparación, o bien se pueden administrar por separado los compuestos de fórmula I y Caromax®. Caromax®
5 puede ser administrado, también, en forma de artículos alimenticios, por ejemplo en productos de panadería o barritas muesli.

Debe observarse que se considera dentro del alcance de la presente invención cualquier combinación adecuada de los compuestos de la invención con uno o más
10 de los compuestos antes mencionados, y opcionalmente con una o más sustancias adicionales farmacológicamente activas.

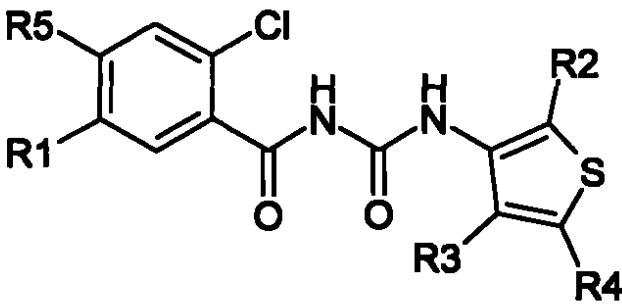


JTT-705



Los ejemplos que se ofrecen a continuación sirven para ilustrar la invención, pero sin limitarla.

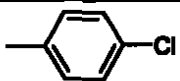
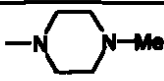
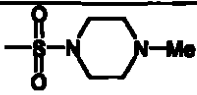
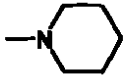
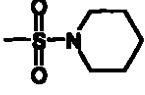
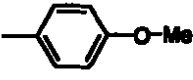
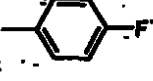
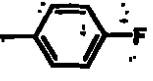
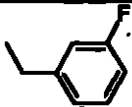
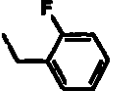
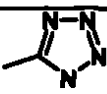
5 De manera similar, se prepararon los compuestos de los ejemplos siguientes:

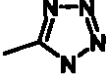
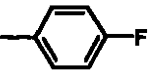
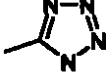
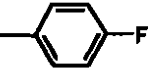


I

10

Ej.	R5	R1	R2	R3	R4	Temperatura de fusión
1	F	F		H	H	236,1
2c	F	F		H	H	Resina
3b	F	F	COOH	H		227,7
4d	F	F		H		219,9
5	F	F	COOMe	H	H	
6	F	F	CONH ₂	H	H	
7	F	F	COOMe	H	SO ₂ Me	
8	F	F	COOMe	H		
9	F	F	COOMe	Me	H	
10	F	F	H	COOMe	H	
11	F	F	NO ₂	H	H	
12	F	F	COOH	SO ₂ Ph	H	193,5
13	F	F	COOH	SO ₂ iPr	H	164,8

14	F	F	COOMe	H	Ph	208,6
15	F	F	COMe	H	Ph	204,8
16	F	F	CONH ₂	H	ter-Butilo	>300
17	F	F	CONH ₂	H	Ph	>300
18	F	F	CONH ₂	H		>300
19	F	F		H		225,8
20	F	F		H		188,1
21	F	F	COOH	H	Ph	226,5
22	F	F	CONH ₂	H	3-Tienilo	>300 (se descompone)
23	F	F	CONH ₂	H	2-Tienilo	>250 (se descompone)
24	F	F	CONH ₂	H		>300
25	F	F	-CN	H		>200 (se descompone)
26	F	F	COMe	H	H	180 (se descompone)
27	F	F	CONH ₂	H		237,2
28	F	F	H		H	
29	F	F	H	COOMe	COOMe	
30	F	F	H	Ph	H	
31	F	F	H		H	
32	F	F	H	Me	H	
33	F	H		H	H	219,8
34	F	F	H	H	Ph	178,7
35	F	F	COOH	H	H	214,8

36c	F	F		H		206,2
37	F	H		H		217,8

La eficacia de los compuestos se ensayó de la manera siguiente:

Prueba de actividad de la glicógeno-fosforilasa a

5

El efecto de compuestos sobre la actividad de la forma activa de la glicogeno-fosforilasa (GPa) se midió en la dirección inversa controlando la síntesis de glicógeno a partir de glucosa-1-fosfato mediante la determinación del fosfato inorgánico liberado. Todas las reacciones se llevaron a cabo como determinaciones por duplicado en placas de microvaloración de 96 pocillos (placas de área mitad, Costar nº 3696), y se midió el cambio en absorción, como consecuencia de la formación del producto de reacción, a la longitud de onda especificada más adelante, en un Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finlandia).

