

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SIC

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

21. EXPEDIENTE No.

06-73779

54. TITULO: DERIVADOS DE ÁCIDO 7-AMINO-4-QUINOLONA-3-

CARBOXÍLICO SUSTITUIDOS CON CICLOALQUILO, MÉTODO PARA LA
PRODUCCIÓN DE LOS MISMOS Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

A61K³¹/_{437N}- / A61P³/₁₀

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

DOMICILIO: FRANKFURT, ALEMANIA

74. APODERADO: LUIS PATIÑO LEYVA

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.: 27 DE JULIO DE 2005

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

31-08-06

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND
GmbH

Dirección: Bruningstrasse 50,65929 Frankfurt,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección Carrera 11ª 94-76 oficina 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número: 2.930.616 TP 2698

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: DEFOSSA, Elisabeth

Dirección: Scheidgraben 10

Nacionalidad o Domicilio: 65510 Idstein (Alemania)

⑤ PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/000373

Fecha: Enero 15 de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/073231 A1

Fecha : Agosto 11 de 2005

⑥ Título (54) Derivados de ácido 7-amino-4-quinolona-3carboxílico sustituidos con cicloalquilo, método para la producción de los mismos y su uso como medicamentos.

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 471/04

A 61K 31/43 75 / A 61P 3/10

⑧ PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

(32) Fecha

Enero 31 de 2004

(31) Número de Solicitud

10 2004 004 971.8

⑨

Comprobante de pago No. 06-36,753

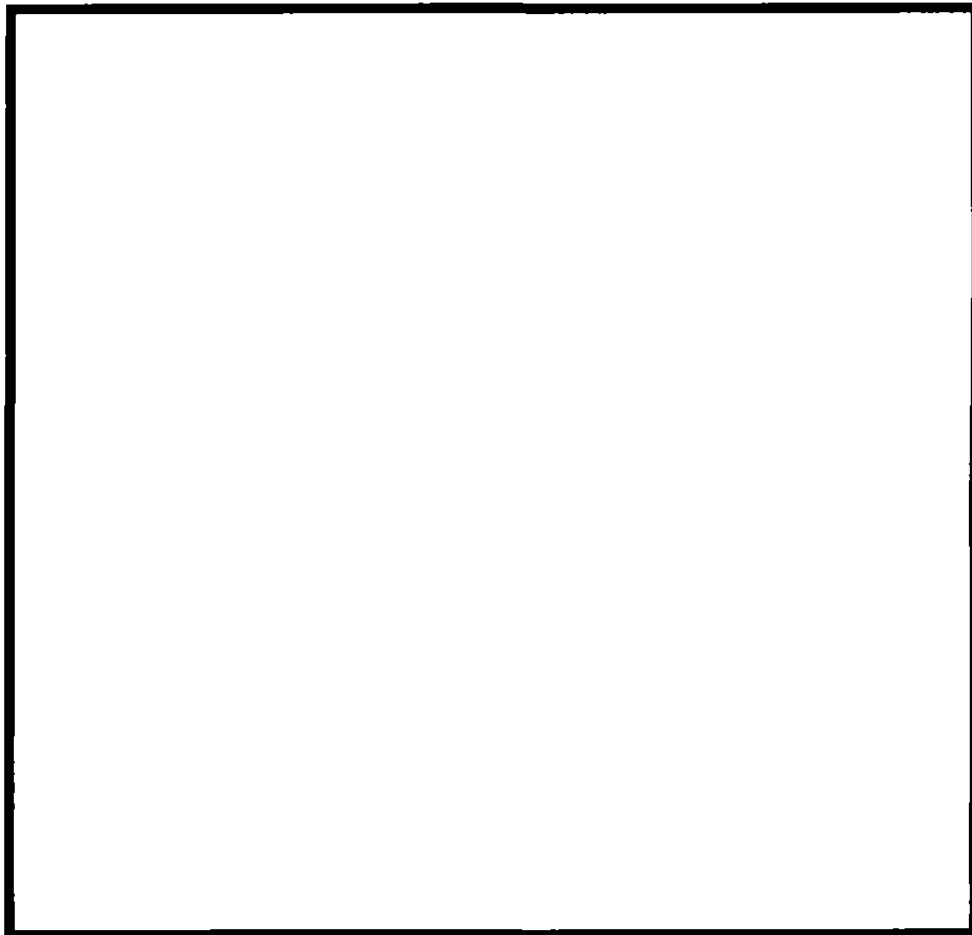
Fecha Julio 26 de 2006

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

ANEXOS

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

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS RATIÑO LEYVA

FIRMA: 

C.C. 2.930.616 de Bogotá T.P. 2898

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

CONTINUACIÓN INVENTORES CON DIRECCIÓN Y DOMICILIO

Nombre: KADEREIT, Dieter
Dirección: Freiherr-vom-Stein-Strasse 3
Domicilio: 63071 Offenbach (Alemania)

Nombre: KLABUNDE, Thomas
Dirección: Richard-Biringer-Weg 11
Domicilio: 65929 Frankfurt (Alemania)

Nombre: SCHMOLL, Dieter
Dirección: Bolongarostrasse 101C
Domicilio: 65929 Frankfurt (Alemania)

Nombre: HERLING, Andreas
Dirección: Am Walberstuck 5
Domicilio: 65520 Bad Camberg (Alemania)

Nombre: WENDT, Karl-Ulrich
Dirección: Wolfgangstrasse 21
Domicilio: 60433 Frankfurt (Alemania)

Nombre: RUF, Sven
Dirección: Parkstrasse 9
Domicilio: 65439 Florsheim (Alemania)

OTROS DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

Copia Formulario PCT/RO/101 correspondiente a la solicitud de patente internacional.

Copia Formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación o transmisión del documento de prioridad.

Copia Formulario PCT/IB/306 correspondiente a un cambio.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-073779- -00000-0000
Fec: 2006-07-27 16:48:53 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tre. 11 PATENTEYII
Cve: 379 FASENACIONALII
Am 411 REPRESENTACION Freno. 01

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 56,753
FECHA : JULIO 26 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUAYO HOLLMANN G	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51163129	25/07/2006	4,225,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

Ref 58532

RESPONSABLE : _____

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned , acting on behalf of and representing of domiciled in, hereby appoint(s) LUIS PATIÑO LEYVA and/or GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia , as our true and legal attorney with the necessary powers:

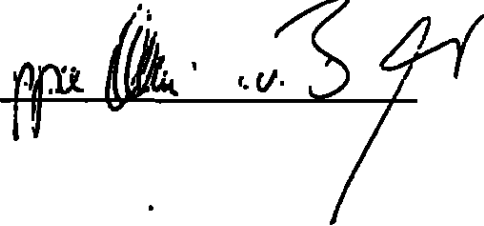
1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial models, as well as their assignments, extensions and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on patent matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to patents.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, 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 they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

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

Signed in on this day of of

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Signature: 

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, así como sus trasposos, prórrogas y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía; 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 cualquier asunto sobre patentes; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con patentes.

A este efecto, lo facultamos 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 al 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 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 recibir, conciliar, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de de



Nummer 1529/2005 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 he 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 Notarisation). This question was answered in the negative.

Die vorstehenden, heute vor mir anerkannten Unterschriften von

It is officially certified that

1. Prokurist Dr. Elmar-Michael Wein, Niedernhausen,
2. Handlungsbevollmächtigter Dieter Breuer, Frankfurt,

wurden hiermit beglaubigt.
Sie sind mir 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 entitled to jointly sign and represent in legally binding manner the

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

laut Eintragung im Handelsregister -HR B 40661-, das vom Notar am 10. Oktober 2005 eingesehen wurde, bzw. lt. vorliegender Vollmacht.

according to the Commercial Register -HR B 40661-, which has been inspected by the Notary Public on October 10, 2005, or according to the letter of authorization, which I have before me.

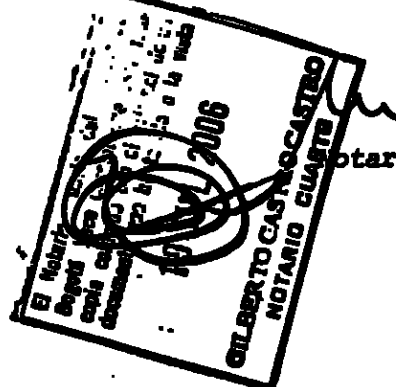
Frankfurt am Main, den 01. Dezember 2005



Friedrich, Notar

Kostenrechnung :

Wert : 10.000,-- EUR	
Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.	13,50 EUR
Gebühr § 150 Kost.O.	13,-- EUR
Steuer 16 %	<u>4,24 EUR</u>
	<u>30,74 EUR</u>





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 05.12.05 |
| 7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts | |
| 8. unter Nr. 91 Ea A 9637 | |
| 9. Siegel/Stempel | 10. Unterschrift |

I.A. Simon



Registro Notarial Número 1529/2005

El suscrito Notario confirma que él preguntó a los participantes acerca de un eventual impedimento en el sentido del Artículo 3 inciso 1 frase 1 numeral 7 de la Ley 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 Dr. Elmar-Michael Wein, domicilio Niedernhausen,
2. Apoderado Dieter Breuer, domicilio Frankfurt,

quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario.

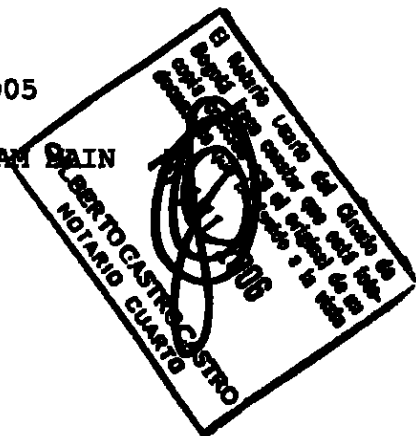
Al mismo tiempo confirmo que las personas señaladas en 1) y 2) se encuentran legalmente autorizados para firmar conjuntamente en nombre y representación de la compañía

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
domiciliada en Frankfurt am Main

según consta en la correspondiente entrada del Registro Comercial HRB 40661 del Juzgado Municipal de Frankfurt am Main que fue revisado por el Notario el día 10 de Octubre de 2005 o según consta en el poder que él ha tenido a la vista.

