



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-89471

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Derivados de ácido benzoilureidopiridil-
piperidin- y pirrolidin- carboxílico sustituido, método
para su producción y su uso.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/01 A61K31/444
A61P3/10

71. SOLICITANTE Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74. APODERADO Luis Patiño Leyva

22. BOGOTÁ, D. C., 6 de septiembre de 2005

(FORMA P-10)

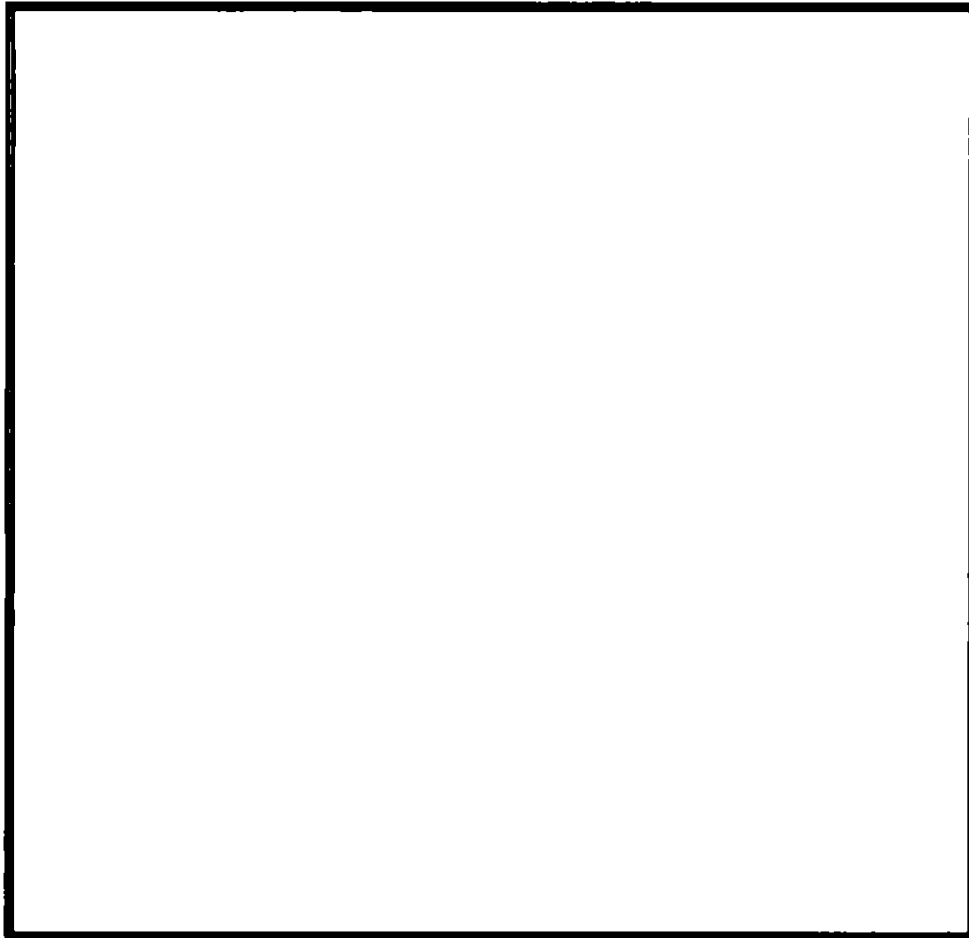
SS

27.05.05 146

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>
KADEREIT Dieter	Johann Strauss-Strasse 18a,	65779 Kelkheim, Alemania
DEFOSSA Elisabeth	Scheidgraben 10,	65510 Idstein, Alemania
HERLING Andreas	Am Walberstück 5,	65520 Bad Camberg, Alemania
KLABUNDE Thomas	Richard-Biringer-Weg 11,	65929 Frankfurt, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

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

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

4

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

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

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

domiciled in

D-65926 Frankfurt am Main
Germany

Company's
Domicile

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

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

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

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

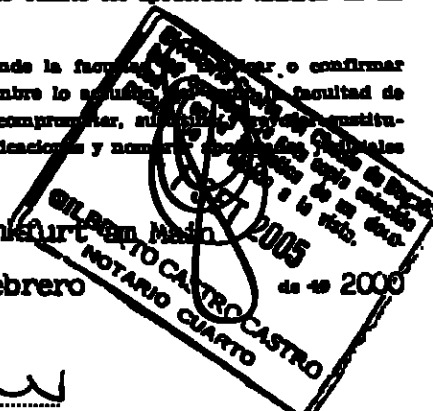
A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y 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 creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

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

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

(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



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 exami-
nado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de

de 19

It is officially certified
hereby that

Die umstehenden heute vor
mir anerkannten 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

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

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

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000


Notary Public
N o t a r

Kostenberechnung

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

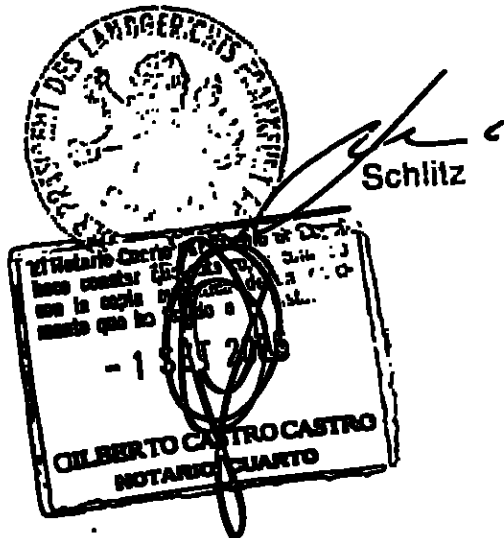
DM 20,--
DM 20,--
DM 6,40
DM 46,40
=====


N o t a r



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars J. Hans Christoph Beil
und die Echtheit des unterstehenden Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Insoweit wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Verhandlung der Angelegenheit
befähigt war.

Frankfurt am Main, den 11. 11. 1948
DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS
In Vertretung





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5983060 * Fax: 49-69-5982080

0739

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

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

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

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

Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00

7

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,

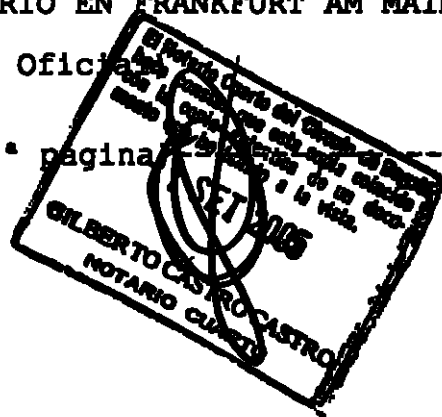
y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

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)

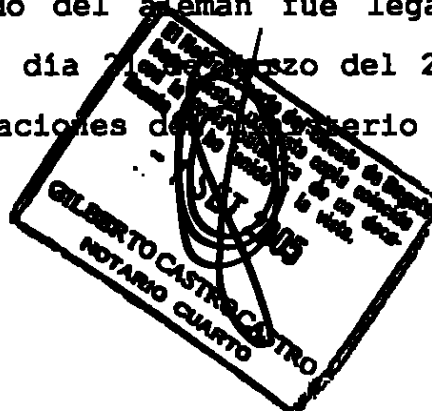
Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

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.



A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Adolf Watzke'.

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

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. 2.930.616 de Bogotá
T.P. No. 2698



DECLARACION DE IDENTIFICACION PERSONAL

2. IDENTIFICACION

24 FEB 2004

En Bogotá, D. C. _____

Ciudad _____

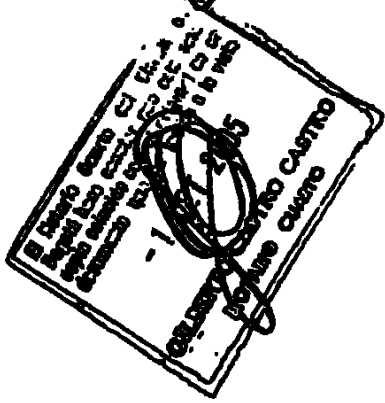
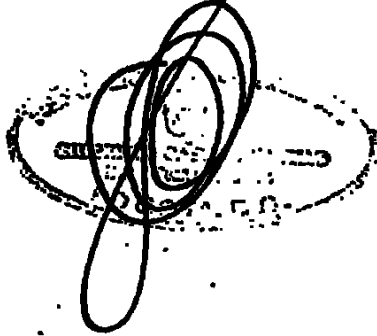
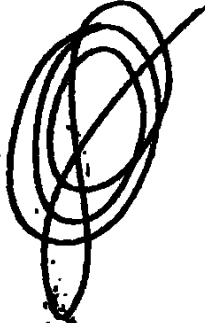
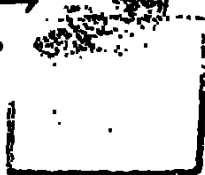
Compara GO GUSTAVO NOHHAUO RESTREPO

con 2878023

de BOGOTA TP 5903 CS

Que la (s) firma
deducida es (s)
la constancia (s)

Guillermo F. ...



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. September 2004 (16.09.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO/2004/078743, A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 401/04,
A61K 31/444

(DE) KLABUNDE, Thomas; Richard-Biringer-Weg 11,
65929 Frankfurt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/001735

(74) Anwalt: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH; Patent- und Lizenzabteilung, Industriepark
Höchst, Geb.K 801, 65926 Frankfurt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Februar 2004 (21.02.2004)

(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.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 09 929.8 7. März 2003 (07.03.2003) DE

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

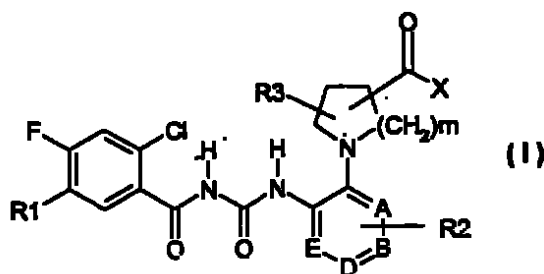
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, 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).

(72) Erfinder: SCHOENAFINGER, Karl; Holunderweg
8, 63755 Alzenau (DE). KADEREIT, Dieter; Johann
Strauss-Strasse 18a, 65779 Kelkheim (DE). DEFOSSA,
Ellenbeth; Scheidgraben 10, 65510 Idstein (DE). HER-
LING, Andreas; Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED BENZOYLUREIDOPYRIDYL-PIPERIDINE AND -PYRROLIDINE CARBOXYLIC ACID
DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE BENZOYLUREIDOPYRIDYL-PIPERIDIN- UND -PYRROLIDIN-CARBONSÄURE-
DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to substituted benzoylureidopyridyl-piperidine and -pyrrolidine carboxylic acid derivatives, to a method for the production thereof, and to their use. The invention concerns both compounds of formula (I), wherein the radicals have the cited meanings, as well as physiologically compatible salts of said compounds. These compounds are suited for use as, e.g. medicaments for preventing and treating Type 2 diabetes.