Para medir la actividad de la enzima GPa en la dirección inversa, se midió la transformación de glucosa 1-fosfato en glicógeno y fosfato inorgánico por el método general de Engers et al. (Engers HD, Shechoaky S, Madsen NB, *Can J Biochem* 1970 Jul; 48 (7):746-754) con las siguientes modificaciones: glicógeno fosforilasa a humana (por ejemplo, conteniendo 0,76 mg de proteína / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), se disolvió en solución tampón E (25 mM de β -glicerofosfato, pH 7,0, 1 mM de EDTA y 1 mM de ditiotritol) se diluyó hasta una concentración de 10 μ g de proteína/ml con tampón T (50 mM de Hepes, pH 7,0, 100 mM de KCl, 2,5 mM de EDTA, 2,5 mM de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$) y adición de 5 mg/ml de glicógeno. Las sustancias de ensayo se prepararon en forma de una solución 10 mM en DMSO y se diluyeron hasta 50 μ M con solución tampón T. A 10 μ l de esta solución se añadieron 10 μ l de 37,5 mM de glucosa disueltos en solución tampón T y 5 mg/ml of glicógeno, y también 10 μ l de una solución de glicógeno-fosforilasa a humana (10 μ g de proteína/ml) y 20 μ l de 2,5 mM glucosa-1-fosfato. El valor base de la actividad de glicógeno-fosforilasa a en ausencia de la sustancia de ensayo se determinó añadiendo 10 μ l de solución tampón T (DMSO al 0,1%). La mezcla se sometió a incubación a temperatura ambiente durante 40 minutos y el fosfato inorgánico liberado se determinó por medio del método general de Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, *Anal Biochem* 1995 Sep 1;230(1):173-177) con las

siguientes modificaciones: 50 µl de una solución de punto final de 7,3 mM de molibdato amónico, 10,9 mM de acetato de cinc, 3,6% de ácido ascórbico, 0,9% de SDS se añaden a 50 µl de la mezcla de la enzima. Tras incubar durante 60 minutos a 45°C, se midió la absorción a 820 nm. Para determinar la absorción de fondo, se
5 añadió la solución de finalización inmediatamente después de la adición de la solución de glucosa-1-fosfato en una reacción separada.
Este ensayo se llevó a cabo a una concentración de 10 µM de la sustancia de ensayo, para determinar la inhibición respectiva de glicógeno-fosforilasa a por la sustancia de ensayo in vitro.

10 Tabla 2: Actividad biológica

Ej.	IC-50 (µM)
1	0,03
2c	0,45
3b	0,01
4d	0,11
6	0,70
15	0,17
17	0,03
21	0,01
23	0,05
24	0,04
30	1,40
33	0,08

De la tabla puede verse que los compuestos de la fórmula I inhiben la actividad de glicógenofosforilasa a y son, por tanto, muy adecuados para disminuir el nivel de
15 azúcar en sangre.

La preparación de algunos ejemplos se describe en detalle más adelante en la presente memoria, y los compuestos remanentes de la fórmula I se obtuvieron de una manera similar.

Sección experimental:

Ejemplo 1:

a) hidrazida del ácido 3-(ter-butoxicarbonilamino)tiofen-2-carboxílico

A una solución de 1,3 g de 3-(ter-butoxicarbonilamino)tiofen-2-carboxilato de metilo
 5 en 10 ml de etanol se añadieron 0,4 g de hidrato de hidrazina y la mezcla se calentó
 a reflujo durante 5 horas. Después de que se han separado las fracciones volátiles
 a presión reducida y a 40°C, el aceite que queda se purificó mediante cromatografía
 de columna (gel de sílice, eluyente: cloruro de metileno: metanol = 95:5).

Rendimiento: 740 mg Temperatura de fusión (en adelante, T.f.): 146,5°C

b) [2-(5-oxo-4,5-dihidro[1,3,4]oxadiazol-2-il)tiofen-3-il]carbamato de ter-butilo

A una solución de 240 mg de hidrazida del ácido 3-(ter-butoxicarbonilamino)tiofen-
 2-carboxílico, en 5 ml de THF, se añadieron, gota a gota, 4 ml de una solución de
 fosgeno toluénico al 20%, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (en
 adelante, t.a.). Después de una hora, la mezcla se mezcló con 10 ml de agua y,
 15 después de una breve digestión, se extrajo con acetato de etilo. Después de que la
 fase de acetato de etilo se hubiera secado sobre sulfato de sodio, la mezcla se
 concentró a presión reducida y el residuo remanente se usó después sin
 purificación adicional.