Frankfurt am Main, 01 de Diciembre 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: Friedrich

3. En su calidad de: Notario nombrado oficialmente

4. Y lleva el sello oficial del: Notario

Confirmado

5. Ep: Frankfurt am Main

6. El día: 05.12.05

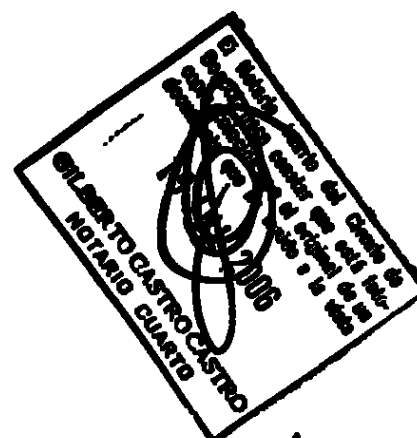
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional

8. Bajo el No.: 91 Ea A 9637

9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL

EN FRANKFURT AM MAIN

10. Firma: Por encargo: Simon



Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2488 Minjusticia

CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) _____ 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 cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____.
Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

Certification
Companies

The undersigned **Klaus Peter Friedrich** certifies that the preceding signatures reading **Elmar-Michael Wein and Dieter Breuer** are authentic; that the signers at present fill the position of Prokurist and of Authorized Signatory of Sanofi Aventis Deutschland GmbH; that they are empowered to grant this power and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in Frankfurt am Main in accordance with the Laws of Germany.

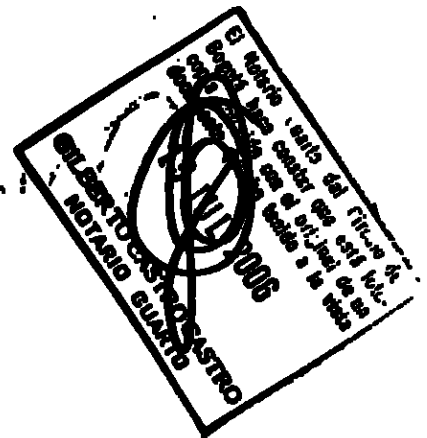
All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in
Frankfurt am Main

on this 19 day _____ of May 2006




Friedrich, Notary Public



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

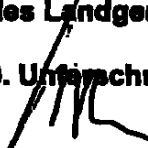


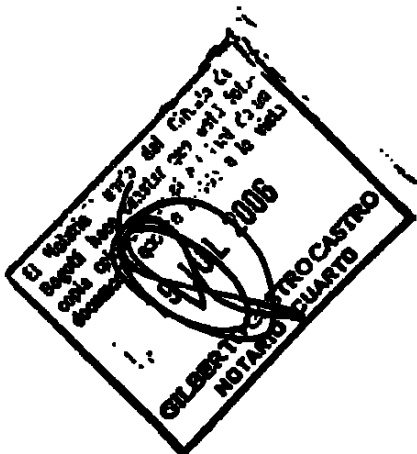
1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars

Bestätigt

5. in Frankfurt/Main
6. am 22.05.06
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 4735
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift




I.A. Simon



Certificación

Compañías

El suscrito, Klaus Peter Friedrich certifica que las firma que aparecen anteriormente, en las que se lee Elmar-Michael Wein y Dieter Breuer son auténticas; que los firmantes ocupan en la actualidad los cargos de Apoderado y Signatario Autorizado respectivamente de la compañía Sanofi Aventis Deutschland GmbH; que ellos se encuentran autorizados para otorgar este poder y que la mencionada compañía existe, cumple con su objeto social y está organizada en Frankfurt am Main de conformidad con las Leyes Alemanas.

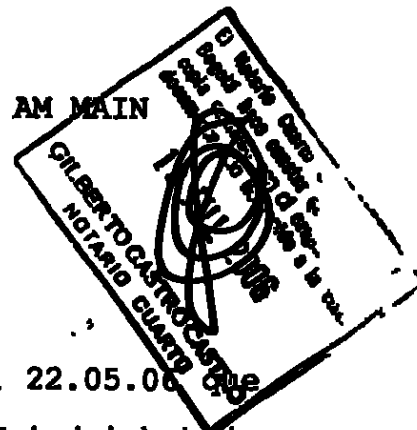
Yo conozco todos los hechos arriba mencionados por haber examinado personalmente los respectivos documentos, de lo cual doy testimonio.

Firmado en

Frankfurt am Main

El día de hoy, 19 de Mayo de 2006

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



[Apostilla en Alemán fechada el 22.05.06 que legaliza la firma del Notario Friedrich bajo el No. 91 Ea A 4735]

M. Méndez S.

JOSE MIGUEL MENDEZ

Traductor Oficial

Res. 911 de Mayo 1988 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1962 27
Miguel Ronder
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LA FUNCION DE
19
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO
CUARTO

2686 10 18 A 10:59
Cus
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

(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
11. August 2005 (11.08.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/073231 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 471/04,
A61K 31/4375, A61P 3/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/000373

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Januar 2005 (15.01.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 004 971.8 31. Januar 2004 (31.01.2004) DE

Bad Camberg (DE). WENDT, Karl-Ulrich [DE/DE];
Wolfgangstrasse 21, 60433 Frankfurt (DE). RUF, Sven
[DE/DE]; Parkstrasse 9, 65439 Flörsheim (DE).

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

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningsstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DEFOSSA,
Ellenbeth [DE/DE]; Scheidgraben 10, 65510 Id-
stein (DE). KADEREIT, Dieter [DE/DE]; Frei-
herr-vom-Stein-Strasse 3, 63071 Offenbach (DE).
KLABUNDE, Thomas [DE/DE]; Richard-Biringer-Weg
11, 65929 Frankfurt (DE). SCHMOLL, Dieter [DE/DE];
Bolongarostrasse 101C, 65929 Frankfurt (DE). HER-
LING, Andreas [DE/DE]; Am Walberstüch 5, 65520

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, 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, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

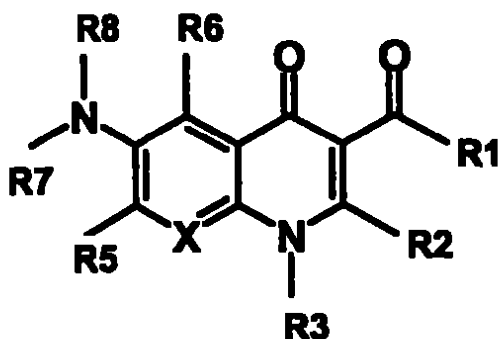
Veröffentlicht:

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

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: CYCLOALKYL SUBSTITUTED 7-AMINO-4-QUINOLONE-3-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, METHOD
FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: CYCLOALKYL SUBSTITUIERTE 7-AMINO-4-CHINOLON-3-CARBONSÄURE-DERIVATE, VERFAH-
REN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to cycloalkyl
substituted 7-amino-4-quinolone-3-carboxylic
acid derivatives as well as their physiologically compatible salts
and physiologically functional derivatives. The invention
concerns compounds of formula (I), wherein the radicals
have the cited meanings, and the physiologically compatible
salts thereof. The compounds are suited for use, e.g. as
medicaments for preventing and treating type 2 diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Cycloalkyl
substituierte 7-Amino-4-chinolon-3-carbonsäure-Derivate
sowie deren physiologisch verträgliche Salze und
physiologisch funktionelle Derivate. Die Erfindung betrifft

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

WO 2005/073231 A1



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

Cycloalkyl substituierte 7-Amino-4-chinolon-3-carbonsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

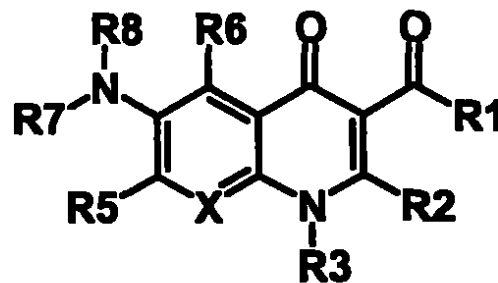
Die Erfindung betrifft Cycloalkyl substituierte 7-Amino-4-chinolon-3-carbonsäure-

5 Derivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen im Stand der Technik beschrieben (Link, Helmut; Bernauer, Karl; Englert Gerhard, Helvetica Chimica Acta 65(8), 1982, 10 2645-2667).

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

15 Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



20 worin bedeuten

20

R1 OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₈)-OCO-(C₁-C₈)-Alkyl;

R2 H, (C₁-C₈)-Alkyl oder Phenyl;

25

R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Pyridyl oder Phenyl, wobei Alkyl durch R9 und wobei Pyridyl oder Phenyl durch R10 substituiert sein können;

R9 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, -(C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, O-Phenyl oder Phenyl, wobei Phenyl oder Heteroaryl durch R11 substituiert sein können;

R10 F, Cl, Br, (C₁-C₆-Alkyl), O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

R11 F, Cl, (C₁-C₆-Alkyl), O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;

X N;

R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;

R7 H oder (C₁-C₆)-Alkyl;

R8 (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkynyl, F, Cl, CN, CF₃, COOH oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R1 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₆)-OCO-(C₁-C₆)-Alkyl;

R2 H;

- R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Pyridyl oder Phenyl, wobei Alkyl durch R9 und wobei Pyridyl oder Phenyl durch R10 substituiert sein können;
- 5 R9 NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, -(C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, O-Phenyl oder Phenyl, wobei Phenyl oder Heteroaryl durch R11 substituiert sein können;
- 10 R10 F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl oder N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂;
- R11 F, Cl, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;
- 15 X N;
- R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₈)-Alkyl oder O-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- 20 R6 H;
- R7 H;
- 25 R8 (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkynyl, F, Cl, CN, CF₃, COOH oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

30

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

- 5
- R1 OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl, ;
- R2 H;
- R3 (C₁-C₈)-Alkyl,;
- 10 R9 NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, -(C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, O-Phenyl oder Phenyl, wobei Phenyl oder Heteroaryl durch R11 substituiert sein können;
- R10 F, Cl, Br, (C₁-C₈-Alkyl), O-(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl oder N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂;
- 15 R11 F, Cl, (C₁-C₈-Alkyl), O-(C₁-C₈)-Alkyl, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;
- X N;
- 20 R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₈)-Alkyl oder O-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- R6 H;
- R7 H;
- 25 R8 (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkynyl, F, Cl, CN, CF₃, COOH oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;
- 30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

- 5 Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R5, R6, R7, R8, R9, R10 und R11 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

- 10 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 gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches
- 15 Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-,
- 20 Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin, oder Ethylendiamin.

25

- 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
- 30 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. 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 Heteroarylrest wird ein Pyrrolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl- Thiophenyl- oder ein Furanylrest verstanden.

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

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag.

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

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

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

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

25

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
30 Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

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

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

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

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

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen

- 5 Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug
10 Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

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

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

25

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

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

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

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

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490,
15 DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.
20

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20

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

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

- 30 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
5 verabreicht.