(57) Zusammenfassung: Substituierte Benzoylureidopyridyl-piperidin- und -pyrrolidin-carbonsäurederivate. Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung. 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 2004/078743 A1



Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

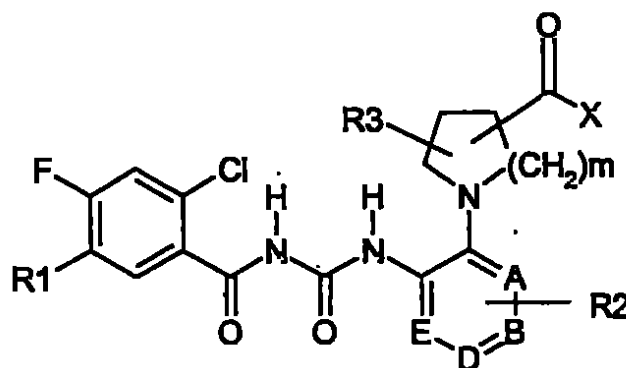
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**Substituierte Benzoylureidopyridyl-piperidin- und -pyrrolidin-carbonsäurederivate,
Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung**

Die Erfindung betrifft substituierte Benzoylureidopyridyl-piperidin- und -pyrrolidin-
5 carbonsäurederivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

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

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



I

worin bedeuten

- 20 R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl-COOH, (C₀-C₈)-Alkyl-COO(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl;
- R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₂-C₈)-Alkenyl, O-(C₂-C₈)-Alkynyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkynylreste ein oder
25 mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

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

5 A, B, D, E unabhängig voneinander CH oder N, wobei mindestens eine der Gruppen A, B, D und E die Bedeutung N hat;

m 0, 1, 2;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10

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

15 R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-COOH, (C₀-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

20 R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkynylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

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

25 A, B, D, E unabhängig voneinander CH oder N, wobei mindestens eine der Gruppen A, B, D und E die Bedeutung N hat;

m 1, 2;

30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R1 H, F;

5

R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl-COOH, (C₀-C₈)-Alkyl-COO(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl;

10 R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₂-C₈)-Alkenyl, O-(C₂-C₈)-Alkynyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkynylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

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

15

A N

B, D, E CH

20 m 1, 2;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R1 H, F;

30 R2 H, Cl, (C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, COO(C₁-C₈)-Alkyl, COOH,

R3 H, Phenyl;

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

A N;

5

B, D, E CH;

m 2;

10 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

Die Alkylreste in den Substituenten R₁, R₂, und R₃, können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

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

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit
25 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
30 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.

Gelegnete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin, oder Ethylendiamin.

5

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

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

5 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
10 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 in
15 geeigneter Weise 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
20 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
25 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
30 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.

- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 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
- 30 Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat,

gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersgierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) 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:

15 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),

25 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,

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

5

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.

10

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

15 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
20 Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490,
25 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.

30

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 5 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.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
15 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.

20

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
25 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.

30 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.

5

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

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

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

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

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-chinazolinylmethoxy)-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

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

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 Sulphonylhamstoff und Metformin, einem Sulphonylhamstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylhamstoff, Insulin und

Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)), Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramin), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; 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-
5 Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10),
1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder
Amphetamin.

10 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

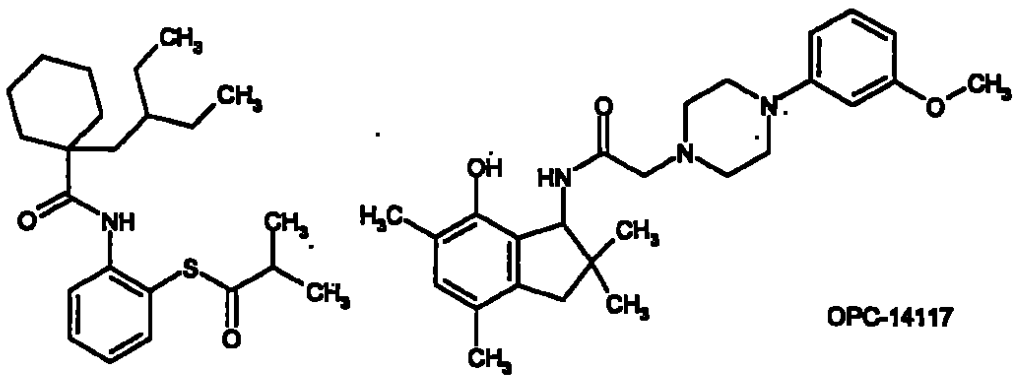
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

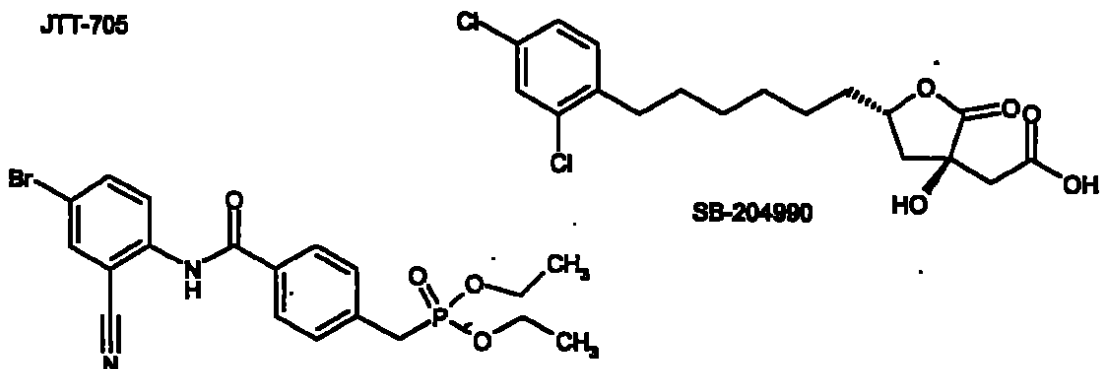
15 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®]
(Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia,
ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob
enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients
20 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.

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

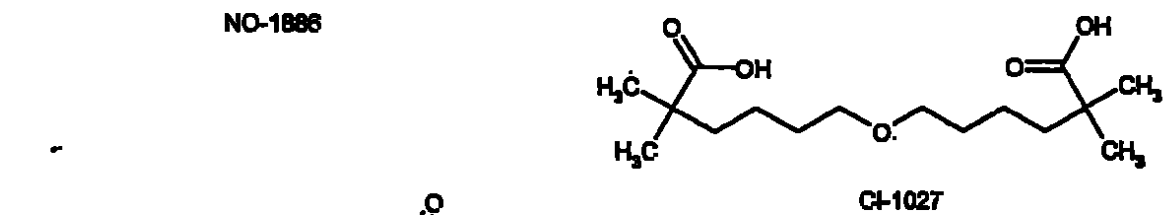
15



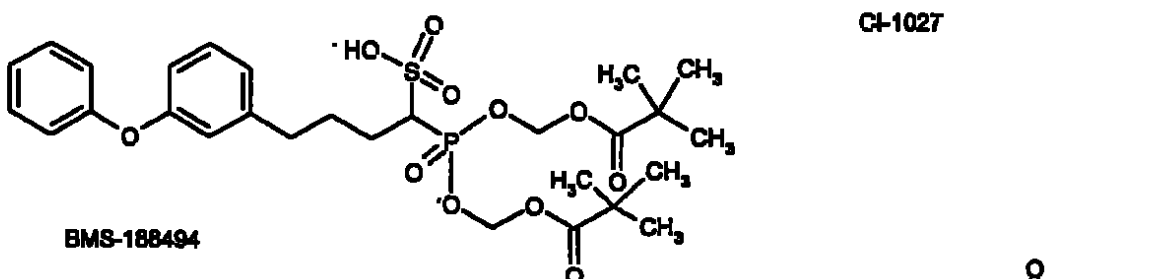
JTT-705



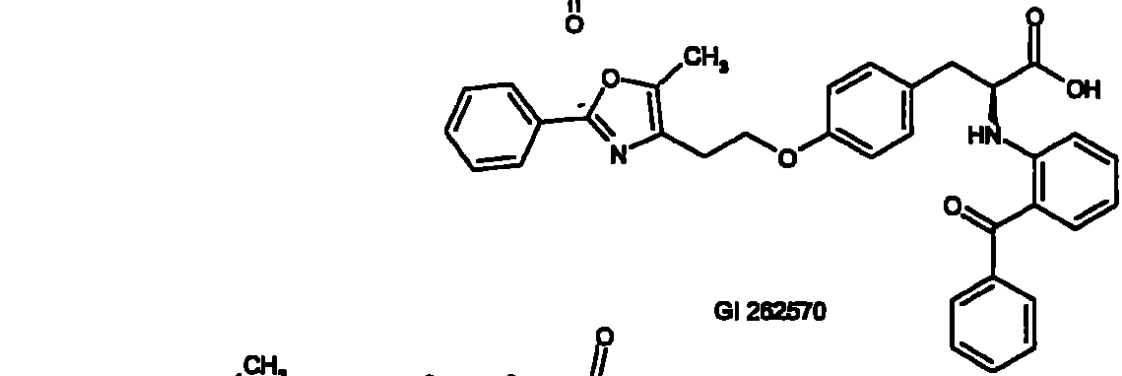
NO-1886



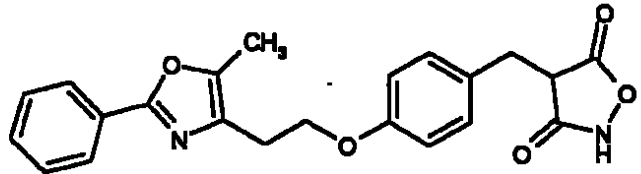
GI-1027



BMS-188494



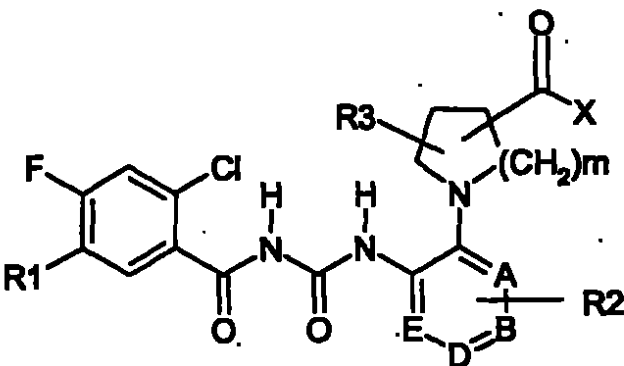
GI 262570



JTT-501



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



Bsp.	R1	R2	R3	A	B	D	E	-(C=O)-X	m	Fp.
1	H	H	H	N	CH	CH	CH	4-COOH	2	220,2
2	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-COOH	2	229,5
3	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-COOMe	2	195,9
4	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-CONH2	2	215,9
5	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-CONHCH2CH2OH	2	202,8
6	F	H	4-Ph	N	CH	CH	CH	4-COOH	2	250,9

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

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

einem Multiskan Ascent-Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde.