Rendimiento: 120 mg T.f.: 180°C

c) hidrocloreuro de 5-(3-aminotiofen-2-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona

La mezcla consistente en 100 mg de [2-(5-oxo-4,5-dihidro[1,3,4]oxadiazol-2-
 il)tiofen-3-il]carbamato de ter-butilo y 5 ml de una solución 4 molar de HCl en
 dioxano se agitó durante una hora. Después, las fracciones volátiles se separaron a
 presión reducida y el residuo se agitó con 5 ml de ter-butil-metil-éter y el producto
 25 se filtró con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento: 60 mg T.f.: 211°C

d) 1-(2-cloro-4,5-difluorobenzol)-3-[2-(5-oxo-4,5-dihidro[1,3,4]oxadiazol-2-il)tiofen-3-il]urea

Inicialmente, se cargó hidrocloreuro de 5-(3-aminotiofen-2-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-
 30 ona (30 mg) en 3 ml de acetonitrilo. Se añadió solución equimolecular de isocianato
 de 2-cloro-4,5-difluorobenzol en acetonitrilo. Después de 3 horas, el sólido se filtró
 con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento: 50 mg T.f.: 236,1°C

Ejemplo 2:

a) 2-(5-amino[1,3,4]oxadiazol-2-il)tiofen-3-il]carbamato de ter-butilo

La solución de 192 mg de hidrazida del ácido 3-(ter-butoxicarbonilamino)tiofen-2-carboxílico en 4 ml de acetonitrilo se mezcló con 0,17 ml de una solución 5 molar de bromuro de cianógeno en acetonitrilo y 60 mg de potasa. La mezcla se agitó a t.a. durante 4 horas, el sólido se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto deseado se purificó luego mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente: cloruro de metileno:metanol = 95:5).

10 Rendimiento: 90 mg. T.f.: Resina

b) hidrocioruro de 5-(3-aminotiofen-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina

Se añadió 2-(5-amino[1,3,4]oxadiazol-2-il)tiofen-3-il]carbamato de ter-butilo (90 mg) a 5 ml de solución de HCl 4 molar en dioxano y la mezcla se agitó a t.a. durante una hora. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se agitó con ter-butilmetil-éter y el sólido se filtró con succión y se secó a presión reducida.

15 Rendimiento: 60 mg T.f.: >250° (se descompone)

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

Inicialmente, se cargó hidrocioruro de 5-(3-aminotiofen-2-il)[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina (30 mg) en 3 ml de acetonitrilo. Se añadió solución equimolecular de isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzol en acetonitrilo y se agitó a t.a. Después de 3 horas, el sólido se filtró con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento: 25 mg. T.f.: Resina

25 **Ejemplo 3:**

a) Ácido 3-amino-5-(4-fluorofenil)tiofen-2-carboxílico

La mezcla consistente en 500 mg de 3-amino-5-(4-fluorofenil)tiofen-2-carboxilato de metilo, 160 mg de hidróxido de litio, 2 ml de agua, 2 ml de THF y 2 ml de metanol se agitó a t.a. durante 3 días. Después de diluir con 15 ml de agua, éter no hidrolizado se separó por extracción con acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH 5 usando ácido hidrociorico y se agitó, y el precipitado sólido se filtró con succión y se secó.

Rendimiento: 260 mg T.f.: 145,2°C (en bruto).

b) Ácido 3-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzil)ureido]-5-(4-fluorofenil)tiofen-2-carboxílico

Inicialmente, se cargó ácido 3-amino-5-(4-fluorofenil)tiofen-2-carboxílico (50 mg) en 3 ml de acetonitrilo. Se añadió solución equimolecular de isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzilo en acetonitrilo y la mezcla se agitó a t.a. Después de 3 horas, el sólido se filtró con succión, se agitó una vez más con metanol, se filtró con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento: 46 mg T.f.: 227,7°C

Ejemplo 4 :

a) 1-(5-cloro-4-nitrotiofen-2-sulfonil)piperidina y 1-(5-piperidino-4-nitrotiofen-2-sulfonil)piperidina

A la solución de 2,6 g de cloruro de 5-cloro-4-nitrotiofen-2-sulfonilo en 8 ml de NMP se añadieron, gota a gota, con agitación y enfriamiento con hielo, 1,7 g de piperidina. La mezcla se agitó a t.a. durante otros 30 minutos y se diluyó con 30 ml de agua, y el precipitado que se forma se filtró con succión después de agitar. Los dos productos son separados mediante cromatografía de columna (gel de sílice, disolvente: acetato de etilo: n-heptano = 1:1).