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

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

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

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

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

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

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

Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558),

- 5 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-
- 10 [1,5]naphthyridin-4-yl-hamstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-
- 15 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.
- 20 Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-
- 25 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.; Lelung, 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-
- 30 Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier, Gomez-Ambrosi, Javier, Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

5

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

10 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

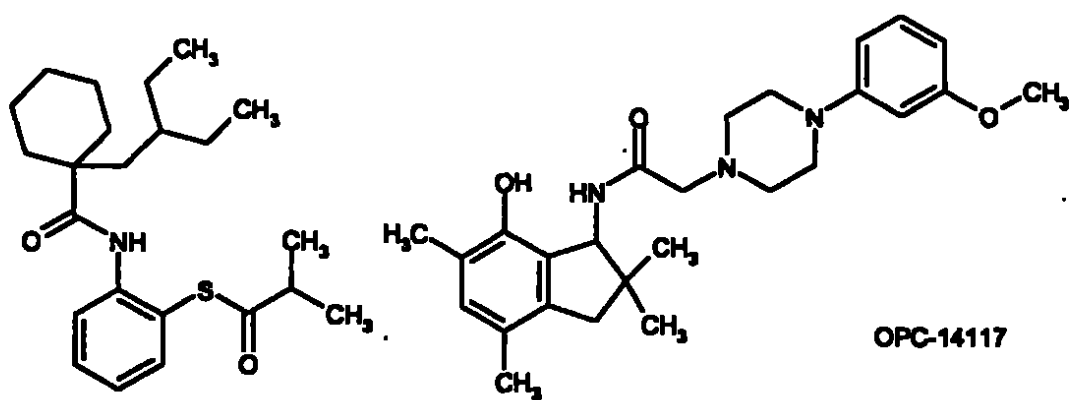
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.)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

15

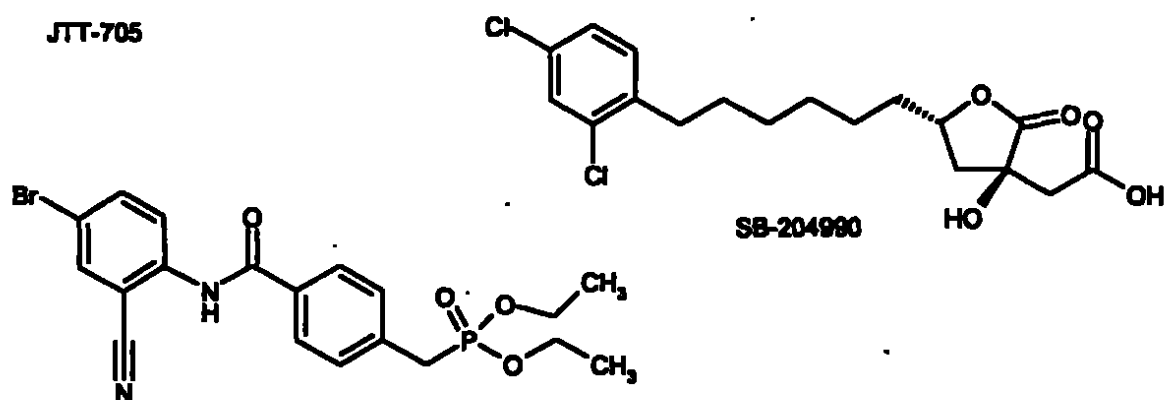
20

25

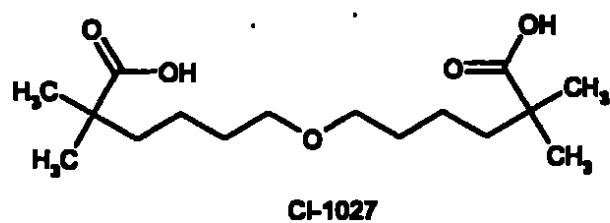
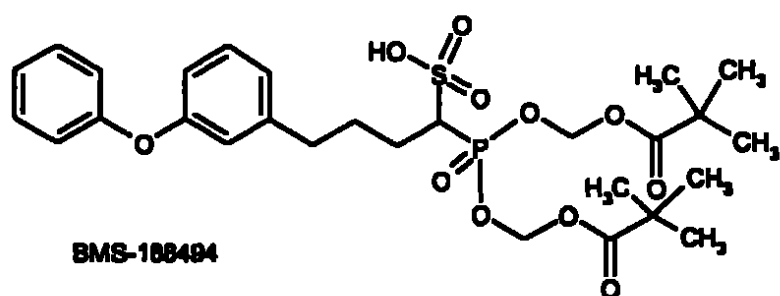
Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



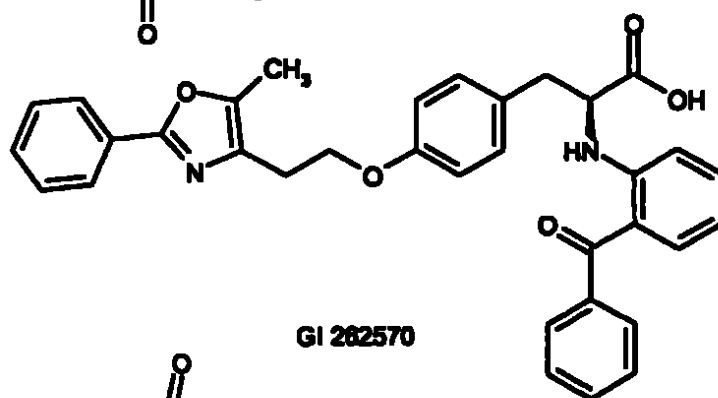
ЛТ-705



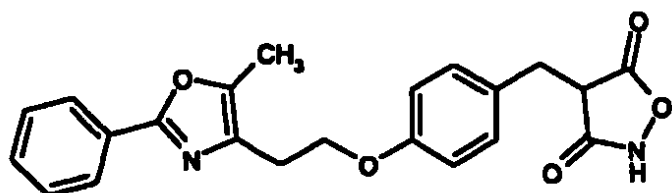
NO-1888

**CI-1027**

BMS-100494



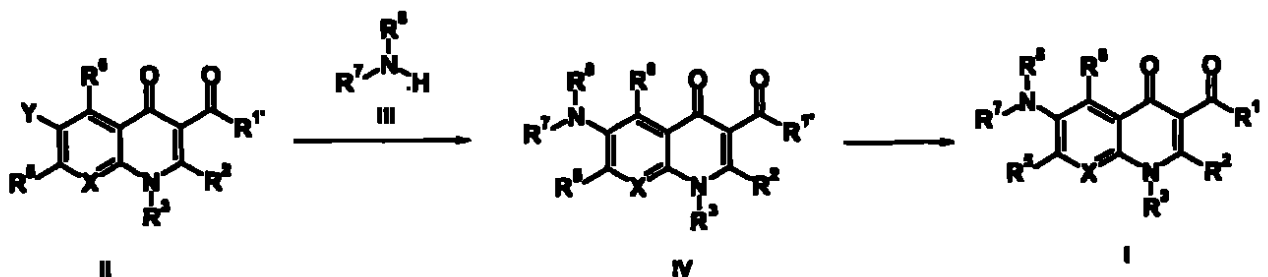
GI 282570



Die Herstellung der Verbindungen der Formel I ist in den folgenden Schemata beschrieben:

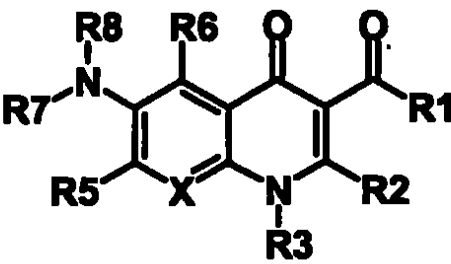
- 5 Verbindungen der Formel II können unter Buchwald Bedingungen mit Aminen der Formel III zu den Verbindungen der Formel IV, in denen R^{1'} die Bedeutung eines Esters hat, umgesetzt werden. Y steht dabei für Br, I oder Triflat. Bei diesen Buchwaldbedingungen können Katalysatorsysteme mit Pd(OAc)₂ oder Pd₂(dba)₃ als Palladium-Quellen, BINAP, Xanthphos und DPPF als Liganden und Cs₂CO₃, K₃PO₄ oder NaO^tBu als Basen eingesetzt werden. Als Lösungsmittel kann beispielsweise Toluol, DME, Dioxan, THF oder DMF Verwendung finden. Die Reaktionsbedingungen können unter herkömmlicher Erwärmung oder Erwärmung und Reaktion in der Mikrowelle gewählt werden. (Literatur: Buchwald, *Acc. Chem. Res.* 1998, 31, 805)
- 10 Eventuelle anschließende Verseifung der Verbindungen der Formel IV und eventuelle Umsetzung zu verschiedenen Amiden oder Estern führt zu Verbindungen der Formel I.

Schema 1:



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

Tabelle 1:



Beispiel	R1	R2	R3	X	R5	R6	R7	R8
1	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
2	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
3	OH	H	Et	N	Me	H	H	
4	OH	H	Et	N	Me	H	H	

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

5 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, 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 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 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: 50 µl einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Ascorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 µl der Enzymmischung gegeben. Nach 60 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur

- 5 Bestimmung der Hintergrundsabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben. Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 µM der Prüfsubstanz durchgeführt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a in vitro durch die Prüfsubstanz zu bestimmen.

10

Tabelle 2: Biologische Aktivität

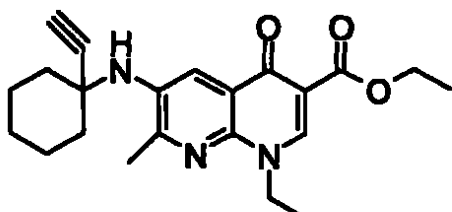
Bsp.	% Hemmung bei 10 µM
1	24
2	42
3	35
4	18

15

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.

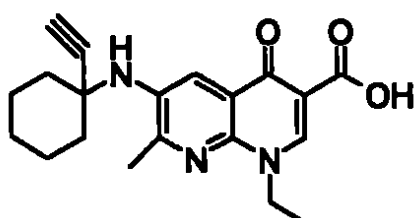
20

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

Experimenteller Teil:**Beispiel 2:****5 1-Ethyl-6-(1-ethynyl-cyclohexylamino)-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carbonsäureethylester**

- 100 mg 6-Bromo-1-ethyl-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäuremethylester wurden zusammen mit 36 mg 1-Ethynyl-cyclohexylamine, 6,6 mg Pd(OAc)₂, 36 mg XANTPHOS und 200 mg Cäsiumkarbonat in ein geeignetes Reaktionsgefäß überführt, man erzeugte mit Argon eine Schutzgasatmosphäre und versetzte mit 10 ml Dioxan. Anschließend erhitze man für 8 Stunden auf 80°C. Das reine Produkt wurde aus der Reaktionslösung durch Chromatographie auf einer HPLC-Anlage isoliert.
- 15 Dabei wurde eine Merck Purospher-RP18 Säule sowie ein Acetonitril:Wasser-Gemisch als Eluent verwendet, der Anfangsgehalt an Acetonitril betrug 15 % und stieg innerhalb von 20 Minuten auf 95 %.