- Um die GPa Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, 5 Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen:
- Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β -Glyzerophosphat, pH 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen 10 auf eine Konzentration von 10 μ g Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 μ M mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 μ l dieser Lösung wurden 10 μ l 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL Glykogen, sowie 10 μ l einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 μ g Protein/ml) und 20 μ l Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der 15 Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 μ l Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen:
- 20 50 μ l einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Ascorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 μ l der Enzymmischung gegeben. Nach 60 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur Bestimmung der Hintergrundsabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben.
- 25 Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 μ M der Prüfsubstanz durchgeführt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a in vitro durch die Prüfsubstanz zu bestimmen.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	IC-50 (µM)
1	0,04
2	0,01
4	0,16
5	3,65

5

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.

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

Experimenteller Teil:

15 Beispiel 1:

a) 3'-Nitro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure

Die Mischung bestehend aus 634 mg 2-Chlor-3-nitro-pyridin, 620 mg Piperidin-carbonsäure, 820 mg Pottasche und 3 ml NMP wurde 2 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Erkaltenlassen wurden 30 ml Wasser zugefügt und das Rohprodukt mit 20 30 ml Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wurde im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 850 mg Fp.: Öl (roh)

Analog wurden hergestellt:

3'-Nitro-4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure (Fp.: Öl)

25 3'-Nitro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäuremethylester (FP.: Öl)

b) 3'-Amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure

Die Lösung von 850 mg 3'-Nitro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carbonsäure in 40 ml Essigester wurde mit 2,3 g Zinn-2-chlorid versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt, die wässrige Phase mit Natriumdihydrogenphosphat auf pH = 6 gestellt und das Produkt mit Essigester ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organische Phase über Natriumsulfat wurde im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 480 mg Fp. Harz

Analog wurden hergestellt:

3'-Amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carbonsäuremethylester (Fp.: Harz)

3'-Amino-4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carbonsäure (Fp.: 201,4°C)

c) 3'-[3-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-ureido]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carbonsäure

In die Lösung von 100 mg 3'-Amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carbonsäure in 5 ml Acetonitril wurde unter Umrühren die äquimolare Lösung von 2-Chlor-4-fluor-benzoylisocyanat in Acetonitril getropft. Die Mischung wurde 6 bei RT gerührt und der Niederschlag abgesaugt und im Vakuum bei RT getrocknet.

Ausbeute: 105 mg Fp.: 220,2°C

Beispiel 2:

3'-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carbonsäure

Beispiel 3:

3'-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carbonsäure-methylester

Beispiel 4:

3'-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carbonamid

Die Mischung bestehend aus 50 mg 3'-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carbonsäure, 0,5 ml DMF, 6,1 mg Ammoniumchlorid, 40 µl Hünigbase und 37,3 mg Totu wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit 5 ml Wasser verdünnt und die Mischung kurz verrührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 43 mg

Fp.: 215,9°C

10

Beispiel 5:

3'-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carbonsäure-(2-hydroxi-ethyl)-amid (A003105307)

wurde analog Beispiel 4 durch Ersatz von Ammoniumchlorid durch 2-Aminoethanol erhalten. Fp.: 202,8°C

15

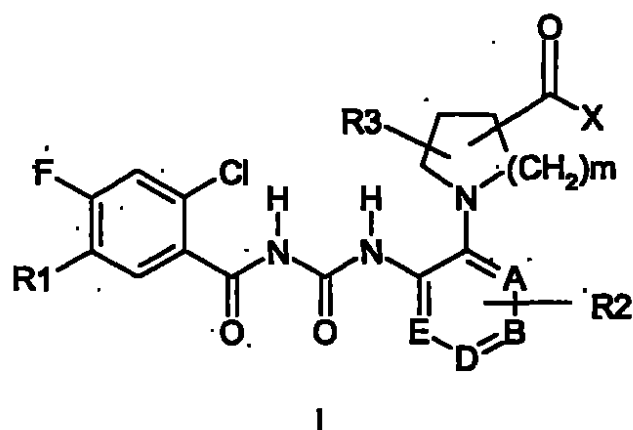
Beispiel 6:

3'-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-carbonsäure

20

Patentanprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

- 10 R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl-COOH, (C₀-C₈)-Alkyl-COO(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl;

- R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkynylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

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

- 20 A, B, D, E unabhängig voneinander CH oder N, wobei mindestens eine der Gruppen A, B, D und E die Bedeutung N hat;

- $m = 0, 1, 2;$

25 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

5 R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl-COOH, (C₀-C₈)-Alkyl-COO(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl;

10 R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₂-C₈)-Alkenyl, O-(C₂-C₈)-Alkynyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkynylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

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

15 A, B, D, E unabhängig voneinander CH oder N, wobei mindestens eine der Gruppen A, B, D und E die Bedeutung N hat;

m 1, 2;

20 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

25 R1 H, F;

R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, COO(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl-COOH, (C₀-C₈)-Alkyl-COO(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl;

30

R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl-Aryl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₂-C₈)-Alkenyl, O-(C₂-C₈)-Alkynyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkynylreste ein oder

mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

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

5 A N

B, D, E CH

m 1, 2;

10

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15 3, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

R1 H, F;

R2 H, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COOH,

20

R3 H, Phenyl;

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

25 A N;

B, D, E CH;

m 2;

30

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder 5 mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

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

Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren,
 10 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 inhibatoren,
 15 Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, 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
 20 (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),
 25 Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

30

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen.

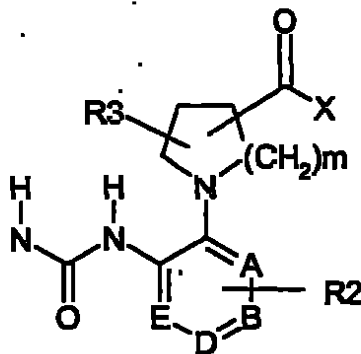
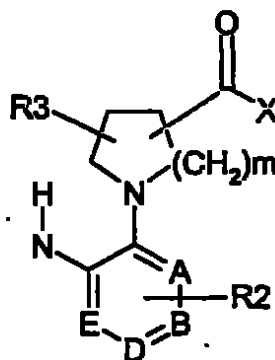
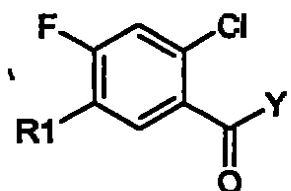
5

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

10 12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

13. Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass Hamstoffe der Formel 2 oder

15 Anilinderivate der Formel 3 mit Aroyl-isocyanaten oder mit reaktiven Säurederivaten, wie Säurechloriden oder Anhydriden, der Formel 4

234

worin R1 bis R3 und A, B, D und E die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt werden.

20

14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form

25 gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/001735

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/04 A61K31/444

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 03/084922 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 16 October 2003 (2003-10-16) siehe definitionen von R12/R13, und Beispiel 89	1-14
P,A	WO 2004/007437 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 22 January 2004 (2004-01-22) the whole document	1-14
A	WO 02/096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5 December 2002 (2002-12-05) siehe definitionen von R3-R6 und A	1-14
P,X	WO 2004/007455 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 22 January 2004 (2004-01-22) siehe Seite 5/6, Formula Ia	1-14
	—/—	

☒ 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 May 2004

Date of mailing of the international search report

11/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5616 Patentium 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/001735

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 December 2001 (2001-12-13) the whole document	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/001735

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03084922	A	16-10-2003	DE	10215907 A1	06-11-2003
			WO	03084922 A1	16-10-2003
			US	2004077716 A1	22-04-2004
WO 2004007437	A	22-01-2004	WO	2004007437 A1	22-01-2004
WO 02096864	A	05-12-2002	DE	10125567 A1	05-12-2002
			DE	10207369 A1	04-09-2003
			CA	2448023 A1	05-12-2002
			CZ	20033200 A3	18-02-2004
			EE	200300581 A	16-02-2004
			WO	02096864 A1	05-12-2002
			EP	1404650 A1	07-04-2004
			NZ	529697 A	19-12-2003
			US	2003176497 A1	18-09-2003
WO 2004007455	A	22-01-2004	DE	10231627 A1	05-02-2004
			WO	2004007455 A1	22-01-2004
WO 0194300	A	13-12-2001	DE	10116768 A1	10-10-2002
			AU	6231801 A	17-12-2001
			BR	0111457 A	24-06-2003
			CA	2411082 A1	05-12-2002
			CN	1434796 T	06-08-2003
			CZ	20024003 A3	12-03-2003
			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
			US	2002151586 A1	17-10-2002
			ZA	200209759 A	30-06-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCV/EP2004/001735

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D401/04 A61K31/444		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	WO 03/084922 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 16. Oktober 2003 (2003-10-16) siehe definitionen von R12/R13, und Beispiel 89	1-14
P,A	WO 2004/007437 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 22. Januar 2004 (2004-01-22) das ganze Dokument	1-14
A	WO 02/096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5. Dezember 2002 (2002-12-05) siehe definitionen von R3-R6 und A	1-14
P,X	WO 2004/007455 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 22. Januar 2004 (2004-01-22) siehe Seite 5/6, Formula Ia	1-14
-/-		
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benützung, 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 erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abgabedatum des internationalen Recherchenberichts
5. Mai 2004		11/05/2004
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 3518 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3018		Bevollmächtigter Beauftragter Scruton-Evans, I

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01/94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) das ganze Dokument _____	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abdruckzeichen

PCT/EP2004/001735

27

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03084922 A	16-10-2003	DE 10215907 A1	06-11-2003
		WO 03084922 A1	16-10-2003
		US 2004077716 A1	22-04-2004
WO 2004007437 A	22-01-2004	WO 2004007437 A1	22-01-2004
WO 02096864 A	05-12-2002	DE 10125567 A1	05-12-2002
		DE 10207369 A1	04-09-2003
		CA 2448023 A1	05-12-2002
		CZ 20033200 A3	18-02-2004
		EE 200300581 A	16-02-2004
		WO 02096864 A1	05-12-2002
		EP 1404650 A1	07-04-2004
		NZ 529697 A	19-12-2003
		US 2003176497 A1	18-09-2003
WO 2004007455 A	22-01-2004	DE 10231627 A1	05-02-2004
		WO 2004007455 A1	22-01-2004
WO 0194300 A	13-12-2001	DE 10116768 A1	10-10-2002
		AU 6231801 A	17-12-2001
		BR 0111457 A	24-06-2003
		CA 2411082 A1	05-12-2002
		CN 1434796 T	06-08-2003
		CZ 20024003 A3	12-03-2003
		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
		US 2002151586 A1	17-10-2002
		ZA 200209759 A	30-06-2003