1-(5-piperidino-4-nitrotiofen-2-sulfonil)piperidina: rendimiento: 1,3 g, T.f.: 151,3°C
1-(5-cloro-4-nitrotiofen-2-sulfonil)piperidina: rendimiento: 0,85 g T.f.: 136,4°C

b) Ácido 1-(3-nitro-5-piperidin-1-sulfonil)tiofen-2-il)piperidin-4-carboxílico

La mezcla de 310 mg de ácido 1-(5-cloro-4-nitrotiofen-2-sulfonil)piperidina, 250 mg de piperidin-4-carboxílico y 3 ml de NMP se agitan a 85°C durante 1 h, se enfrían, se diluyen con 15 ml de agua y se agitan. El precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se recristalizó en el seno de isopropanol/agua (4:1).

Rendimiento: 310 mg T.f.: 165,8°C

c) Ácido 1-[3-amino-5-(piperidin-1-sulfonil)tiofen-2-il]piperidin-4-carboxílico

La solución de 300 mg de ácido 1-(3-nitro-5-piperidin-1-sulfonil)tiofen-2-il)piperidin-4-carboxílico en 20 ml de acetato de etilo se mezcla con 1,0 g de cloruro de estaño(II) y se agita a 65°C durante 8 h. Después de enfriar, ésta se agita con 30 ml de agua y se filtra con succión a través de Celite, y la fase de acetato de etilo se separa, se seca y se concentra a presión reducida. Este producto en bruto se usa posteriormente sin purificación adicional.

Rendimiento: 320 mg (en bruto) T.f.: Resina

c) Ácido 1-[3-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzol)ureldo]-5-(piperidin-1-sulfonil)-tiofen-2-il]piperidin-4-carboxílico

Ácido 1-[3-amino-5-(piperidin-1-sulfonil)tiofen-2-il]piperidin-4-carboxílico (0,2 g de producto en bruto) se disuelve en 2 ml de acetonitrilo y se mezcla con solución equimolecular de isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzol en acetonitrilo, y la mezcla se agita a t.a. Después de 3 horas, el sólido se filtró con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento: 85 mg T.f.: 219,9°C

Ejemplo 36:

a) 5-(4-fluorofenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-3-llamina

La mezcla consistente en 0,65 g de 3-amino-2-ciano-5-(4-fluorofenil)tiofeno, 7,5 ml de xileno and 0,93 g de azida de trimetil-estaño se agita a 130-140°C durante 3 hours. Después, la mezcla se concentra a 40°C a presión reducida y el residuo se agita con agua con la adición de ácido trifluoroacético al 1%. El precipitado se filtró con succión y se secó a 40°C a presión reducida.

Rendimiento: 0,6 mg T.f.: 217,3°C

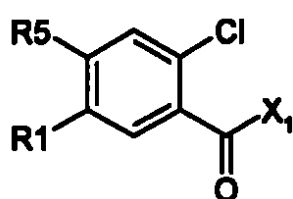
c) 1-[4-(4-fluorofenil)-2-(tetrazol-5-il)tiofen-3-il]-3-(2-cloro-4,5-difluorobenzol)urea

5-(4-fluorofenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiofen-3-llamine (0,1 g) se disolvió en 2 ml de acetonitrilo y se mezcló con solución equimolecular de isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzol en acetonitrilo y la mezcla se agitó a t.a. Después de 3 horas, el sólido se filtró con succión y se secó a presión reducida.