Ausbeute: 4 %

20 Beispiel 3:**1-Ethyl-6-(1-ethynyl-cyclohexylamino)-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carbonsäure**

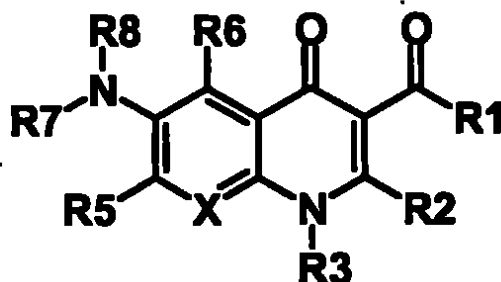
Man löste den 1-Ethyl-6-(1-ethynyl-cyclohexylamino)-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-
5 [1,8]naphthyridine-3-carbonsäureethylester (10 mg) in 5 ml Dioxan, versetzte mit 2,5
Äquivalenten einer 1 N NaOH-Lösung und erhitze für 4 Stunden auf 60°C. Nach der
Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte zur Reinigung des Produktes eine
Chromatographie auf einer HPLC-Anlage. Das reine Produkt wurde aus der
Reaktionslösung durch Chromatographie auf einer HPLC-Anlage isoliert. Dabei wurde
10 eine Merck Purospher-RP18 Säule sowie ein Acetonitril:Wasser-Gemisch als Eluent
verwendet, der Anfangsgehalt an Acetonitril betrug 15 % und stieg innerhalb von 20
Minuten auf 95 %.

Ausbeute: 85%

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

5



I

worin bedeuten

10

R1 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₆)-OCO-(C₁-C₆)-Alkyl;

R2 H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl;

15

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Pyridyl oder Phenyl, wobei Alkyl durch R9 und wobei Pyridyl oder Phenyl durch R10 substituiert sein können;

20

R9 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, -(C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, O-Phenyl oder Phenyl, wobei Phenyl und Heteroaryl durch R11 substituiert sein können;

R10 F, Cl, Br, (C₁-C₆-Alkyl), O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

25

R11 F, Cl, (C₁-C₆-Alkyl), O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;

X N;

R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;

R7 H oder (C₁-C₆)-Alkyl;

R8 (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkynyl, F, Cl, CN, CF₃, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R1 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₆)-OCO-(C₁-C₆)-Alkyl;

R2 H;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Pyridyl oder Phenyl, wobei Alkyl durch R9 und wobei Pyridyl oder Phenyl durch R10 substituiert sein können;

R9 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, O-Phenyl oder Phenyl, wobei Phenyl oder Heteroaryl durch R11 substituiert sein können;

R10 F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

R11 F, Cl, (C₁-C₈-Alkyl), O-(C₁-C₈)-Alkyl, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;

X N;

5

R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₈)-Alkyl oder O-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;

R6 H;

10

R7 H;

R8 (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkynyl, F, Cl, CN, CF₃, COOH oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

15

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R1 OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl, ;

R2 H;

25

R3 (C₁-C₈)-Alkyl,;

R9 NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, -(C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, O-Phenyl oder Phenyl, wobei Phenyl oder Heteroaryl durch R11 substituiert sein können;

30

R10 F, Cl, Br, (C₁-C₆-Alkyl), O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

R11 F, Cl, (C₁-C₆-Alkyl), O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;

X N;

R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;

R6 H;

R7 H;

R8 (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl mit (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkynyl, F, Cl, CN, CF₃, COOH oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Anwendung als Arzneimittel.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß Anspruch 1.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß Anspruch 1 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

7. Arzneimittel, gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere

- Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber,
- 5 LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-
- 10 Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone,
- 15 Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.
- 20 8. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.
9. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.
- 25 10. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen.
11. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines
- 30 Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der
5 Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

26

International Application No.

PCT/EP2005/000373

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/4375 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, 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.
A	WO 03/074532 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BIRCH, ALAN, MARTIN; MORLEY, A) 12 September 2003 (2003-09-12) claim 1; examples 48,49	1-13

☐

Further documents are listed in the continuation of box C.

☒

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

14 June 2005

Date of mailing of the international search report

04/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Grassl, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/000373

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 03074532	A	12-09-2003	AU 2003214377 A1	16-09-2003
			BR 0308146 A	07-12-2004
			CA 2477667 A1	12-09-2003
			EP 1483270 A1	08-12-2004
			WO 03074532 A1	12-09-2003

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D471/04 A61K31/4375 A61P3/10

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte(r) Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 7 C07D

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

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

EPO-Internal, 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.
A	WO 03/074532 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BIRCH, ALAN, MARTIN; MORLEY, A) 12. September 2003 (2003-09-12) Anspruch 1; Beispiele 48,49	1-13



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

"E" 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 in Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

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

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

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

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

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

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Juni 2005

Abschlussdatum des internationalen Recherchenberichts

04/07/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5616 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Grassi, D

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP2005/000373

Formblatt FCT/BA/210 (Antrag Patentreile) (Januar 2004)

**SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICIDAD BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE
PATENTES (PCT)**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
11 de agosto de 2005(11.08.2005)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/073231 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 471/04

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/000373

(22) Fecha de Presentación Internacional: 15 de enero de 2005 (15.01.2005)

(25) Idioma de Presentación: Alemán

(26) Idioma de Publicación: Alemán

(30) Datos de Prioridad:
10 2004 004 971.8 31 de enero de 2004 (31.01.2004) DE

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): AVENIS PHARMA
DEUTSCHLAND GMBH (Alemania/Alemania); Bruningstrasse 50, 65929 Frankfurt , Alemania.

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes: DEFOSSA, Elisabeth; Scheldgraben 10; 65510 Idstein (Alemania),
KADEREIT, Dieter ;Freiherr-vom-Stein-Strasse 3 ; 63071 Offenbach (Alemania), KLABUNDE,
Thomas; Richard-Blringer-Weg 11; 65929 Frankfurt (Alemania), SCHMOLL, Dieter;
Bolongarostrasse 101C ;65929 Frankfurt (Alemania), HERLING, Andreas;Am Walberstuck 5;
65520 Bad Camberg (Alemania), WENDT, Karl-Ulrich; Wolfgangstrasse 21;60433 Frankfurt
(Alemania), RUF, Sven; Parkstrasse 9; 65439 Florsheim (Alemania).

(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, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, ,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 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, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeo (AT, BE, BH,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

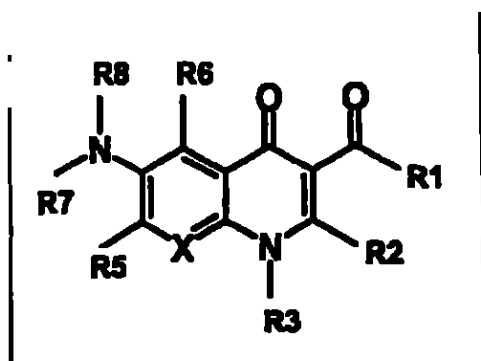
Publicada:

Con reporte de búsqueda internacional.

(54) Título: DERIVADOS DE ÁCIDO 7-AMINO-4-QUINOLONA-3-CARBOXÍLICO SUSTITUIDOS CON
CICLOALQUILO, MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DE LOS MISMOS Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.

portada español

(57) Resumen: La invención se refiere al ácido 7-amino-4-quinolona-3-carboxílico sustituidos con cicloalquilo y sus derivados así como a sus sales fisiológicamente compatibles y sus derivados fisiológicamente derivados. Se describen compuestos de la fórmula I, en la que los radicales tienen los significados indicados, así como sus sales fisiológicamente tolerables. Los compuestos son utilizados, por ejemplo, como medicamentos para la prevención y el tratamiento de diabetes tipo 2.



Derivados de ácido 7-amino-4-quinolona-3-carboxílico sustituidos con cicloalquilo, método para la producción de los mismos y su uso como medicamentos

La invención se refiere a derivados de ácido 7-amino-4-quinolona-3-carboxílico sustituidos con cicloalquilo y a las sales fisiológicamente toleradas y a los derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

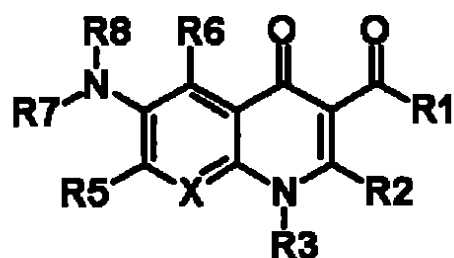
En la técnica ya se han descrito compuestos de estructura similar (Link, Helmut; Bernauer, Karl; Englert Gerhard, Helvetica Chimica Acta 65(8), 1982, 2645-2667).

10

La invención se basó en el objetivo de proporcionar compuestos que presentan un efecto de reducción de glucosa en sangre utilizable terapéuticamente.

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

15



I

en la que los significados son

- | | | |
|----|----|---|
| 20 | R1 | OH, O-alquilo (C ₁ -C ₆), NH ₂ , NH-alquilo (C ₁ -C ₆), N-(alquil-(C ₁ -C ₆)) ₂ ó O-(C ₁ -C ₆)-OCO-alquilo (C ₁ -C ₆); |
| | R2 | H, alquilo (C ₁ -C ₆) o fenilo; |
| 25 | R3 | H, alquilo (C ₁ -C ₈), cicloalquilo (C ₃ -C ₇), piridilo o fenilo, en el que el alquilo puede ser sustituido por R9 y en el que el piridilo o el fenilo pueden estar sustituidos con R10; |
| 30 | R9 | NH ₂ , NH-alquilo (C ₁ -C ₆), N-(alquil-(C ₁ -C ₆)) ₂ , cicloalquilo (C ₃ -C ₇), heteroalquilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, en el que el fenilo y el heteroarilo |

pueden estar sustituidos con R11;

- 5
- R10 F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆) o N-(alquil-(C₁-C₆))₂;
- R11 F, Cl, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);
- X N;
- 10 R5, R6, independientemente el uno del otro, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆) ó O-alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;
- 15 R7 H o alquilo (C₁-C₆);
- R8 cicloalquilo (C₃-C₁₂), en el que el cicloalquilo puede estar sustituido con alquilo-(C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), alquinilo (C₁-C₄), F, Cl, CN, CF₃, COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);
- 20 y sus sales fisiológicamente toleradas.

Se da preferencia a compuestos de la fórmula I, en los que uno o varios radicales tienen el siguiente significado:

- 25 R1 OH, O-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquil-(C₁-C₆))₂ ó O-(C₁-C₆)-OCO-alquilo (C₁-C₆);
- R2 H;
- 30 R3 H, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), piridilo o fenilo, en el que el alquilo puede ser sustituido por R9 y en el que el piridilo o el fenilo pueden estar sustituidos con R10;
- R9 NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquil-(C₁-C₆))₂, cicloalquilo (C₃-C₇),

heteroalquilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, en el que el fenilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos con R11;

5 R10 F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆) o N-(alquil-(C₁-C₆))₂;

R11 F, Cl, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);

10 X N;

R5, R6, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆) ó O-alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;

15 R6 H;

R7 H;

20 R8 cicloalquilo (C₃-C₁₂), en el que el cicloalquilo puede estar sustituido con alquilo-(C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), alquinilo (C₁-C₄), F, Cl, CN, CF₃, COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);

y sus sales fisiológicamente toleradas.