- (12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)
- (19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI
- (43) Fecha de Publicación Internacional
16 Septiembre 2004 (16.09.2004)
PCT
- (10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/078743 A1
-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 401/04, A61K 31/444
- (21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2004/001735
- (22) Fecha de Presentación Internacional: 21 Febrero 2004 (21.02.2004)
- (25) Idioma de Presentación: Alemán
- (26) Idioma de Publicación: Alemán
- (30) Datos de Prioridad:
103 09 929.8 7 Marzo 2003 (07.03.2003) DE
- (71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE);
Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE)
- (72) Inventores: SCHOENAFINGER, Karl; Holunderweg 8, 63755 Alzenau (DE);
KADEREIT, Dieter; Johann Strauss-Strasse 18a, 65779 Kelkheim (DE).
DEFOSSA, Elisabeth; Scheidgraben 10, 65510 Idstein (DE). HERLING,
Andreas, Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg (DE). KLABUNDE,
Thomas; Richard-Biringer-Weg 11, 65929 Frankfurt (DE).
- (74) Apoderado: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH; Patentes y
Licencias, Industriepark Höchst, K 801, 65926 Frankfurt (DE)
- (81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de
protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de
protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), Europea (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)

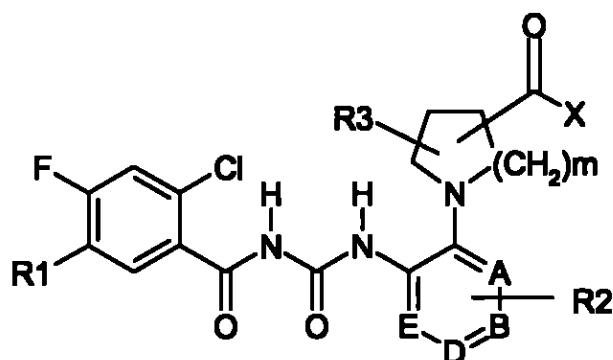
Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional

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

Como se imprimió

(54) Título: DERIVADOS DE ÁCIDO BENZOILUREIDOPIRIDIL-PIPERIDIN- Y PIRROLIDIN-CARBOXÍLICO SUSTITUIDO, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN Y SU USO.



(57) Extracto: La invención se refiere a derivados de ácido benzoil-ureidopiridilpiperidin- y -pirrolidin-carboxílico, a un método para su producción, y a su uso. La invención tiene que ver con ambos compuestos de fórmula (I), en los que los radicales tienen los significados citados, además de sales fisiológicamente compatibles de dichos compuestos. Estos compuestos son adecuados para usar como, por ejemplo, medicamentos para prevenir y tratar la diabetes Tipo 2.

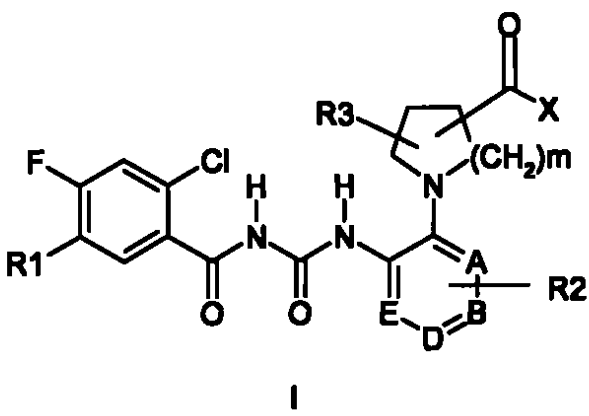
Derivados de ácido benzoilureidopiridil-piperidin- y pirrolidin-carboxílico sustituido, método para su producción y su uso.

5

La invención se refiere a derivados de ácido benzoilureidopiridilpiperidin- y pirrolidin-carboxílico sustituidos y a sus sales fisiológicamente toleradas y derivados fisiológicamente funcionales.

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

15 La invención se refiere a compuestos de fórmula I



donde

20

R1, R2 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-alquilo, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-alquilo, COO-(C₁-C₈)-alquilo, COOH, CO-(C₁-C₈)-alquilo, (C₀-C₈)-alquil-COOH, (C₀-C₈)-alquil-COO(C₁-C₈)-alquilo, SO₂-(C₁-C₈)-alquilo;

25

R3 es OH, (C₁-C₈)-alquilo, (C₀-C₈)-alquil-arilo, O-(C₁-C₈)-alquilo, O-(C₂-C₈)-alquenilo, O-(C₂-C₈)-alquinilo, donde los radicales alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo pueden estar mono- o polisustituidos por F, Cl o Br;

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

5 A, B, D y E son cada uno independientemente CH o N, y al menos uno de los grupos A, B, D y E tienen el significado de N;

m es 0, 1, 2;

y sus sales fisiológicamente toleradas.

10

Se da preferencia a los compuestos de fórmula I donde uno o más radicales se definen como sigue:

15 R1, R2 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-alquilo, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-alquilo, COO-(C₁-C₆)-alquilo, COOH, CO-(C₁-C₆)-alquilo, (C₀-C₆)-alquil-COOH, (C₀-C₆)-alquil-COO(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-(C₁-C₆)-alquilo;

20 R3 es OH, (C₁-C₆)-alquilo, (C₀-C₆)-alquil-arilo, O-(C₁-C₆)-alquilo, O-(C₂-C₆)-alquenilo, O-(C₂-C₆)-alquinilo, donde los radicales alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo pueden estar mono- o polisustituídos por F, Cl o Br;

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

25 A, B, D y E son cada uno independientemente CH o N, y al menos uno de los grupos A, B, D y E tienen el significado de N;

m es 1, 2;

30 y sus sales fisiológicamente toleradas.

Se da preferencia a los compuestos de fórmula I donde uno o más radicales se definen como sigue:

- R1 es H, F;
- R2 es cada uno independientemente H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-alquilo, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₈)-alquilo, COO-(C₁-C₈)-alquilo, COOH, CO-(C₁-C₈)-alquilo, (C₀-C₈)-alquil-COOH, (C₀-C₈)-alquil-COO(C₁-C₈)-alquilo, SO₂-(C₁-C₈)-alquilo;
- R3 es OH, (C₁-C₈)-alquilo, (C₀-C₈)-alquil-arilo, O-(C₁-C₈)-alquilo, O-(C₂-C₈)-alquenilo, O-(C₂-C₈)-alquinilo, donde los radicales alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo pueden estar mono- o polisustituídos por F, Cl o Br;
- X es OH, O(C₁-C₈)-alquilo, NH₂, NH(C₁-C₈)-alquilo, N((C₁-C₈)-alquilo)₂;
- A es N
- B, D, E son CH
- m es 1, 2;
- y sus sales fisiológicamente toleradas.

Se da una preferencia muy particular a los compuestos de fórmula I donde uno o más radicales se definen como sigue:

- R1 es H, F;
- R2 es H, Cl, (C₁-C₈)-alquilo, CF₃, COO(C₁-C₈)-alquilo, COOH,
- R3 es H, fenilo;
- X es OH, O(C₁-C₈)-alquilo, NH₂, NH(C₁-C₈)-alquilo, N((C₁-C₈)-alquilo)₂;
- A es N

B, D, E son CH

m es 2;

5 y sus sales fisiológicamente toleradas.

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

10

Los radicales alquilo en los sustituyentes R1, R2 y R3 pueden ser o bien de cadena lineal o ramificada.

15

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

20

Como consecuencia de su mayor solubilidad en agua comparado a la de los compuestos de partida o básicos, las sales farmacéuticamente toleradas son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente tolerado. Sales ácidas de adición adecuadas de los compuestos de la invención, farmacéuticamente toleradas, son las sales de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, 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 (tales como sales de sodio y de potasio), las sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y de calcio), trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.

30

Las sales que tienen un anión farmacéuticamente inaceptable, por ejemplo trifluoroacetato, pertenecen igualmente al alcance 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.

5

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.

10

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, 57-61. Dichos profármacos se pueden metabolizar in vivo a un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser, ellos mismos, activos o no.

15

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 alcance de la invención y son un aspecto adicional de la invención.

20

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.

25

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

30

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

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. 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 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. Los revestimientos adecuados resistentes al jugo gástrico incluyen ftalato-acetato de celulosa, poli(ftalato-acetato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Compuestos farmacéuticos adecuados para la 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 el principio activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más principios adicionales) se ponen en contacto. 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 fabricarse comprimiendo o moldeando polvos o gránulos del compuesto, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Las pastillas comprimidas pueden prepararse por prensadura 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 prepararse moldeando el compuesto pulverulento, humedecido con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden, preferiblemente, preparados acuosos estériles de un compuesto de

fórmula I que son, preferiblemente, isotónicas 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, de 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 son 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).

Ingredientes activos útiles adicionales para productos de combinación 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 combinación de ingredientes activos se puede administrar, o bien por administración 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, Rockville 2001.

- 10 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 hipoglicémicos eficaces por vía oral.
- 15 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 los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, sensibilizadores
- 20 de insulina, inhibidores de enzimas hepáticas que están implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glicogenolisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que alteran el metabolismo de los lípidos tales como los ingredientes activos antihiperlipidémicos y los ingredientes activos antilipidémicos, compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas de PPAR y de PXR e
- 25 ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio de las células beta dependiente del ATP.

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

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

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

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

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

- 25 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de ácidos biliares (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 se administran en combinación con un inhibidor CETP, por ejemplo JTT-705.
- 30

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

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

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

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

10

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

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

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

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

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con una biguanida, por ejemplo, metformina.

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

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una tiazolidinodiona, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos en el documento WO 97/41097 de 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 se administran en combinación con un inhibidor de la α -glucosidasa, por ejemplo, miglitol o acarbosa.

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

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran 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.

20 En una realización adicional, los compuestos de la fórmula I se administran 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 naftalen-1-sulfónico (CGP 71683A)), agonistas de MC4 (por ejemplo [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxo-etil]amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico; (WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por ejemplo hidrocloreto de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea; (SB-334867-A)), agonistas de H3 (sal de ácido oxálico de 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-triazafluoren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por ejemplo urocortina), agonistas de urocortina, agonistas de $\beta 3$ (por ejemplo, hidrocioruro de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-
5 -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)tiazol-2-ilcarbamol]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (WO 99/15525)), inhibidores de la reabsorción de serotonina (por ejemplo dexfenfluramina), compuestos mixtos serotoninérgicos y
10 noradrenérgicos (por ejemplo WO 00/71549), agonistas de 5HT, por ejemplo sal de ácido oxálico de 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento (por ejemplo, la hormona del crecimiento humano), compuestos que liberan la hormona del crecimiento (terc-butil-éster del ácido (6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoi)-
15 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo, EP 0 462 884), moduladores 2 o 3 de la proteína desacoplante, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. "Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity". Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881),
20 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 .