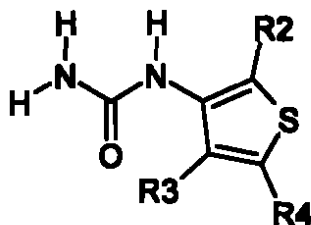
Rendimiento: 73 mg T.f.: 206,2°C

25

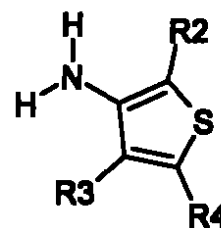
Los compuestos de la fórmula I pueden ser preparados haciendo reaccionar ureas de la fórmula 5 o derivados de 3-aminotiofeno de la fórmula 6 con derivados de ácido benzoico de la fórmula 4,



4

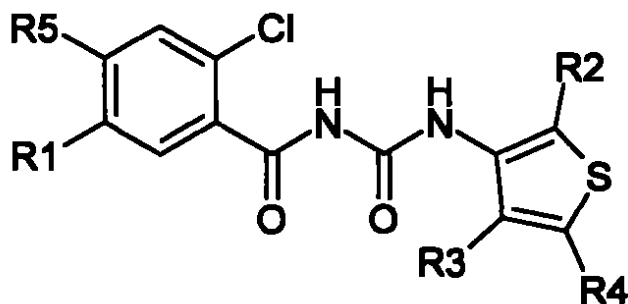


5



6

en donde R1 a R5 son cada uno como los definidos anteriormente y X1 puede ser Cl o NCO, con cloruros de ácido o anhídridos o isocianatos de benzolito.

REIVINDICACIONES**1. Compuestos de fórmula I**

5

I

en la que

R5 es F, Cl o Br;

10

R1 es H, F, Cl, Br;

R2 es H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-alquilo, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-alquilo, CO-(C₁-C₈)-alquilo, COOH, COO(C₁-C₈)-alquilo, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-alquilo, CON((C₁-C₈)-alquilo)₂, SO₂-(C₁-C₈)-alquilo, o el radical A;

15

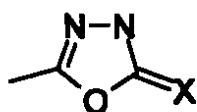
R3 es H, (C₁-C₈)-alquilo, COO(C₁-C₈)-alquilo, SO₂-(C₁-C₈)-alquilo, (C₁-C₈)-alquil-fenilo, fenilo, SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar, en cada caso, hasta disustituido por F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-alquilo, O-(C₁-C₈)-alquilo, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₈)-alquilo o CONH₂;

20

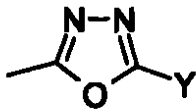
R4 es H, (C₁-C₈)-alquilo, COO(C₁-C₈)-alquilo, SO₂-(C₁-C₈)-alquilo, SO₂-piperidinilo, SO₂-piperazinilo, (C₁-C₈)-alquilfenilo, fenilo, en donde el anillo fenilo, el anillo piperidinilo y el anillo piperazinilo pueden estar hasta disustituidos por F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-alquilo, O-(C₁-C₈)-alquilo, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₈)-alquilo o CONH₂;

25

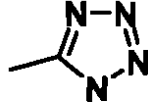
30 A es un radical heterocíclico de la fórmula 2a, 2b, 2c o 3;



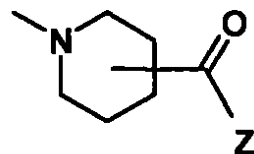
2a



2b



2c



3

X es O o NH;

5 Y es OH o NH₂;

Z es OH, O(C₁-C₈)-alquilo, NH₂, NH(C₁-C₈)-alquilo, N((C₁-C₈)-alquilo)₂;

y sus sales fisiológicamente toleradas.

10

2. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R5 es F, Cl o Br;

15 R1 es H, F;

R2 es H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-alquilo, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-alquilo, CO-(C₁-C₈)-alquilo, COOH, COO(C₁-C₈)-alquilo, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-alquilo, CON((C₁-C₈)-alquilo)₂, SO₂-(C₁-C₈)-alquilo, o el radical A;

20

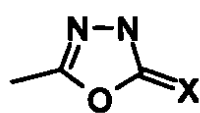
R3 es H, (C₁-C₈)-alquilo, COO(C₁-C₈)-alquilo, SO₂-(C₁-C₈)-alquilo, (C₁-C₈)-alquilfenilo, fenilo, SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar, en cada caso, hasta disustituido por F o Cl;