25 Se da preferencia particular a compuestos de la fórmula I, en la que uno o varios radicales tienen el siguiente significado:

R1 OH, O-alquilo (C₁-C₆);

30 R2 H;

R3 alquilo (C₁-C₈);

R9 NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquil-(C₁-C₆))₂, cicloalquilo (C₃-C₇), heteroalquilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, en el que el fenilo y el heteroarilo

pueden estar sustituidos con R11;

R10 F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆) o N-(alquil-(C₁-C₆))₂;

5

R11 F, Cl, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);

X N;

10 R5, R6, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆) ó O-alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;

R6 H;

15 R7 H;

R8 cicloalquilo (C₃-C₁₂), en el que el cicloalquilo puede estar sustituido con alquilo-(C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), alquinilo (C₁-C₄), F, Cl, CN, CF₃, COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);

20

y sus sales fisiológicamente toleradas.

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

25

Los radicales alquilo de los sustituyentes R1, R2, R3, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y R11 pueden ser tanto de cadena lineal como ramificada.

30

Si los radicales o sustituyentes pueden aparecer más de una vez en los compuestos de la fórmula I, todos ellos pueden tener, independientemente uno de otro, los significados establecidos y pueden ser idénticos o diferentes.

Debido a que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos iniciales o básicos, las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas.

Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención adecuadas son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y ácido sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, bencilsulfónico, benzoico, cítrico, etilsulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metilsulfónico, succínico, *p*-toluenosulfónico y ácido tartárico. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas son las sales de amonio, las sales de metales alcalinos (tales como las sales de sodio o de potasio), las sales de metales alcalinotérreos (tales como las sales de calcio y de magnesio), de trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), de dietanolamina, de lisina o de etilendiamina.

Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, tal como, por ejemplo, el trifluoroacetato, pertenecen igualmente al marco de esta invención como productos intermedios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para ser empleadas en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones *in vitro*.

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

Los derivados fisiológicamente funcionales incluyen los profármacos de los compuestos de la invención. Dichos profármacos se pueden metabolizar *in vivo* a un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser ellos mismos activos o no serlo.

Los compuestos de la invención también pueden existir en diferentes formas polimórficas, por ejemplo, como formas polimórficas cristalinas y amorfas. Todas las formas polimórficas de los compuestos de la invención pertenecen al marco de la invención y constituyen un aspecto adicional de la invención.

En lo sucesivo, todas las referencias al(los) "compuesto(s) de la fórmula (I)" se refieren al(los) compuesto(s) de la fórmula I tal como se han descrito anteriormente, y a sus sales, solvatos, y derivados fisiológicamente funcionales tal como se describe en esta memoria.

Un radical heteroarilo significa un radical pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, indolilo, bencimidazolilo o furanilo.

- 5 El(los) compuesto(s) de la fórmula (I) pueden administrarse también junto con ingredientes activos adicionales.

La cantidad de un compuesto de fórmula I necesaria para lograr el efecto biológico deseado, depende de una serie de factores, por ejemplo, del compuesto específico elegido, del empleo pretendido, del modo de administración y del 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, que se puede administrar adecuadamente 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 unitarias pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. Así, las ampollas para inyecciones pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de dosis unitaria que se pueden administrar por vía oral, tales como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. Para la terapia de las anteriores condiciones, los compuestos de la fórmula I pueden ser usados en forma de compuesto solo, pero preferiblemente se encuentran en la forma de una composición farmacéutica con un vehículo adecuado. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable, en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición, y no ser dañino para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una dosis única, por ejemplo, en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso de ingrediente activo. Del mismo modo, puede haber presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos de la fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por 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 las adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea,

intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque la vía de administración más adecuada depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad de la afección que se va a tratar, y de la naturaleza del compuesto de fórmula I usado en cada caso. Las formulaciones revestidas y formulaciones revestidas de liberación lenta también están dentro del marco de la invención. Se prefieren las formulaciones resistentes a ácidos y a jugo gástrico. Los revestimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

- 10 Los compuestos farmacéuticos adecuados para la administración por vía oral pueden presentarse en forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, obleas, comprimidos para chupar o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula I; en forma de polvos o gránulos; como solución o como 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 ingredientes adicionales) se ponen en contacto. En general, las composiciones se producen por 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 tanto, se puede preparar un comprimido, por ejemplo, por compresión o moldeo de un polvo o gránulos del compuesto, según sea adecuado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos pueden ser producidos por compresión del compuesto en forma fluida tal como, por ejemplo, un polvo o gránulos, cuando proceda, mezclado con un aglutinante, fluidificante, diluyente inerte y/o uno o más agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s), en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeo del compuesto, que está en forma de polvo y se humedece con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden

- preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula I, que preferiblemente son isotónicas con la sangre del receptor al que van dirigidas. Estas preparaciones preferiblemente se administran por vía intravenosa, aunque la administración también puede ser por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas
- 5 preparaciones se pueden preparar preferiblemente mezclando el compuesto con agua y haciendo que la solución resultante sea estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de la invención contienen generalmente de 0,1 a 5 % en peso del compuesto activo.
- 10 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal, preferiblemente están en forma de supositorios de una sola dosis. Éstas se pueden producir mezclando un compuesto de la fórmula I con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y moldeando la mezcla resultante.
- 15 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico en la piel preferiblemente están 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 generalmente está presente en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo, de 0,5 a 2%.
- 20 También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos pueden estar en forma de una escayola que es adecuada para un contacto con la epidermis del paciente a largo plazo. Dichas escayolas, contienen adecuadamente el ingrediente activo en una solución acuosa que está tamponada, cuando es
- 25 adecuado, disuelta y/o dispersa en un adhesivo o dispersa en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo es de aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente de 3% a 15%. Una posibilidad es que el ingrediente activo sea liberado por electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).
- 30 Ingredientes activos adicionales adecuados para productos de combinación son: todos los antidiabéticos mencionados en la Rote Liste 2001, capítulo 12. Estos se pueden combinar con los compuestos de la fórmula I de la invención, en particular para una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación del ingrediente activo se puede producir por administración separada de los ingredientes activos al paciente, o en forma de

productos de combinación, en los que en una preparación farmacéutica hay 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.

- 5 Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de la insulina tales como, 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 tales como por ejemplo los descritos en el documento WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S, e ingredientes activos hipoglicémicos eficaces por vía oral.
- 10 En los ingredientes activos hipoglucémicos eficaces por vía oral se incluyen, preferiblemente, sulfonilureas, biguanidinas, meglitinidas, oxazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1, agentes de apertura de canales de potasio tales como por ejemplo, los descritos en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, sensibilizadores de insulina, inhibidores de enzimas
- 15 hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glicogenolisis, moduladores de la absorción de glucosa, compuestos que alteran el metabolismo de los lípidos, tales como ingredientes activos antihiperlipidémicos e ingredientes activos antilipidémicos, compuestos que reducen la ingestión de alimentos, agonistas de PPAR y PXR e ingredientes activos que actúan en el canal de potasio dependiente de ATP de las células
- 20 beta.

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

25

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran junto con un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como, por ejemplo, ezetimibe, tiqueside, pamaqueside.

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

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

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

10 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran junto con un fibrato, tal como, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato, bezafibrato.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran junto con un inhibidor de MTP tal como, por ejemplo, implitapide, BMS-201038, R-103757.

15 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran junto con un inhibidor de la absorción de ácido biliar (véase, por ejemplo, el documento US 6.245.744 o el documento US 6.221.897), tal como, por ejemplo, HMR 1741.

20 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran junto con un inhibidor de CETP, tal como, por ejemplo, JTT-705.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran junto con un adsorbente polimérico de ácidos biliares, tal como por ejemplo, colestiramina, colesevelam.

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

30 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran junto con un inhibidor de ACAT, tal como, por ejemplo, avasimibe.

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

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

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

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

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

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

15

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

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

20 En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran junto con una biguanida, tal como, por ejemplo, metformina.

En una realización adicional, los compuestos de la fórmula I se administran junto con una meglitinida, tal como, por ejemplo, repaglinida.

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

30 En una realización, los compuestos de fórmula I se administran junto con un inhibidor de α -glucosidasa, tal como, por ejemplo, miglitol o acarbosa.

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

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

En una realización adicional, los compuestos de la fórmula I se administran junto con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, y col., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), con antagonistas de NPY, por ejemplo con {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida de ácido naftalen-1-sulfónico; hidrocloreuro (CGP 71683A)), con agonistas de MC4 (por ejemplo, [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-amida de ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico; (documento WO 01/91752)), con antagonistas de orexina (por ejemplo, 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea; hidrocloreuro (SB-334867-A)), con agonistas de H3 (sal de ácido 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona-oxálico (documento WO 00/63208)); con agonistas de TNF, con 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, hidrocloreuro de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)-etilamino]-etanol (WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK-A (por ejemplo, sal de ácida trifluoroacética de ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (WO 99/15525)), inhibidores de recaptación de serotonina (por ejemplo, dexfenfluramina), compuestos mixtos serotoninérgico y noradrenérgicos (por ejemplo, WO 00/71549), agonistas de 5HT, por ejemplo, sal de ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperacin-oxálico (WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento (por ejemplo, hormona del crecimiento humana), compuestos de liberación de hormona del crecimiento (éster *terc*-butílico de ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el

documento EP 0 462 884), moduladores de desacoplamiento de proteína 2 ó 3, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, Doprexina),
5 inhibidores de 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 ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier;
10 Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2 (10), 1615-1622.

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

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

En otra realización, el otro ingrediente activo es sibutramina.