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

En una realización, el otro ingrediente activo es dexanfetamina o anfetamina.

30

En una realización, el otro ingrediente activo es fenfluramina o dexfenfluramina.

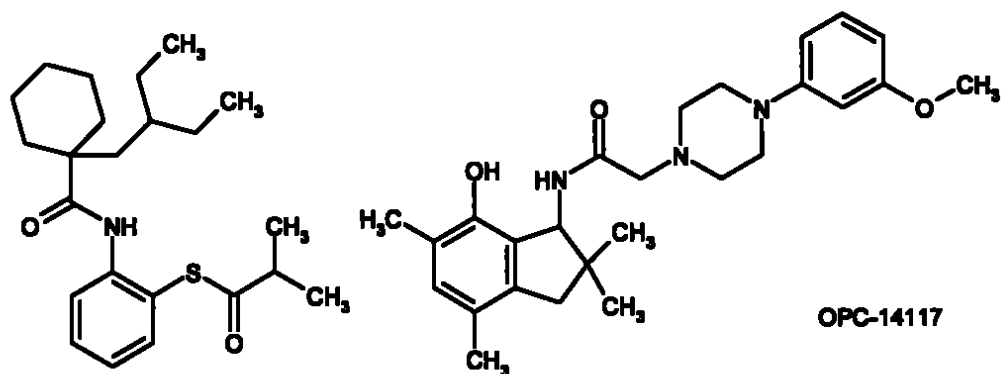
En otra realización, el otro ingrediente activo es sibutramina.

En otra realización, el otro ingrediente activo es orlistat.

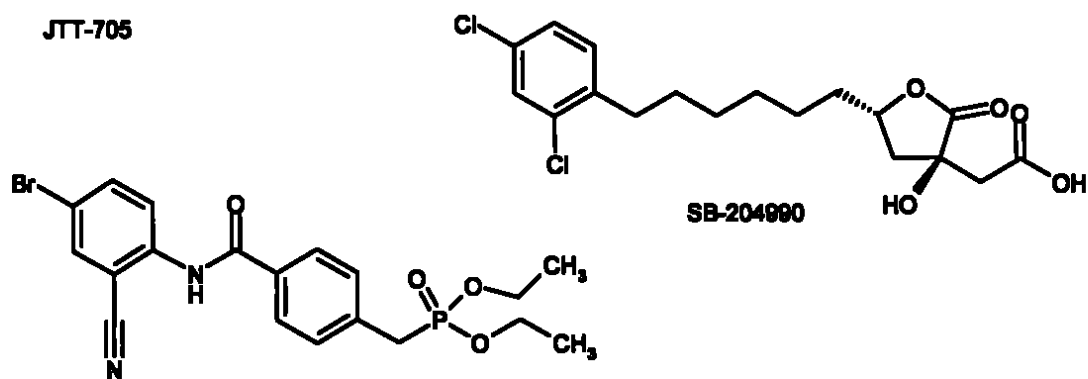
En una realización, el otro ingrediente activo es mazindol o fentermina.

- 5 En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran 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
- 10 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® puede ser administrado, también, en forma de artículos alimenticios, por ejemplo en productos de panadería o barras
- 15 de muesli.

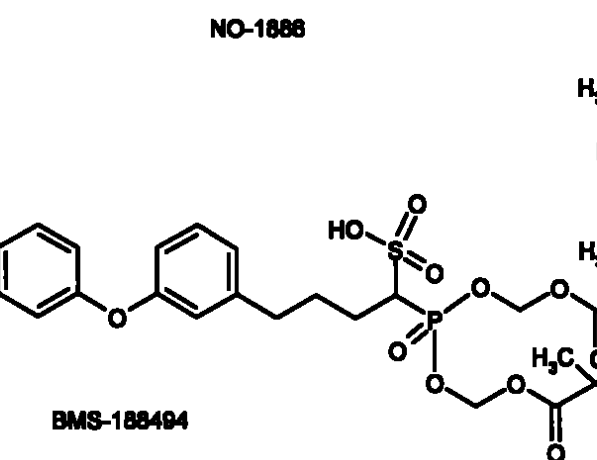
- Se observará que se considera que están dentro del alcance de protección de la presente invención cualquier combinación adecuada de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos antes mencionados, y opcionalmente
- 20 con una o más sustancias adicionales farmacológicamente activas.



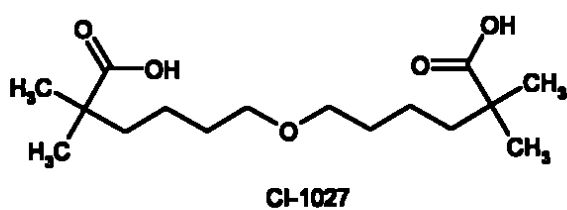
JTT-705



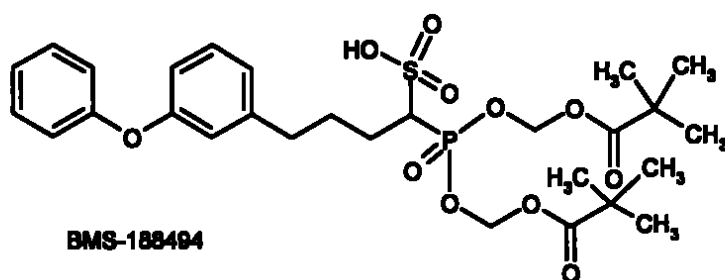
NO-1888



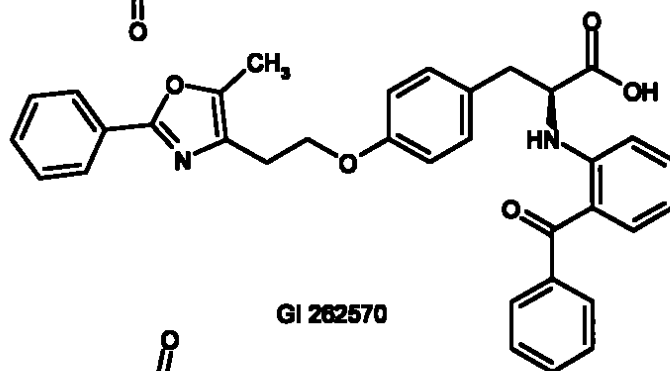
CI-1027



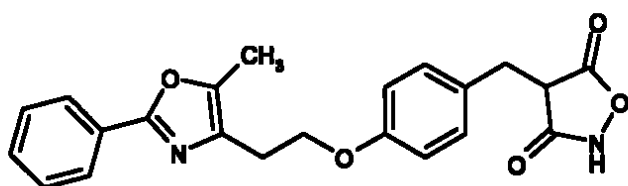
BMS-188494



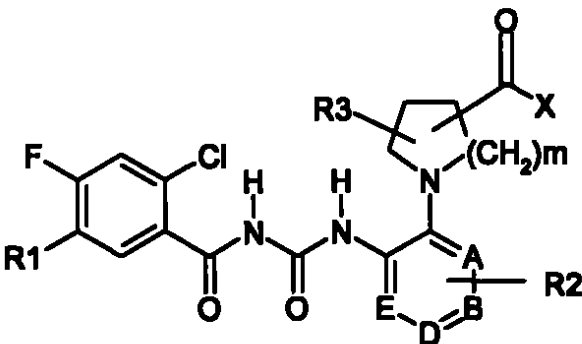
GI 262570



JTT-501



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



5

Ej.	R1	R2	R3	A	B	D	E	-(C=O)-X	m	t.f.
1	H	H	H	N	CH	CH	CH	4-COOH	2	220,2
2	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-COOH	2	229,5
3	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-COOMe	2	195,9
4	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-CONH2	2	215,9
5	F	H	H	N	CH	CH	CH	4-CONHCH2CH2OH	2	202,8
6	F	H	4-Ph	N	CH	CH	CH	4-COOH	2	250,9

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

10

Prueba de actividad de la glicógeno-fosforilasa a

El efecto de compuestos sobre la actividad de la forma activa de glicogeno-fosforilasa (GP_a) se midió en 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 la 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).

15

20

Para medir la actividad de la enzima GP_a 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, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Julio; 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), disuelto en solución tampón E (25 mM de β-glicerofosfato, pH 7,0, 1 mM de EDTA y 1 mM de ditioneitol) se diluyó hasta una concentración de 10 µg 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 MgCl₂·6H₂O) 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 µM con solución tampón T. A 10 µl de esta solución se añadieron 10 µl de 37,5 mM de glucosa disueltos en solución tampón T y 5 mg/ml de glicógeno, y también 10 µl de una solución de glicógeno-fosforilasa a humana (10 µg de proteína/ml) y 20 µl 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 µl 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 1 de Septiembre de 1995;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 zinc, 3,6% de ácido ascórbico, 0,9% de SDS, se añaden a 50 µl de la mezcla de enzima. Tras incubar a 45°C durante 60 minutos, la absorción se midió a 820 nm. Para determinar la absorción de fondo, la solución de retención se añadió 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.

Tabla 2: Actividad biológica

Ej.	IC-50 (µM)
1	0,04
2	0,01

4	0,16
5	3,65

De la tabla puede verse que los compuestos de la fórmula I inhiben la actividad de glicógeno fosforilasa a y son, por tanto, muy adecuados para disminuir el nivel de
5 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.

10

Sección experimental:

Ejemplo 1:

a) **Acido 3'-Nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico**
15 La mezcla que consiste en 634 mg de 2-cloro-3-nitropiridina, 620 mg de ácido piperidin-carboxílico, 820 mg de potasa y 3 ml de NMP, se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de dejar enfriar, se añadieron 30 ml de agua y el producto en bruto se extrajo con 30 ml de acetato de etilo. Después de secar la fase orgánica con sulfato sódico, se concentró a presión reducida.

20 Rendimiento: 850 mg P.f.: aceite (en bruto)
De una manera similar, se prepararon los siguientes:
Acido 3'-Nitro-4-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (p.f.:
aceite)
3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxilato de metilo (p.f.: aceite)

25

b) **Acido 3'-Amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico**
La solución de 850 mg de ácido 3-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico en 40 ml de acetato de etilo se mezcló con 2,3 g de cloruro de estaño(II) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se
30 extrajo después con 50 ml de agua, la fase acuosa se ajustó a pH = 6 usando dihidrogenofosfato sódico, y el producto se extrajo con acetato de etilo. Después de secar la fase orgánica con sulfato sódico, se concentró a presión reducida.