25

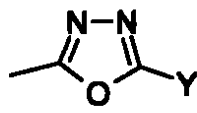
R4 es H, (C₁-C₈)-alquilo, COO(C₁-C₈)-alquilo, SO₂-(C₁-C₈)-alquilo, SO₂-piperidinilo, SO₂-piperazinilo, (C₁-C₈)-alquilfenilo, fenilo, en donde el anillo fenilo, el anillo piperidinilo y el anillo piperazinilo pueden estar hasta disustituidos por F, Cl, CN, OH, (C₁-C₈)-alquilo, O-(C₁-C₈)-alquilo, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₈)-alquilo o CONH₂;

30

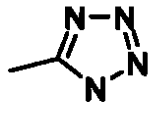
A es un radical heterocíclico de la fórmula 2a, 2b, 2c o 3;



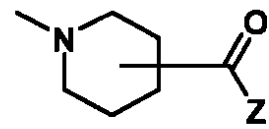
2a



2b



2c



3

X es O o NH;

5 Y es OH o NH₂;

Z es OH;

y sus sales fisiológicamente toleradas.

10

3. Compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1' ó 2, en los que

R5 es F;

15 R1 es F;

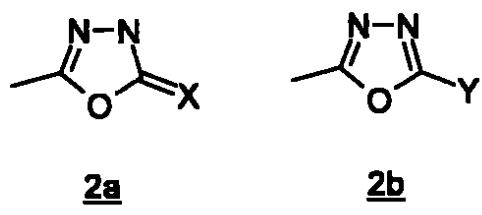
R2 es COOH, COO(C₁-C₆)-alquilo, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alquilo, CON((C₁-C₆)-alquilo)₂, o el radical A;

20 R3 es H, (C₁-C₆)-alquilo, COO(C₁-C₆)-alquilo, SO₂(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilfenilo, fenilo, SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar, en cada caso, hasta disustituido por F;

25 R4 es H, (C₁-C₆)-alquilo, COO(C₁-C₆)-alquilo, SO₂(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-piperidinilo, SO₂-piperazinilo, (C₁-C₆)-alquilfenilo, fenilo, en donde el anillo fenilo, el anillo piperidinilo y el anillo piperazinilo pueden estar hasta disustituidos por F o (C₁-C₆)-alquilo;

A es un radical heterocíclico de la fórmula 2a o 2b;

30



X es O o NH;

Y es OH o NH₂;

5

y sus sales fisiológicamente toleradas.

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

10

5. Un producto farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y al menos un ingrediente activo adicional.

15

6. Un producto farmacéutico según la reivindicación 5, que comprende, como ingrediente activo adicional, uno o más

20

antidiabéticos, ingredientes activos hipoglucémicos, inhibidores de HMGCoA reductasa, inhibidores de la absorción del colesterol, agonistas de gamma-PPAR, agonistas de alfa-PPAR, agonistas de alfa/gamma-PPAR, fibratos, inhibidores de MTP, inhibidores de la absorción de ácidos biliares, inhibidores de CETP, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inductores del receptor de LDL, inhibidores de ACAT, antioxidantes, inhibidores de lipoproteína lipasa, Inhibidores de ATP-citrato liasa, inhibidores de escualeno sintetasa, antagonistas de lipoproteína(a), inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidinodionas, inhibidores de α-glucosidasa, Ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, agonistas de CART, agonistas de NPY, agonistas de MC4, agonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, agonistas de urocortina, agonistas de β3, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK, inhibidores de la reabsorción de serotonina, compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas de crecimiento, compuestos liberadores de la hormona de crecimiento, agonistas de TRH,

25

30

moduladores 2 ó 3 de la proteína desacoplante, agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, Doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR- β o anfetaminas.

5 7. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 para producir un medicamento para disminuir el azúcar en sangre.

8. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 para producir un medicamento para tratar la diabetes de tipo II.

10

9. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 para producir un medicamento para tratar trastornos del metabolismo de lípidos y de hidratos de carbono.

15 10. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 para producir un medicamento para tratar síntomas arterioescleróticos.

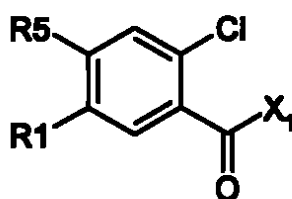
11. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 para producir un medicamento para tratar la resistencia a la insulina.

20

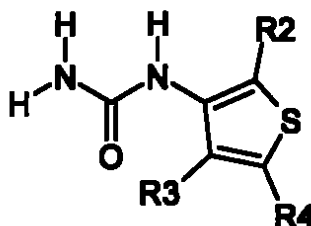
12. Un procedimiento para preparar un producto farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende mezclar el ingrediente activo con un vehículo farmacéuticamente apropiado y transformar esta mezcla en una forma adecuada de administrar.