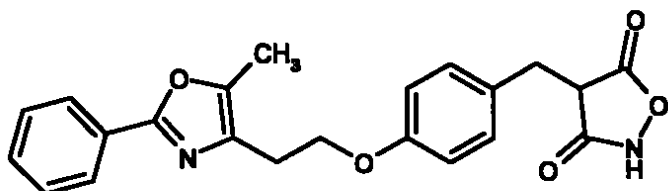
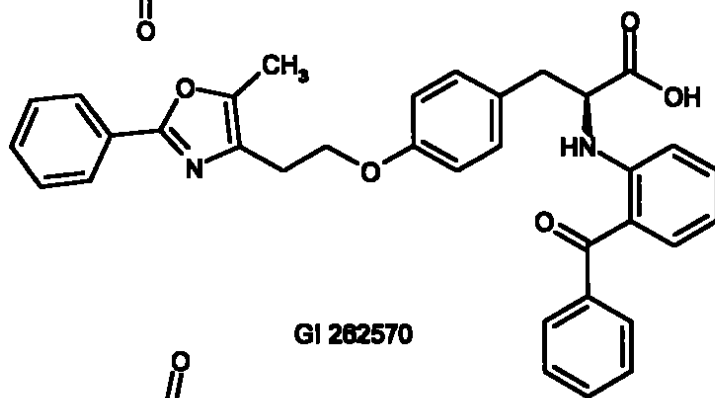
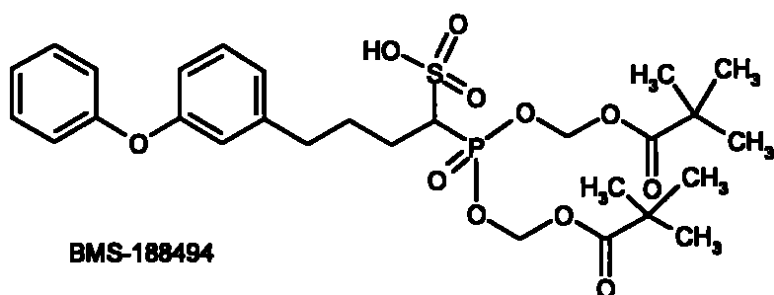
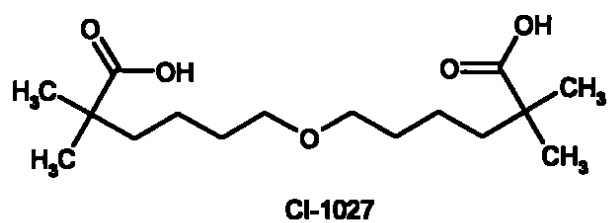
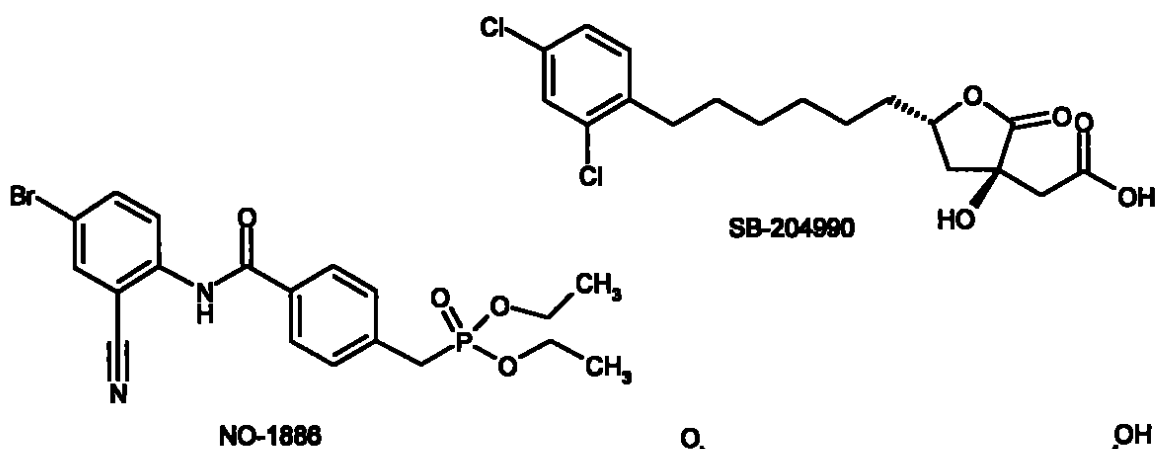
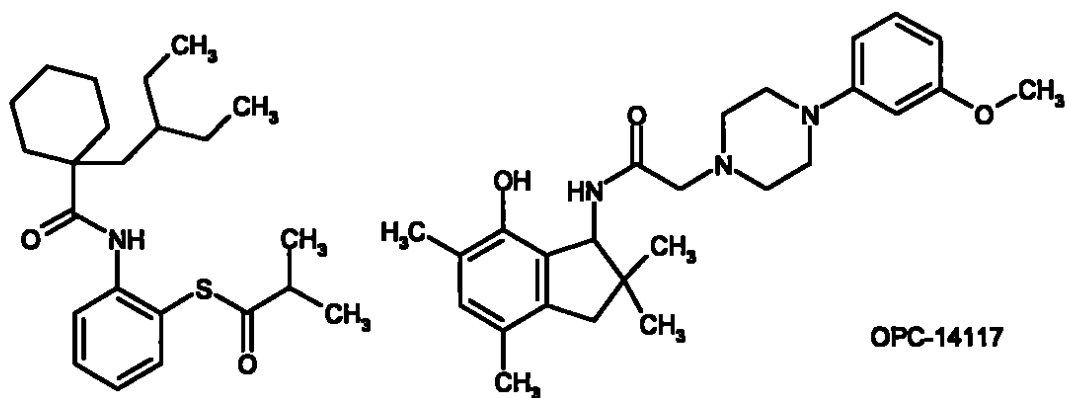
15 En otra realización, el otro ingrediente activo es orlistat.

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

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran junto con agentes de relleno, preferiblemente con agentes de relleno insolubles (véase, por ejemplo,
20 carob/Caromax[®] (Zunft H J; y col., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, *ADVANCES IN THERAPY* (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.)
Caromax es un producto que contiene algarroba, de 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
25 compuestos de fórmula I y Caromax[®]. En relación con esto, Caromax[®] se puede administrar también en forma de productos alimenticios, tales como por ejemplo, en productos de panadería o barras de muesli.

Cabe destacar que todas las combinaciones adecuadas de los compuestos de la invención con
30 uno o más de los anteriores compuestos, y opcionalmente con una o más sustancias farmacéuticamente activas adicionales, serán consideradas dentro de la protección conferida

por la presente invención.



La preparación de los compuestos de la fórmula I se describe en los siguientes esquemas:

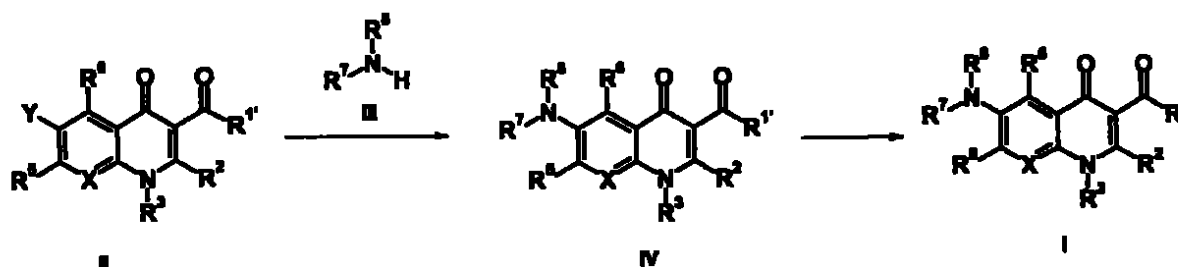
Los compuestos de la fórmula II pueden hacerse reaccionar en las condiciones de Buchwald con aminas de la fórmula III para dar lugar a los compuestos de la fórmula IV, en los que R^{1'}

5 tiene el significado de un éster. En este caso, Y es Br, I o triflato. Con estas condiciones de Buchwald es posible emplear sistemas catalíticos con Pd(OAc)₂ o Pd₂(dba)₃ como fuentes de paladio, BINAP, xantfos y DPPF como ligandos y Cs₂CO₃, K₃PO₄ ó NaO^tBu como bases. Los disolventes que pueden usarse son, por ejemplo, tolueno, DME, dioxano, THF o DMF. Las condiciones de reacción pueden ser seleccionadas entre calefacción convencional o

10 calefacción y reacción en un microondas. (Bibliografía: Buchwald, *Acc. Chem. Res.* 1998, 31, 805)

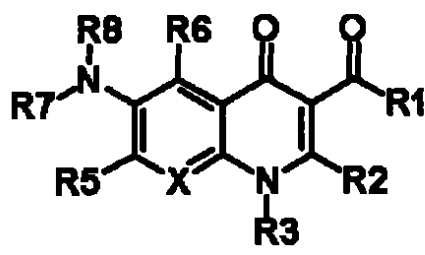
La posterior hidrólisis opcional de los compuestos de la fórmula IV y la conversión opcional de diferentes amidas o ésteres conducen a los compuestos de la fórmula I.

15 Esquema 1:



Los ejemplos presentados a continuación sirven para ilustrar la invención pero sin restringirla.

Tabla 1:



Ejemplo	R1	R2	R3	X	R5	R6	R7	R8
1	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
2	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
3	OH	H	Et	N	Me	H	H	
4	OH	H	Et	N	Me	H	H	

La actividad de los compuestos fue evaluada como se indica a continuación:

5

Ensayo de actividad de glicógeno fosforilasa a

Se midió el efecto de los compuestos sobre la actividad de la forma activa de la glicógeno fosforilasa (GPa) en la dirección inversa siguiendo la síntesis de glicógeno a partir de 1-fosfato de glucosa mediante la determinación de la liberación de fosfato inorgánico. Todas las reacciones fueron llevadas a cabo en la forma de determinaciones por duplicado en placas de microtitulación de 96 pocillos (Half Area Plates, Costar No 3696), midiendo el cambio en la absorción debido a la formación del producto de reacción en la longitud de onda especificada en un Lector Multiskan Ascent Elisa (Lab Systems, Finland).

15 Con el fin de medir la actividad enzimática de GPa en la dirección inversa, se usó el método general de Engers y col. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul;

48(7): 746-754) para medir la conversión de 1-fosfato de glucosa en glicógeno y en fosfato inorgánico, con las siguientes modificaciones: glicógeno fosforilasa a humana (por ejemplo con 0,76 mg de proteína/mL (Aventis Pharma Deutschland GmbH), disuelta en una disolución tampón E (β -glicerofosfato 25 mM, pH 7,0, EDTA 1 mM y ditioneitol 1 mM) fue diluida con
 5 tampón T (Hepes 50 mM, pH 7,0, KCl 100 mM, EDTA 2,5 mM, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 2,5 mM) y se añadieron 5 mg/mL de glicógeno hasta una concentración de 10 μ g de proteína/mL. Se prepararon sustancias de ensayo en forma de disolución 10 mM en DMSO y fueron diluidas hasta 50 μ M con disolución tampón T. A 10 μ L de esta disolución se les añadieron 10 μ L de glucosa 37,5 mM, disueltos en disolución tampón T, y 5 mg/mL de glicógeno, más 10 μ L de
 10 una disolución de glicógeno fosforilasa a humana (10 μ g de proteína/mL) y 20 μ L de 1-fosfato de glucosa, 2,5 mM. Se determinó la línea base de actividad de glicógeno fosforilasa a en ausencia de sustancia de ensayo añadiendo 10 μ L de disolución tampón T (DMSO al 0,1%). La mezcla fue incubada a temperatura ambiente durante 40 minutos, y se midió el fosfato inorgánico liberado mediante el método general de Drueckes y col. (Drueckes P,
 15 Schinzel R, Palm D, *Anal Biochem* 1995 Sep 1; 230(1): 173-177) con las siguientes modificaciones: se añaden 50 μ L de una disolución de parada de molibdato de amonio 7,3 mM, acetato de cinc 10,9 mM, ácido ascórbico al 3,6% y SDS al 0,9% a 50 μ L de la mezcla de enzimas. Tras incubación a 45°C durante 60 minutos, se midió la absorción a 820 nm. Para determinar el ruido de fondo de la absorción se añadió la disolución de parada, en una mezcla
 20 separada, inmediatamente después de la adición de la disolución 1-fosfato de glucosa. Este ensayo fue llevado a cabo con una concentración 10 μ M de la sustancia evaluada con el fin de determinar la inhibición concreta de glicógeno fosforilasa a *in vitro* provocada por la sustancia evaluada.