Rendimiento: 480 mg. P.f. : Resina

De una manera similar, se prepararon los siguientes:

3'-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxilato de metilo (p.f.: resina)

5 Acido 3'-amino-4-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (p.f.: 201,4°C)

c) Acido 3'-[3-(2-Cloro-4-fluorobenzoil)ureido]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico

10 La disolución equimolar de 2-cloro-4-fluorobenzoil-isocianato en acetonitrilo se añadió en gotas con agitación a la disolución de 100 mg de ácido 3'-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-(1,2'')bipiridinil-4-carboxílico en 5 ml de acetonitrilo. La mezcla se agitó a TA durante 6 y el precipitado se filtró con succión y se secó a TA a presión reducida.

15 Rendimiento: 105 mg p.f.: 220,2°C

Ejemplo 2:

Acido 3'-[3-(2-Cloro-4,5-difluorobenzoil)ureido]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico

20 Ejemplo 3:

3'-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)ureido]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxilato de metilo

Ejemplo 4:

25 3'-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)ureido]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxamida

30 La mezcla que consistía en 50 mg de ácido 3'-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)ureido]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico, 0,5 ml de DMF, 6,1 mg de cloruro amónico, 40 µl de base de Hünig y 37,3 mg de Totu, se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se diluyó con 5 ml de agua y la mezcla se agitó brevemente. El precipitado se filtró con succión y se secó a presión reducida.

Rendimiento: 43 mg P .f.: 215,9°C

Ejemplo 5:

N-(2-hidroxietil)-3'-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzol)ureido]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-carboxamida (A003105307)

Se preparó de una manera similar al ejemplo 4, sustituyendo el cloruro amónico con 2-aminoetanol. P.f.: 202,8°C.

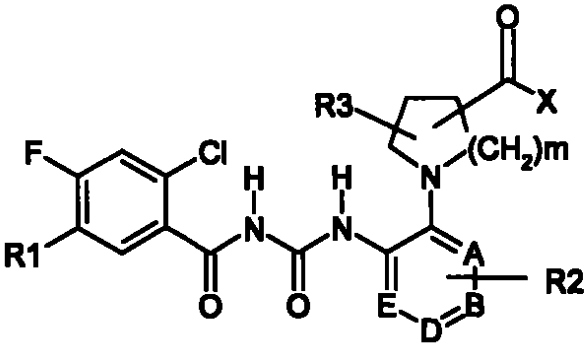
Ejemplo 6:

Acido 3'-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzol)ureido]-4-fenil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-carboxílico

REIVINDICACIONES

1. **Compuestos de fórmula I**

5



donde

10 R1, R2 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, (C1-C8)-alquilo, CF3, OCF3, NO2, CN, O-(C1-C8)-alquilo, COO-(C1-C8)-alquilo, COOH, CO-(C1-C8)-alquilo, (C0-C8)-alquil-COOH, (C0-C8)-alquil-COO(C1-C8)-alquilo, SO2-(C1-C8)-alquilo;

15 R3 e s OH, (C1-C8)-alquilo, (C0-C8)-alquil-arilo, O-(C1-C8)-alquilo, O-(C2-C8)-alquenilo, O-(C2-C8)-alquinilo, donde los radicales alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo pueden estar mono- o polisustituidos por F, Cl o Br;

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

 A, B, D y E son cada uno independientemente CH o N, y al menos uno de los grupos A, B, D y E tienen el significado de N;

 m es 0, 1, 2;

25

y sus sales fisiológicamente toleradas.

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

5 R1, R2 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-alquilo, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-alquilo, COO-(C₁-C₈)-alquilo, COOH, CO-(C₁-C₈)-alquilo, (C₀-C₈)-alquil-COOH, (C₀-C₈)-alquil-COO(C₁-C₈)-alquilo, SO₂-(C₁-C₈)-alquilo;

10 R3 es OH, (C₁-C₈)-alquilo, (C₀-C₈)-alquil-arilo, O-(C₁-C₈)-alquilo, O-(C₂-C₈)-alquenilo, O-(C₂-C₈)-alquinilo, donde los radicales alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo pueden estar mono- o polisustituidos por F, Cl o Br,

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

15 A, B, D y E son cada uno independientemente CH o N, y al menos uno de los grupos A, B, D y E tienen el significado de N;

m es 1, 2;

y sus sales fisiológicamente toleradas.

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

25 R1 es H, F;

R2 es cada uno independientemente H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-alquilo, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₈)-alquilo, COO-(C₁-C₈)-alquilo, COOH, CO-(C₁-C₈)-alquilo, (C₀-C₈)-alquil-COOH, (C₀-C₈)-alquil-COO(C₁-C₈)-alquilo, SO₂-(C₁-C₈)-alquilo;

30 R3 es OH, (C₁-C₈)-alquilo, (C₀-C₈)-alquil-arilo, O-(C₁-C₈)-alquilo, O-(C₂-C₈)-alquenilo, O-(C₂-C₈)-alquinilo, donde los radicales alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo pueden estar mono- o polisustituidos por F, Cl o Br;

- X

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

es N
- 5

B, D, E

son CH
- m

es 1, 2;
- y sus sales fisiológicamente toleradas.
- 10

4. Los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en los que
- 15

R1

es H, F;
- R2

es H, Cl, (C₁-C₆)-alquilo, CF₃, COO(C₁-C₆)-alquilo, COOH,
- R3

es H, fenilo;
- 20

X

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

es N
- 25

B, D, E

son CH
- m

es 2;
- y sus sales fisiológicamente toleradas.
- 30

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

6.- Un producto farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 y al menos un ingrediente activo adicional.

5 7.- Un producto farmacéutico según la reivindicación 6, que comprende, como ingrediente activo adicional, uno o más antidiabéticos, ingredientes activos hipoglicémicos, inhibidores de la HMG-CoA 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
10 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 la escualeno sintetasa, antagonistas de lipoproteína(a), inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidinodionas, inhibidores de
15 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 α 3, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK,
20 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, moduladores 2 ó 3 de la proteína desacoplante, agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, Doprexina), inhibidores de
25 lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR- α o anfetaminas.

8. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 para producir un medicamento para la reducción del azúcar en sangre.

30

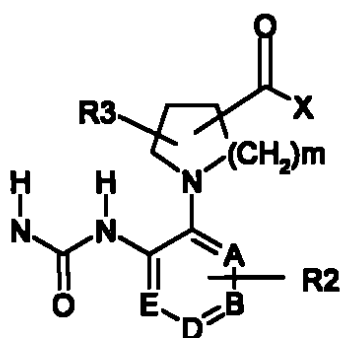
9.- El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 para producir un medicamento para tratar la diabetes de tipo II.

10.- El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 para producir un medicamento para tratar trastornos del metabolismo de lípidos y del metabolismo de hidratos de carbono.

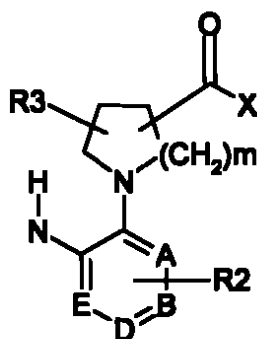
11.- El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 para producir un medicamento para tratar síntomas arterioescleróticos.

12. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 para producir un medicamento para tratar la resistencia a la insulina.

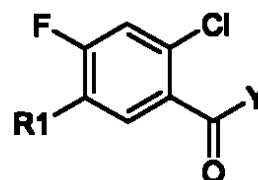
13. La preparación de los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1a 4, que comprende hacer reaccionar ureas de la fórmula 2 o derivados de anilina de la fórmula 3 con aroil-isocianatos o con derivados de ácido reactivos, tal como cloruro de ácido o anhídridos, de la fórmula 4



2



3



4

donde R1 a R3 y A, B, D y E son cada uno como se define en la reivindicación 1.

14. Un procedimiento para preparar un producto farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende mezclar el ingrediente activo con un vehículo farmacéuticamente adecuado y transformar esta mezcla en una forma adecuada para la administración.

RESUMEN

La invención se refiere a derivados de ácido benzoilureidopiridilpiperidin- y -pirrolidin-carboxílico, a un método para su producción, y a su uso. La invención tiene que ver con ambos compuestos de fórmula (I), en los que los radicales tienen los significados citados, además de sales fisiológicamente compatibles de dichos compuestos. Estos compuestos son adecuados para usar como, por ejemplo, medicamentos para prevenir y tratar 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 1 7 3 5

Internationales Aktenzeichen

(21.02.04)

21 FEB 2004

Internationales Anmeldedatum

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

2003/0021

(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Substituierte Benzoylureidopyridyl-piperidin- und -pyrrolidin-carbonsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brünigstraße 50
65929 Frankfurt

Telefonnr.:

(069) 305-12104

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

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

SCHOENAFINGER, Karl
Holunderweg 8
63755 Alzenau
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten



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

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

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

☐ Anwalt

☐ gemeinsamer Vertreter

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

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

Telefonnr.:

(069) 305-12104

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:



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

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.)