25

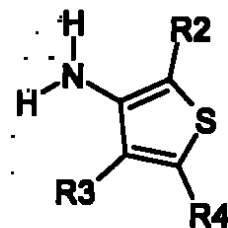
13. Un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula I, que comprende hacer reaccionar ureas de la fórmula 5 o derivados 3-amino-tiofeno de la fórmula 6 con derivados de ácido benzoico de la fórmula 4



4



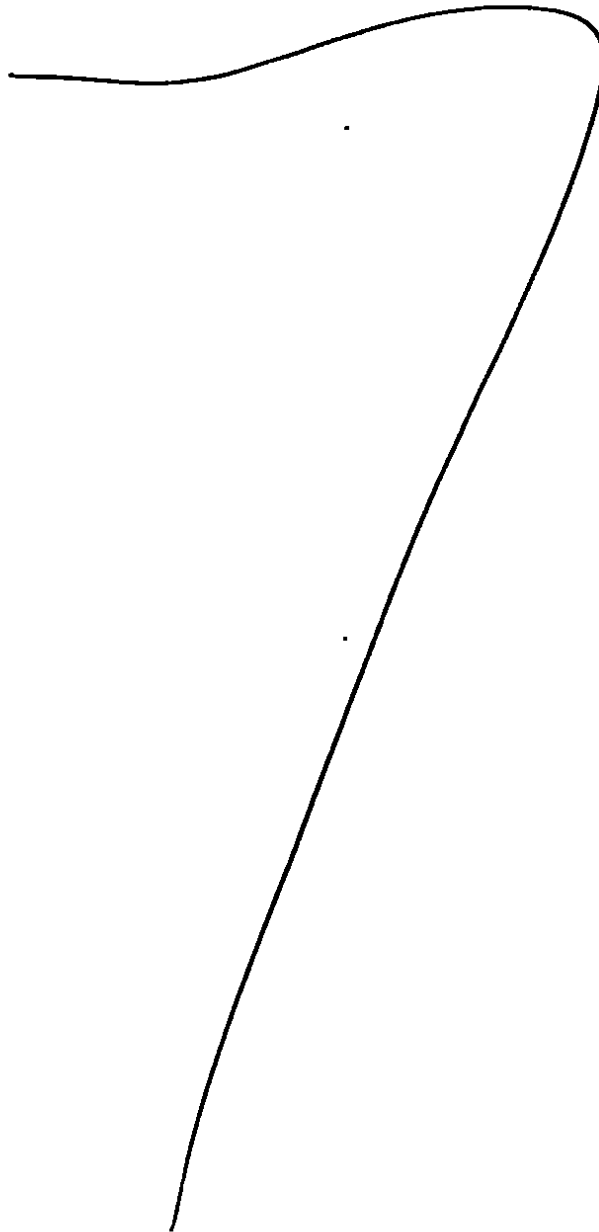
5



6

30

en donde R1 a R5 son cada uno como se define en la reivindicación 1 y X1 puede ser Cl o NCO, con cloruros de ácido o anhídridos o isocianatos de benzoilo para dar compuestos de la fórmula I.

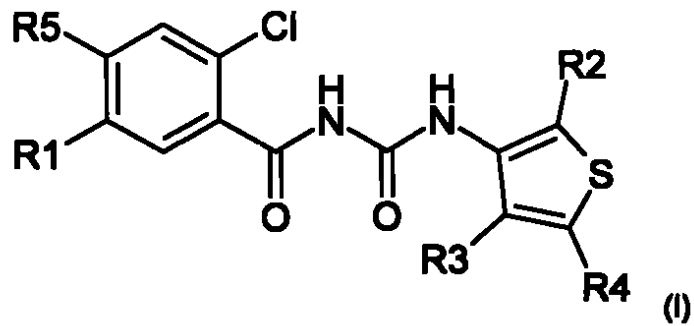


Resumen

Derivados de 3-(benzotiazol-2-iltio)-tiofeno sustituido , método para su producción y uso de los mismos

5

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



10 en donde los radicales tienen los significados citados, además de a sus sales fisiológicamente compatibles. Los compuestos se pueden utilizar, por ejemplo, como medicamentos en la prevención y el tratamiento de la diabetes tipo 2.