25 Tabla 2: Actividad biológica

Ej.	% de inhibición a 10 μ M
1	24
2	42
3	35
4	16

A partir de la tabla anterior, es evidente que los compuestos de la fórmula I inhiben la actividad de la glicógeno fosforilasa a, y, por tanto, son muy adecuados para reducir el nivel de glucosa en sangre.

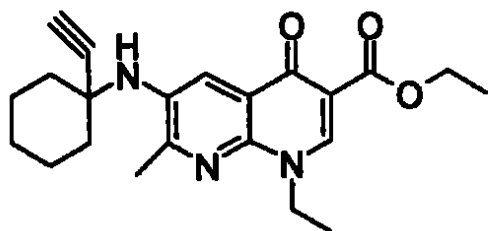
A continuación se describe con detalle la preparación de algunos ejemplos, y los demás compuestos de la fórmula I se obtuvieron de manera análoga:

5

Parte experimental:

Ejemplo 2

- 10 1-etil-6-(1-etinilciclohexilamino)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxilato de etilo



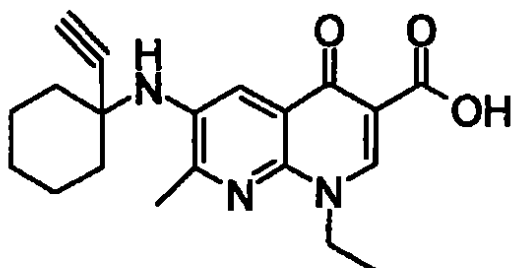
- 15 Se transfirieron 100 mg de 6-bromo-1-etil-8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxilato de etilo junto con 36 mg de 1-etinilciclohexilamina, 6,6 mg de Pd(OAc)₂, 36 mg de XANTPHOS y 200 mg de carbonato de cesio en un recipiente de reacción adecuado, se generó una atmósfera de gas protectora con argón, y se añadieron 10 mL de dioxano. A continuación se calentó a 80°C durante 8 horas. Se aisló el producto puro a partir de la disolución de reacción mediante cromatografía en un sistema de HPLC. Esto implicó el uso
- 20 de una columna Merck Purospher- RP18 y de una mezcla acetonitrilo:agua como eluyente; el contenido inicial de acetonitrilo fue del 15% y aumentó hasta el 95% a lo largo de un periodo de 20 minutos.

Rendimiento: 4%

Ejemplo 3

Ácido 1-etil-6-(1-etinilciclohexilamino)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico

5



Se disolvió 1-etil-6-(1-etinilciclohexilamino)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-

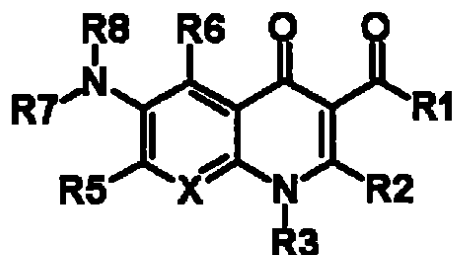
3-carboxilato de etilo (10 mg) en 5 mL de dioxano, se añadieron 2,5 equivalente de NaOH 1

- 10 N, y la mezcla fue calentada hasta 60°C durante 4 h. La eliminación del disolvente a vacío fue seguida mediante cromatografía en un sistema de HPLC para purificar el producto. Se aisló el producto puro a partir de la disolución de reacción mediante cromatografía en un sistema de HPLC. Esto implicó el uso de una columna Merck Purospher- RP18 y de una mezcla acetronitrilo:agua como eluyente; el contenido inicial de acetronitrilo fue del 15% y aumentó
- 15 hasta el 95% a lo largo de un periodo de 20 minutos.

Rendimiento: 85%

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

en la que los significados son

- R1 OH, O-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquil-(C₁-C₆))₂ ó O-(C₁-C₆)-OCO-alquilo (C₁-C₆);
- R2 H, alquilo (C₁-C₆) o fenilo;
- R3 H, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), piridilo o fenilo, en el que el alquilo puede ser sustituido por R9 y en el que el piridilo o el fenilo pueden estar sustituidos con R10;
- R9 NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquil-(C₁-C₆))₂, cicloalquilo (C₃-C₇), heteroalquilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, en el que el fenilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos con R11;
- R10 F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆) o N-(alquil-(C₁-C₆))₂;
- R11 F, Cl, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);
- X N;
- R5, R6, independientemente el uno del otro, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆) ó O-alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo puede estar sustituido más de una vez

con F, Cl o Br;

R7 H o alquilo (C₁-C₆);

5

R8 cicloalquilo (C₃-C₁₂), en el que el cicloalquilo puede estar sustituido con alquilo-(C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), alquinilo (C₁-C₄), F, Cl, CN, CF₃, COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);

10 y sus sales fisiológicamente toleradas.

2. Un compuesto de la fórmula I como el reivindicado en la reivindicación 1, en el que los significados son

15 R1 OH, O-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquil-(C₁-C₆))₂ ó O-(C₁-C₆)-OCO-alquilo (C₁-C₆);

R2 H;

20 R3 H, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), piridilo o fenilo, en el que el alquilo puede ser sustituido por R9 y en el que el piridilo o el fenilo pueden estar sustituidos con R10;

25 R9 NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquil-(C₁-C₆))₂, cicloalquilo (C₃-C₇), heteroalquilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, en el que el fenilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos con R11;

R10 F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆) o N-(alquil-(C₁-C₆))₂;

30

R11 F, Cl, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);

X N;

- R5, R6,

H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆) ó O-alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;
- 5

R6

H;

R7

H;
- 10

R8

cicloalquilo (C₃-C₁₂), en el que el cicloalquilo puede estar sustituido con alquilo-(C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), alquinilo (C₁-C₄), F, Cl, CN, CF₃, COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);
- y sus sales fisiológicamente toleradas.
- 15

3.

Un compuesto de la fórmula I como el reivindicado en las reivindicaciones 1 ó 2, en el que los significados son
- R1

OH, O-alquilo (C₁-C₆);

R2

H;

20

R3

alquilo (C₁-C₈);

R9

NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquil-(C₁-C₆))₂, cicloalquilo (C₃-C₇), heteroalquilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, en el que el fenilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos con R11;

25

R10

F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆) o N-(alquil-(C₁-C₆))₂;

30

R11

F, Cl, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);

X

N;

R5, R6,

H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆) ó O-alquilo (C₁-C₆), en el que el

alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;

R6 H;

5 R7 H;

R8 cicloalquilo (C₃-C₁₂), en el que el cicloalquilo puede estar sustituido con alquilo-(C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), alquinilo (C₁-C₄), F, Cl, CN, CF₃, COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);

10

y sus sales fisiológicamente toleradas.

4. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 para su uso como medicamento.

15

5. Un medicamento que comprende uno o más compuestos como los reivindicados en la reivindicación 1.

20

6. Un medicamento que comprende uno o más de los compuestos reivindicados en la reivindicación 1, y al menos otro ingrediente activo adicional.

7. El medicamento reivindicado en la reivindicación 4, en el que el otro ingrediente activo comprende uno o más

25

antidiabéticos, ingredientes activos hipoglicémicos, inhibidores de HMGCoA reductasa, inhibidores de la absorción del colesterol, agonistas PPAR gamma, agonistas PPAR alfa, agonistas PPAR alfa/gamma, fibratos, inhibidores de MTP, inhibidores de la absorción de ácido biliar, inhibidores de CETP, adsorbentes poliméricos de ácido biliar, inductores del receptor de LDL, inhibidores de ACAT, antioxidantes, inhibidores de lipoproteína lipasa, inhibidores de ATP-citrato liasa, inhibidores de escualeno sintetasa, antagonistas de

30

lipoproteína(a), inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inhibidores de α -glucosidasa, ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio de las células beta dependiente de ATP, 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 β 3, agonistas de MSH

(hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK, inhibidores de la recaptación de serotonina, compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas de crecimiento, compuestos liberadores de la hormona de crecimiento, agonistas de TRH, moduladores de la proteína de desacoplamiento 2 ó 3, agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina),
5 inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR- β o anfetaminas.

10 8. El uso de los compuestos reivindicados en la reivindicación 1, para la producción de un medicamento para reducir la glucosa en sangre.

9. El uso de los compuestos reivindicados en la reivindicación 1, para la producción de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo II.

15 10. El uso de los compuestos reivindicados en la reivindicación 1, para la producción de un medicamento para el tratamiento de trastornos del metabolismo de lípidos y de carbohidratos.

20 11. El uso de los compuestos reivindicados en la reivindicación 1, para la producción de un medicamento para el tratamiento de manifestaciones arterioscleróticas.

12. El uso de los compuestos reivindicados en la reivindicación 1, para la producción de un medicamento para el tratamiento de la resistencia a la insulina.

25 13. Un proceso para la producción de un medicamento que comprende uno o más de los compuestos reivindicados en la reivindicación 1, que comprende mezclar el ingrediente activo con un vehículo farmacéuticamente adecuado y convertir dicha mezcla en una forma adecuada para su administración.

PCT

ANTRAG

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

PCT/EP 2005 / 0 0 0 3 7 3	
Internationales Aktenzeichen	
15 JAN 2005	(15 01 2005)
Internationales Anmeldedatum	
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)	2004/0008

Feld Nr. I	BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG
Cycloalkyl substituierte 7-Amino-4-chinolon-3-carbonsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel	

Feld Nr. II	ANMELDER	☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder
-------------	----------	---

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats angegeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)	Telefonnr.: (069) 305-12104
Aventis Pharma Deutschland GmbH Brüningstraße 50 85929 Frankfurt	Telefaxnr.: (069) 357175
Deutschland	Fernschreiber:.
	Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
------------------------------------	-----------------------------------

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:	☒ Alle Bestimmungstaaten	☒ Alle Bestimmungstaaten 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 angegeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)	Diese Person ist:
DEFOSSA, Elisabeth Scheidgraben 10 85510 Idstein Deutschland	☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)
	Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
------------------------------------	-----------------------------------

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:	☐ Alle Bestimmungstaaten	☐ Alle Bestimmungstaaten 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 angegeben.)	Telefonnr.: (069) 305-12104
Aventis Pharma Deutschland GmbH Patent- und Lizenzabteilung Industriepark Höchst, Geb. K 801 85926 Frankfurt Deutschland	Telefaxnr.: (069) 357175
	Fernschreiber:.
	Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:

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

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

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

KADEREIT, Dieter
Freiherr-vom-Stein-Str. 3
63071 Offenbach
Deutschland

Diese Person ist:

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

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

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

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)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

Alle Bestimmungsstaaten

☐

Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

Die im 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.)