KADEREIT, Dieter
Johann Strauß-Straße 18a
65779 Kelkheim
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

DEFOSSA, Elisabeth
Scheidgraben 10
65510 Idstein
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

HERLING, Andreas
Am Walberstück 5
65520 Bad Camberg
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

KLABUNDE, Thomas
Richard-Biringer-Weg 11
65929 Frankfurt
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

(Obenstehende 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	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		ationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Item(1) 7. März 2003 (07.03.2003)	10309929.8	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 Recherchezuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

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

Datum (Tag/Monat/Jahr):

Aktenzeichen:

Staat(oder regionales Amt):

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

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

Anzahl der
Erklärungen

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

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)	Anzahl
(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:		
Antrag (inklusive Erklärungsblätter):	1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung	:
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil):	2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht	:
Ansprüche:	3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:
Zusammenfassung:	4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):	:
Zeichnungen:	5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	:
Teillanzahl:	6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:	:
Sequenzprotokoll	7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:	:
Diesbezügliche Tabellen	8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	:
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))	9. ☐ Sequenzprotokolle in computerlesbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger)	:
Gesamtanzahl:	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
(b) ☐ ausschließlich in computerlesbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind)	:
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen	10. ☐ Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger)	:
(c) ☐ auch in computerlesbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	(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)	:
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)	:
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden	11. ☐ Sonstige (einzeln auflisten):	:
☐ Sequenzprotokolle:		
☐ diesbezügliche Tabellen:		
(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)		
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr):	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:	deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH

Dr. Wein

Dr. Rupp

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	21 FEB 2004 (21.02.04)
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen ☐ eingegangen: KEINE ☐ nicht eingegangen:
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

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

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

**NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT**

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 11 May 2004 (11.05.2004)	Aventis Pharma Deutschland GmbH Patent- u. Lizenzabteilung K 801 Vorg.		
Applicant's or agent's file reference 2003/0021	Eing.: 19. Mai 2004		IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2004/001735	☐ W.V. ☒ ablegen ☐ Vert. w. V. d. Landesg.	International filing date (day/month/year) 21 February 2004 (21.02.2004)	
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 07 March 2003 (07.03.2003)		
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH			

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
07 Marc 2003 (07.03.2003)	103 09 929.8	DE	23 Marc 2004 (23.03.2004)

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

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

Frédéric SONTAG (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8391

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05009471 00000000 Folios: 60
Fecha (VPS): 2005-09-05 16:18:57
Tramite : 001 PCI-PATEN: 379 FASE NUL2 411 PRESENTAC
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 67,655
FECHA : SEPTIEMBRE 5 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	43459370	05/09/2005	886,000.00

***** 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

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PEGOS

Ref.: 57383

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()
-----------------	-----	-------------------	-----	-----

DISEÑO INDUSTRIAL	()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()	
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()	
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()	
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()	

COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()
-----------------	-----	-------------------	-----	-----

ESQUEMA DE TRAZADO	()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()	
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()	
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()	
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()	

COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()
-----------------	-----	-------------------	-----	-----

Firma Responsable: 

Fecha:

6362

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

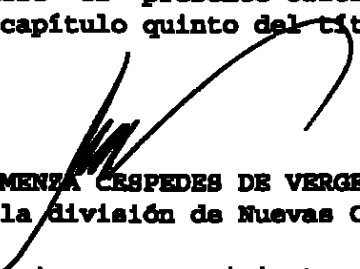
REFERENCIA	Radicación No.	5 89471
	Solicitud internacional	EP2004/001735
	Fecha inicio fase nacional	07/10/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11081

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 Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CRSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 25 NOV. 2005
adpa1

64 63 1/2

57383

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

RECEPCION : 05/03/04/1/ 00000000
FECHA (IMP): 2005-12-27 16:41:44
TRANSACCION : 011 (C) PRESENTACION DE PATENTE
DESCRIPCION: 0000 DIVISION DE N. C. Y C. D. C. I. C.

Re: Expediente No. 05 089471 ✓

Solicitud de patente PCT fase nacional

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/001735

Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

Yo, LUIS PATIÑO LEYVA, vecino de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, obrando como apoderado sustituto en este negocio, me permito informar a usted que doy respuesta al Oficio No. 11081 notificado por estado el 25 de noviembre de 2005, en los siguientes términos:

1. Acompaño el reporte del Examen Preliminar Internacional y la traducción al castellano de sus anexos.
2. Igualmente, adjunto el documento en que consta la cesión del derecho a la patente de los inventores al solicitante, debidamente traducido y legalizado.

En vista de lo anterior, solicito se sirva continuar con el trámite de esta solicitud.

Señor Superintendente,

LUIS PATIÑO LEYVA

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P. No. 2698

mm.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die Internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet

REC'D 31 JAN 2005

WIPO

PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 2003/0021	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEAA16	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/001735	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21.02.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 07.03.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D401D4		
Anmelder AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		
1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 38 übermittelt wird. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts. 3. Außerdem legen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen a. ☐ (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt Blätter; dabei handelt es sich um ☐ Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 807 der Verwaltungsvorschriften). ☐ Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht. b. ☐ (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der elektronischen Datenträger(e) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerisierter Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).		
4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheides ☐ Feld Nr. II Priorität ☐ Feld Nr. III Keine Erteilung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung ☒ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 24.09.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 28.01.2005	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80289 München Tel. +49 89 2399 - 0 Fax 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4485	Bevollmächtigter Beauftragter Scruton-Evans, I Tel. +49 89 2399-8272 	

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Sprache beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - ☐ Internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ Internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der Bestandteile* der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt):

Beschreibung, Seiten

1-20 In der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-14 In der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (genaue Angaben):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (genaue Angaben):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (genaue Angaben):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (genaue Angaben):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001735

66

67

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
Neuheit (N) Ja: Ansprüche 1-14
Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (IS) Ja: Ansprüche 1-14
Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ja: Ansprüche 1-14
Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: WO 02/096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5. Dezember 2002 (2002-12-05)
- D2: WO 01/94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Dezember 2001 (2001-12-13)

Die Verbindungen der Formel I der vorliegenden Anmeldung unterscheiden sich von den bekannten Verbindungen aus D1 und D2 durch die Tatsache daß mindestens eine der Gruppen A, B, D und E die Bedeutung N hat, und das N-enthaltende Heterocycloalkyl Gruppe.

Der Gegenstand des Anspruchs 1 ist somit neu (Artikel 33 (2) PCT).

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Mellitus möglich ist.

Die Verbindungen aus D1 und D2 besitzen die gleichen pharmakologischen Wirkungen. Der Fachmann, der die Aufgabe, weitere wirksame Verbindungen bereitzustellen zu lösen hat, wäre nicht ohne erfinderische Leistung zu Verbindungen der vorliegenden Anmeldung gekommen, weil die strukturellen Unterschiede zu groß sind. Der Gegenstand des Anspruchs 1 ist somit erfinderisch (Artikel 33(3) PCT).

Die Ansprüche 2-14 sind vom Anspruch 1 abhängig und erfüllen damit ebenfalls die Erfordernisse des PCT in Bezug auf Neuheit und erfinderische Tätigkeit.

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

69

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT
(BEIBLATT)**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/001735

Bestimmte veröffentlichte Unterlagen

Anmelde Nr. Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
WO-A-03084922	16.10.2003	28.03.2003	11.04.2002
WO-A-2004/007455	22.01.2004	03.07.2003	12.07.2002
			17.02.2003
			06.05.2003
WO-A-2004/007437	22.01.2004	30.06.2003	11.07.2002

TRATADO DE COOPERACION EN PATENTES

PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE LA PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación en Patentes)

Referencia del solicitante o representante: DEAV2003/0021

PROCEDIMIENTO ADICIONAL: Ver Formulario PCT/IPA/416

No. de referencia internacional: PCT/EP2004/001735

Fecha de solicitud internacional: 21.02.2004

Fecha de prioridad: 07.03.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o Clasificación
Nacional e IPK:

C07C29/00, C07D263/32

Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. La autoridad encargada del examen internacional provisional elaboró el reporte del examen internacional provisional y lo envió al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este REPORTE comprende en total 5 hojas incluyendo esta hoja de cubierta
3. Además se adjuntan a este reporte ANEXOS; estos comprenden
 - a. (enviadas al solicitante y a la Oficina Internacional)
en total hojas; se trata de
 - hojas con descripción, reivindicaciones y/o dibujos que fueron modificados y son fundamento de este reporte y/u hojas con correcciones efectuadas por esta Autoridad (ver Norma 70.16 y Sección 607 de las Pautas Administrativas).
 - hojas que reemplazan hojas anteriores, pero que en opinión de la Autoridad y por las razones indicadas en el Punto 4 Casilla 1 y en el Campo Adicional contienen un cambio que va más allá del contenido revelado de la solicitud internacional en la versión entregada originalmente

- b. ☐ (enviadas únicamente a la Oficina Internacional) en total (por favor indicar tipo y número del/de los soporte/s electrónicos) que contiene/n un protocolo de secuencia y/o las respectivas tablas, en forma legible únicamente por computadora, e indicar correctamente en el Campo Adicional el listado de secuencia (ver Sección 802 de las Pautas Administrativas).
4. Este reporte contiene informaciones respecto a los siguientes puntos:
- I ☒ Base del reporte
 - II ☐ Prioridad
 - III ☐ Ninguna elaboración de un reporte sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial
 - IV ☐ Falta de unidad de la invención
 - V ☒ Verificación fundamentada conforme el artículo 35(2) respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y explicaciones para apoyar dicha verificación
 - VI ☒ Determinados documentos citados
 - VII ☐ Determinadas deficiencias de la solicitud internacional
 - VIII ☐ Determinadas observaciones a la solicitud internacional

Fecha de entrega de la solicitud:

24.09.2004

Fecha de elaboración de este reporte:

28.01.2005

Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen internacional de provisional:

Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich

Funcionario autorizado:

Scruton-Evans, I

**REPORTE DEL EXAMEN INTERNACIONAL PRELIMINAR
SOBRE LA PATENTABILIDAD**

No. de referencia internacional PCT/EP2004/001735

I. Base del reporte

1. Respecto al idioma, en tanto no se indique otra cosa distinta, este reporte se basa en la solicitud internacional en el idioma en que ella fue presentada

_ El reporte se basa en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____ que es el idioma de la traducción que fue presentada para el siguiente objetivo:

- _ búsqueda internacional (Normas 12.3 y 23.1b)
_ publicación de la solicitud internacional (Norma 12.4)
_ examen preliminar internacional (Normas 55.2 y 55.3)

2. Respecto a los componentes* de la solicitud internacional este reporte se basa en *(las hojas de reemplazo presentadas a la oficina receptora de la solicitud a pedido de ésta conforme al Artículo 14, se consideran en el marco de este reporte como "presentadas originalmente" y no se adjuntan a él):*

La descripción, páginas

1-20 en la versión original presentada

Las reivindicaciones, No.

1-14 en la versión original presentada

_ En un listado de secuencia y/o las respectivas tablas - ver Campo Suplementario respecto a Listado de Secuencia)

3. _ Las enmiendas han dado lugar a la cancelación de:

- _ Descripción: páginas
_ Reivindicaciones: No.
_ Dibujos: hoja/figura
_ listado de secuencia (*especificar*):
_ Eventuales Tablas correspondientes al listado de secuencia (*especificar*):

4. _ Este reporte se elaboró como si no se hubieran hecho (algunas de) las enmiendas adjuntadas a este reporte e indicadas a continuación puesto que dichas modificaciones por las

razones dadas según la autoridad van más allá del contenido revelado en la versión presentada originalmente (Norma 70.2(c)).