PCT

ANTRAG

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

PCT/EP200 4 / 0 0 0 9 9 3

Internationales Äktenzeichen

(04 02 2004)

Internationales Anmeldedatum

04 FEB 2004 ✓

EUROPEAN PATENT OFFICE

PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmelders und "PCT International Application"

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

2003/0012

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Substituierte 3-(Benzoylureido)-thiophenderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt

Deutschland

Telefonnr.:

(069) 305-12104

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber.:

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☒ Alle Bestimmungen☐ Alle Bestimmungen mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zustellfeld angegebenen Staaten

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

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

SCHOENAFINGER, Karl
Holunderweg 8
63755 Alzenau
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

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

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungen☐ Alle Bestimmungen mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zustellfeld angegebenen Staaten☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

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

☐ Anwalt☐ gemeinsamer Vertreter

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

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

Telefonnr.:

(069) 305-12104

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber.:

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

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

Form PCT/RO/101 (Blatt 1) (Januar 2004)

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

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
Scheldgraben 10
65510 Idstein
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

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

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

VON ROEDERN, Erich
Lindenstraße 40
65795 Hattersheim
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

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

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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 Kalkheim
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

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

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

HERLING, Andreas
Am Walberstüch 5
65520 Bad Camberg
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

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

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
<i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i>	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> BURGER, Hans-Joerg 8 Lawndale Avenue Morristown NJ 07960 VEREINIGTE STAATEN VON AMERIKA	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungs- des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): USA
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> KLABUNDE, Thomas Richard-Biringer-Weg 11 65929 Frankfurt DEUTSCHLAND	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungs- des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> WENDT, Karl-Ulrich Wolfgangstr. 21 60433 Frankfurt DEUTSCHLAND	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungs- des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i>	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungs- des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

Feld Nr. V BESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

- ☐ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Oberstehende Kästchen können angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, um zu vermeiden daß eine frühere nationale Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen und bestimmten anderen Staaten).

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	In der früheren Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldedatum
Item(1) 17. Februar 2003 (17.02.2003)	10308502.4	DE		
Item(2)				
Item(3)				

- ☐ 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) ☐ Weitere, siehe Zusatzfeld

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

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

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

ISA /

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

Datum (Tag/Monat/Jahr):

Aktenzeichen:

Staat(n) oder regionales Amt:

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

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

Anzahl der
Erklärungen

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

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive Erklärungsblätter): : 5

Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil): : 20

Ansprüche: : 6

Zusammenfassung: : 1

Zeichnungen: :

Teilanzahl: : 30

Sequenzprotokoll : :

Diebezügliche Tabellen : :

(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computer-lesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))

Gesamtanzahl: :

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

(i) ☐ Sequenzprotokolle

(ii) ☐ diebezügliche Tabellen

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

(i) ☐ Sequenzprotokolle

(ii) ☐ diebezügliche Tabellen

Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden

☐ Sequenzprotokolle:

☐ diebezügliche Tabellen:

(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)

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

Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)

1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung

2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht

3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht

4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):

5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift

6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:

7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:

8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderen biologischen Material

9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierter Form (Art und Anzahl der Datenträger)

(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)

(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter

(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind)

10. ☐ Tabellen in computerisierter Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger)

(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)

(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater)

(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)

11. ☐ Sonstige (nennen aufzuführen):

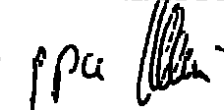
Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:

deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH



Dr. Wein



Dr. Rupp

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:

04 FEB 2004

(04. 02. 04)

3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:

4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:

5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):

6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

2. Zeichnungen

☐ eingegangen:

☐ nicht eingegangen:

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR	
PATENTE DE INVENCIÓN			MODELO DE UTILIDAD
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	
Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 fotografía 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:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

69

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA DEUTCHLAND GMBH

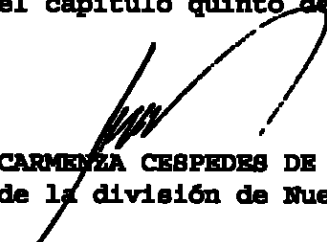
REFERENCIA	Radicación No.	5 80324
	Solicitud internacional	EP2004/000993
	Fecha inicio fase nacional	17/09/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	9479

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:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 14 OCT. 2005
adpal