SCHMOLL, Dieter
Bolongarstr. 101C
65929 Frankfurt
Deutschland

Diese Person ist:

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

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

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

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

HERLING, Andreas
Am Walberstüch 5
65520 Bad Camberg
Deutschland

Diese Person ist:

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

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

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

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

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
<i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i>	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> WENDT, Karl-Ulrich Wolfgangstr. 21 60433 Frankfurt Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> RUF, Sven Parkstraße 9 65439 Flörsheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i>	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i>	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsr. 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:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Item(1) 31. January 2004 (31.01.2004)	102004004971.8	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 Recherchenzuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehördebestellt 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 Neuheitsschuldlichkeit :

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive

Erklärungsblätter): : 5

Beschreibung (ohne

Sequenzprotokollenteil): : 22

Ansprüche: : 6

Zusammenfassung: : 1

Zeichnungen: :

Tellaanzahl: : 34

Sequenzprotokoll :

Diesbezügliche Tabellen :

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

Gesamtanzahl: : 34

(b) ☐ ausschließlich in computerisierter Form (Abschnitt 801 (a)(i))(i) ☐ Sequenzprotokolle(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen(c) ☐ auch in computerisierter Form (Abschnitt 801 (a)(i))(i) ☐ Sequenzprotokolle(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

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

☐ Sequenzprotokolle:.....☐ diesbezügliche Tabellen:.....

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

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

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

1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderen biologischen Material9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierter Form (Art und Anzahl der Datenträger)(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind)10. ☐ Tabellen in computerisierter Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger)(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater)(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)11. ☐ Sonstige (einschließlich angeben):

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 unterschreibt.

Aventis Pharma Deutschland GmbH

PPa

i.V. Kapp

Dr. Wein

Dr. Rupp

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:

15 JAN 2005

(15. 01. 05)

2. Zeichnungen

☐ eingegangen:☐ nicht eingegangen:

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

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

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

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

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

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

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

PATENT COOPERATION TREATY

59

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 12 December 2005 (12.12.2005)	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Patentabteilung Vorg. 21. Dez. 2005	RU
Applicant's or agent's file reference 2004/0006	☐ vv. ☐ ablegen ☐ Vert. als Vorg. / angesetzt	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2005/000373	International filing date (day/month/year) 15 January 2005 (15.01.2005)	

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☐ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

069/305-12104

Facsimile No.

069/357-175

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☒ the name
 ☐ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

069/305-12104

Facsimile No.

069/357-175

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The above change is to be recorded also in respect of the address for correspondence, as indicated in the addressee box at the top of this form

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority
 ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.70.80

Authorized officer

V. BLANC

Telephone No. (41-22) 338 9888

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 11 March 2005 (11.03.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2004/0006	
International application No. PCT/EP2005/000373	International filing date (day/month/year) 15 January 2005 (15.01.2005)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 31 January 2004 (31.01.2004)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH et al	

- 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).
- (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(a) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (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(a) 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>
31 Janu 2004 (31.01.2004)	10 2004 004 971.8	DE	16 Febr 2005 (16.02.2005)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.70.80	Authorized officer Chantal AUMAITRE Telephone No. (41-22) 338 8669
--	--

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-073779-00000-0000
Fec: 2006-07-27 16:49:55 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tta. 11 PATENTE VII
Cve: 379 FASORACIONALI
Art. 411 REPRESENTACION

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

31-08-06

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH

Dirección: Bruningstrasse 50, 65929 Frankfurt, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección: Carrera 11ª 94-76 oficina 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: 2.930.616 TP 2698

④

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: DEFOSSA, Elisabeth

Dirección: Scheidgraben 10

Nacionalidad o Domicilio: 65510 Idstein (Alemania)

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/000373

Fecha: Enero 15 de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/073231 A1

Fecha: Agosto 11 de 2005

⑥ Título (54) Derivados de ácido 7-amino-4-quinolona-3-carboxílico sustituidos con cicloalquilo, método para la producción de los mismos y su uso como medicamentos.

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 471/04

A 61 K 31/4375 A 61 P 3/10

⑧ PRIORIDAD:

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Numero de Solicitud

SI ☒ NO ☐

Alemania

Enero 31 de 2004

10 2004 004 971.8

⑨

Comprobante de pago No. 26-36,753

Fecha Julio 26 de 2006

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

CONTINUACIÓN INVENTORES CON DIRECCIÓN Y DOMICILIO

Nombre: KADEREIT, Dieter
Dirección: Freiherr-vom-Stein-Strasse 3
Domicilio: 63071 Offenbach (Alemania)

Nombre: KLABUNDE, Thomas
Dirección: Richard-Biringer-Weg 11
Domicilio: 65929 Frankfurt (Alemania)

Nombre: SCHMOLL, Dieter
Dirección: Bolongarostrasse 101C
Domicilio: 65929 Frankfurt (Alemania)

Nombre: HERLING, Andreas
Dirección: Am Walberstuck 5
Domicilio: 65520 Bad Camberg (Alemania)

Nombre: WENDT, Karl-Ulrich
Dirección: Wolfgangstrasse 21
Domicilio: 60433 Frankfurt (Alemania)

Nombre: RUF, Sven
Dirección: Parkstrasse 9
Domicilio: 65439 Florsheim (Alemania)



REFERENCES

Indirizzo : 00194 Roma

Faltens 17

Fein (UIC): 2025-02-23 13:42:01

Trunkline 1 800 AIRLINES 1 AIRCRAFT/ 421 PASSENGERS

Dependencias: 0000 DIVISION DE FUENTES COMUNITARIAS
PROYECTO N. 00000

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones**

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

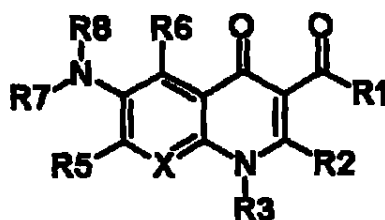
PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicaci3n de que se solicita la concesi3n de una patente.	()	()	()
-Datos de identificaci3n del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Descripci3n de la invenci3n.	()	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
-Indicaci3n de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificaci3n del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representaci3n gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpore el diseño.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
-Indicaci3n de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificaci3n del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representaci3n gráfica del Esquema Trazado.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firm Responsibility:

Factus:

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

en la que los significados son

- R1 OH, O-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquil-(C₁-C₆))₂ ó O-(C₁-C₆)-OCO-alquilo (C₁-C₆);
- R2 H, alquilo (C₁-C₆) o fenilo;
- R3 H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), piridilo o fenilo, en el que el alquilo puede ser sustituido por R9 y en el que el piridilo o el fenilo pueden estar sustituidos con R10;
- R9 NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquil-(C₁-C₆))₂, cicloalquilo (C₃-C₇), heteroalquilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, en el que el fenilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos con R11;
- R10 F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆) o N-(alquil-(C₁-C₆))₂;
- R11 F, Cl, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH o COO-alquilo (C₁-C₆);
- X N;
- R5, R6, independientemente el uno del otro, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆) ó O-alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo puede estar sustituido más de una vez

 INDUSTRIA Y COMERCIO SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País		(51) Int. Cl. (71) Solicitante(s) (72) Inventor(es) (74) Apoderado:	
(54) Título:			

Resumen - Reivindicación(es) :

con F, Cl o Br;

R7 H o alquilo (C₁-C₆);

R8 cicloalquilo (C₃-C₁₂), en el que el cicloalquilo puede estar sustituido con alquilo-(C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), alquinilo (C₁-C₄), F, Cl, CN, CF₃, COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);

y sus sales fisiológicamente toleradas.

2. Un compuesto de la fórmula I como el reivindicado en la reivindicación 1, en el que los significados son

R1 OH, O-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquil-(C₁-C₆))₂ ó O-(C₁-C₆)-OCO-alquilo (C₁-C₆);

R2 H;

R3 H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), piridilo o fenilo, en el que el alquilo puede ser sustituido por R9 y en el que el piridilo o el fenilo pueden estar sustituidos con R10;

R9 NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquil-(C₁-C₆))₂, cicloalquilo (C₃-C₇), heteroalquilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, en el que el fenilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos con R11;

R10 F, Cl, Br, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆) o N-(alquil-(C₁-C₆))₂;

R11 F, Cl, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH o COO-alquilo (C₁-C₆);

X N;

...descrito la invención como antecede, se declara como propiedad
...en las siguientes

Reivindicaciones

1. Una composición que comprende:
 - (a) un sólido que comprende un fármaco de baja solubilidad y un potenciador de la concentración;
 - (b) estando presente el citado polímero potenciador de la dispersión en la citada composición en una cantidad suficiente para que la citada composición proporcione una concentración potenciada del citado fármaco de baja solubilidad en un entorno de uso respecto a una primera composición de control constituida esencialmente por una mezcla de una cantidad equivalente del citado fármaco en forma cristalina y una cantidad equivalente del citado polímero potenciador de la concentración; y
 - (c) en la que al menos una porción del citado fármaco está presente en regiones ricas en fármaco, y las citadas regiones ricas en fármaco están dispersadas a lo largo de regiones pobres en fármaco ricas en polímero, y en la que al menos un 20% en peso del citado fármaco de baja solubilidad está en estado semordenado.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que la citada composición mejora la estabilidad respecto a una segunda composición de control constituida esencialmente por dispersión sólida amorfa de una cantidad equivalente del citado fármaco y una cantidad equivalente del citado polímero potenciador de la concentración, siendo el citado fármaco en la citada segunda composición de control al menos un 90% en peso amorfo.

65

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesion de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◆ Descripción de la invención [✓]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y 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 se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha 27/07/06

Carrera 13 No 27 00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogota D C Colombia

65
66

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

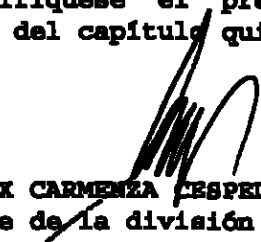
REFERENCIA	Radicación No.	6 73779
	Solicitud internacional	EP2005/000373
	Fecha inicio fase nacional	31/08/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11104

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

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 SET. 2006 aalvarado