- _ Descripción: páginas
- _ Reivindicaciones: No.
- _ Dibujos: hoja/figura
- _ listado de secuencia (especificar):
- _ Eventuales Tablas correspondientes al listado de secuencia (especificar):

* si se aplica el Punto 4, algunas de estas páginas podrían haber sido "reemplazadas"

V. Constatación fundamentada según Artículo 35(2) respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial

1. Constatación

Novedad	Sí:	Reivindicaciones	1-14
	No:	Reivindicaciones	
Actividad inventiva	Sí:	Reivindicaciones	1-14
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial	Sí:	Reivindicaciones	1-14
	No:	Reivindicaciones	

2. Documentos y explicaciones (Norma 70.7)

Ver Hoja Adicional

VI. Determinados documentos citados

1. Determinados documentos publicados (Norma 70.10)

y/o

2. Publicaciones no-escritas (Norma 70.9)

ver Hoja Adicional

E ja Adicional

No. de referencia internacional

PCT/EP2004/001735

Respecto al Punto V

Constatación fundamentada según Artículo 35(2) respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones para sustentar esta constatación

Se hace referencia los siguientes documentos:

D1: WO 02/096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5 Diciembre 2002

D2: WO 01/94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 Diciembre 2001

Los compuestos de la fórmula 1 de la presente solicitud se diferencia de los compuestos conocidos de D1 y D2 por el hecho de que al menos uno de los grupos A, B, D y E tiene el significado A, y por el grupo heterocicloalquilo que contiene N.

Por consiguiente, el objeto de la reivindicación 1 es novedoso (Artículo 33(2) PCT).

Por lo tanto la tarea a resolver con la presente invención puede ser vista en el hecho de poner a disposición compuestos con los cuales es posible la prevención y el tratamiento de la Diabetes Mellitus.

Los compuestos de D1 y D2 poseen la misma acción farmacológica. La persona especialista que tenga la tarea de poner a disposición otros compuestos activos no podría llegar sin actividad inventiva a los compuestos de la presente solicitud porque las diferencias estructurales son demasiado grandes. Por consiguiente el objeto de la reivindicación 1 es inventivo (Artículo 33(3) PCT). Las reivindicaciones 2-14 son dependientes de la reivindicación 1 y cumplen también con los requisitos del PCT respecto a novedad y a actividad inventiva.

Respecto al Punto VI

Determinados documentos citados

24
75**Determinados documentos publicados****Solicitud No./Patente No.: WO-A-03084922****Fecha de publicación: 16.10.2003****Fecha de solicitud: 28.03.2003****Fecha de prioridad: 11.04.2002****Solicitud No./Patente No.: WO-A-2004/007455****Fecha de publicación: 22.01.2004****Fecha de solicitud: 03.07.2003****Fecha de prioridad: 12.07.2002 - 17.02.2003 - 06.05.2003****Solicitud No./Patente No.: WO-A-2004/007437****Fecha de publicación: 22.01.2004****Fecha de solicitud: 30.06.2003****Fecha de prioridad: 11.07.2002**

17383 25 26

DEAV2003/0021CO PCT

Los suscritos
(We, the undersigned)

- 1) Dr. Karl Schoenafinger, Holunderweg 8, 63755 Alzenau, Germany
- 2) Dr. Dieter Kaderelt, Freiherr-vom-Stein-Str. 3, 63071 Offenbach; Germany
- 3) Dr. Elisabeth Defossa, Scheidgraben 10, 65510 Idstein, Germany
- 4) Dr. Andreas Herling, Am Walberstüch 5, 65520 Bad Camberg, Germany
- 5) Dr. Thomas Klabunde, Richard-Biringer-Weg 11, 65929 Frankfurt, Germany

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

SUBSTITUTED BENZOYLUREIDOPYRIDYL-PIPERIDINE AND -PYRROLIDINE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THE USE THEREOF

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios y
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its privileges and

anexidades a favor de AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, domiciliada en Frankfurt am Main, Alemania
(attachments, to Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciled in Frankfurt, Germany)

Firma de los cedentes
Firmado en Frankfurt
El

Signatures of Assignors
Signed at
on

INVENTORS:

1st: Karl Schoenafinger 2nd: Dieter Kaderelt
Dr. Karl Schoenafinger Dr. Dieter Kaderelt
3rd: Elisabeth Defossa 4th: Andreas Herling
Dr. Elisabeth Defossa Dr. Andreas Herling
5th: Thomas Klabunde
Dr. Thomas Klabunde

Dr. Wein Dr. Fischer

Signature of Assignee
Signed at Frankfurt
On

Firma del Cesionario
Firmado en
el

26
27
17-383

DEAV2003/0021CO PCT

Los suscritos
(We, the undersigned)

- 1) Dr. Karl Schoenafinger, Holunderweg 8, 83755 Alzenau, Germany
- 2) Dr. Dieter Kadereit, Freiherr-vom-Stein-Str. 3, 83071 Offenbach; Germany
- 3) Dr. Elisabeth Defossa, Scheidgraben 10, 85510 Idstein, Germany
- 4) Dr. Andreas Herling, Am Walberstüch 5, 85520 Bad Camberg, Germany
- 5) Dr. Thomas Klabunde, Richard-Biringer-Weg 11, 65929 Frankfurt, Germany

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

**SUBSTITUTED BENZOYLUREIDOPYRIDYL-PIPERIDINE AND -PYRROLIDINE CARBOXYLIC
ACID DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THE USE THEREOF**

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios y
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its privileges
and

anexidades a favor de AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, domiciliada en Frankfurt am
Main, Alemania
(attachments, to Aventis Pharma Deutschland GMBH domiciled in Frankfurt, Germany)

Firma de los cedentes
Firmado en Frankfurt
El

Signatures of Assignors
Signed at
on

INVENTORS:

1st: Karl Schoenafinger 2nd: Dieter Kadereit
Dr. Karl Schoenafinger Dr. Dieter Kadereit
3rd: Elisabeth Defossa 4th: Andreas Herling
Dr. Elisabeth Defossa Dr. Andreas Herling
5th: Thomas Klabunde
Dr. Thomas Klabunde

ppa Wein n. Fischer
Dr. Wein Dr. Fischer

Signature of Assignee
Signed at Frankfurt
On

Firma del Cesionario
Firmado en
el

Nummer 1172/2005 der Urkundenrolle

Der Notar versichert, daß er die Beteiligten nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Satz 1 Nr. 7 BeurkG gefragt hat. Die Frage wurde verneint.

The Notary Public confirms, that has asked the participants, if there has been a prior involvement in the meaning of § 3 section 1 sentence 1 No. 7 BeurkG (Law on Notarization). This question was answered in the negative.

Es versteht sich, heute vor mir
bekannten Unterschriften von

It is officially certified
that

1. Prokurist Dr. Elmar-Michael Wein, Nidderhausen,
2. Verwaltungsbefullmächtigter Dr. Hans-Jürgen Fischer, Darmstadt,
3. Dr. Karl Schönelinger, Alzenau,
4. Dr. Dieter Käßner, Offenbach,
5. Dr. Elisabeth Dieföbe, Idstein,
6. Dr. Andreas Herling, Bad Camberg,
7. Dr. Thomas Klambauer, Frankfurt,

welchen hiermit beglaubigt.
sich persönlich bekannt.

have signed this document.
They are personally known to me.

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die
Personen zu 1) und 2) gemeinsam
Zeichnungs- und Vertretungsberechtigt
sind für die

At the same time it is confirmed
that the persons 1) and 2) are en-
titled to jointly sign and represent
in legally binding manner the

Sano-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main
(vormals/formerly Aventis Pharma Deutschland GmbH)

laut Eintragung im Handelsregister -HR B
40661-, das vom Notar am 9. September 2005
eingesehen wurde, bzw. lt. vorliegender
Vollmacht.

according to the Commercial
Register -HR B 40661-, which has
been inspected by the Notary Public
on September 9, 2005, or according to
the letter of authorization, which I
have before me.

Frankfurt am Main, den 21. September 2005



Friedrich, Notar

Kostenrechnung:

Werk : 10.000,-- EUR

Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.

Gebühr § 150 Kost.O.

Steuern 10 %

13,50 EUR

13,-- EUR

4,24 EUR

30,74 EUR

=====

Notar

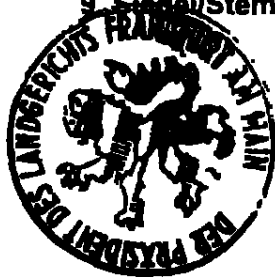
APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars

Bestätigt

5. in Frankfurt/Main
6. am 23.09.05
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 7540
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift



i.A. Simon



77
78



78
79

[Traducción Oficial del Alemán]

Registro Notarial Número 1172/2005

El suscrito Notario confirma que el preguntó a los participantes acerca de un eventual impedimento previo en el sentido del Artículo 3 inciso 1 frase 1 numeral 7 de la Ley Federal de Notarización. La pregunta fue contestada negativamente.

Autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, las cuales fueron reconocidas en mi presencia el día de hoy como las suyas propias por

1. Apoderado Doctor Elmar-Michael Wein,
domiciliado en Niedernhausen,
 2. Apoderado Doctor Hans-Jürgen Fischer,
domiciliado en Darmstadt,
 3. Doctor Karl Schönafinger, domiciliado en Alzenau,
 4. Doctor Dieter Kadereit, domiciliado en Offenbach,
 5. Doctora Elisabeth Defoßa, domiciliada en Idstein,
 6. Doctor Andreas Herling, domiciliado en Bad Camberg,
 7. Doctor Thomas Klabunde, domiciliado en Frankfurt,
- todos ellos conocidos personalmente por el suscrito Notario.

Al mismo tiempo se confirma que las personas señaladas en 1) y en 2) se encuentran autorizadas para firmar conjuntamente en nombre y representación de la compañía

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
domiciliada en Frankfurt am Main
(anteriormente Aventis Pharma Deutschland GmbH)

de conformidad con la correspondiente entrada del Registro Comercial HRB 40661 que fue inspeccionado por el suscrito Notario el día 9 de Septiembre de 2005 o de conformidad con el poder que él ha tenido a la vista.

Frankfurt am Main, 21 de Septiembre de 2005

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN
(Firma y Sello Oficial)

Nota de gastos:

Valor del negocio: 10.000,-- EUROS

Impuesto Artículo 141, 32, 45 Disp. Impuestos	13,50 EUROS
Impuesto Artículo 150 Disposición de Impuestos	13,-- EUROS
I.V.A. 16%	4,24 EUROS
Total:	30,74 EUROS

Klaus Peter Friedrich, Notario
(Firma)

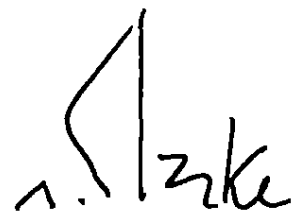
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por: Klaus Peter Friedrich
3. En su calidad de: Notario nombrado oficialmente
4. Y lleva el sello oficial del: Notario

Confirmado

5. En: Frankfurt am Main
6. El día: 23.09.05
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional
8. Bajo el No.: 91 Ea A 7540
9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL
EN FRANKFURT AM MAIN
10. Firma: Por encargo: Simon


ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2483 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

174523
H. do F. W. 2002
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 31 A 11: 16
Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.