

Q.F

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SIC

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

21. EXPEDIENTE No.

06 73780

54. TITULO: DERIVADOS DE ÁCIDO 7-FENILAMINO-4-QUINOLONA-3-CARBOXÍLICO, MÉTODOS PARA SU PRODUCCIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL: $A61K \frac{31}{4375}$ $A61P \frac{3}{10}$

71. SOLICITANTE: SANOFL-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

DOMICILIO: FRANKFURT, ALEMANIA

74. APODERADO: LUIS PATIÑO LEYVA

22. SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.: 27 DE JULIO DE 2005

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: Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección Cra 11 A No 94 - 76 of 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual

Número: 2930616 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/EP2005/000363

Fecha: 15 de Enero de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/ 073229 A1

Fecha : 11 de Agosto de 2005

⑥

Título (54) Derivados de ácido 7-fenilamino-4-quinolona-3-carboxílico, métodos para su producción y su uso como medicamentos.

⑦

Clasificación Internacional (51) C 07 D 471/04

⑧

PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

Alemania

(32) Fecha

31 de Enero de 2004

10 de Julio de 2004

(31) Numero de Solicitud

10 2004 004 973.4

10 2004 033 405.6

⑨

Comprobante de pago No. 06-56.754

Fecha Julio 26 de 2006

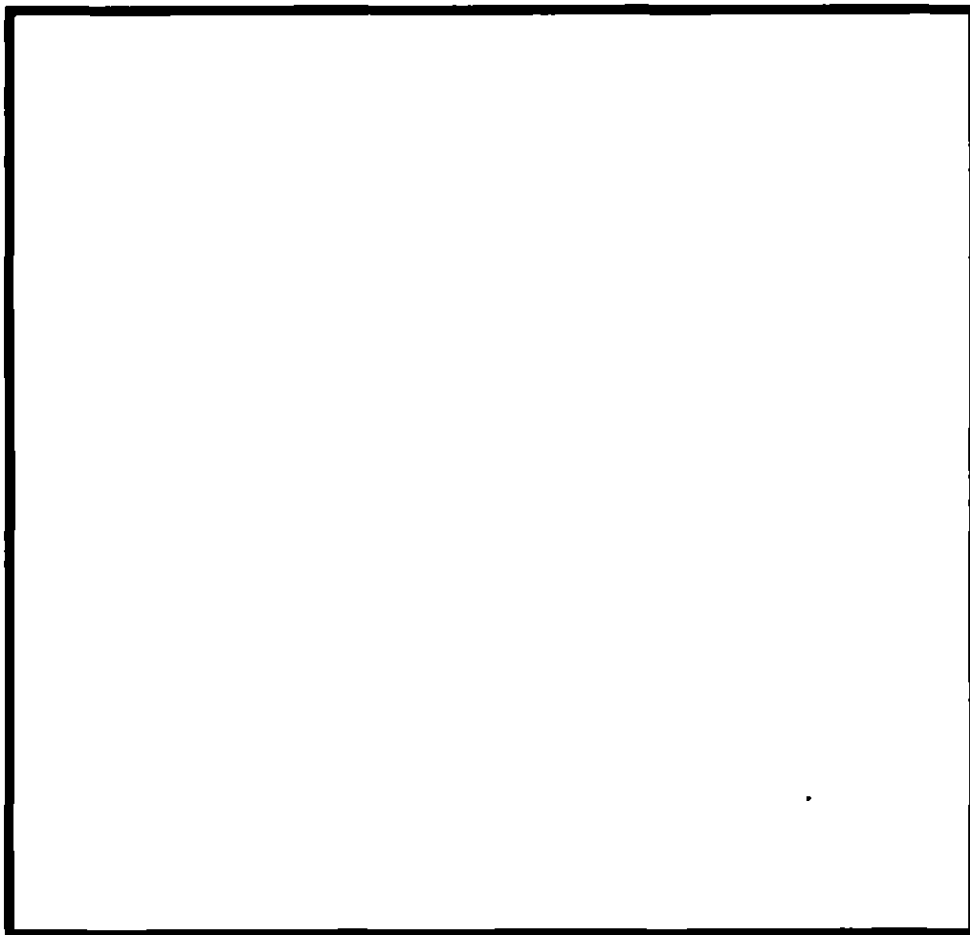
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

V-20-20

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 PATINO JEYVA

FIRMA: 

C.C. 2930616 de Bogotá.

T.P. 2698

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

INVENTORES CON DIRECCIÓN Y DOMICILIO

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

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

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

Nombre: SCHMOLL, Dieter /
Dirección: Bolongarostr. 101C, 65929
Domicilio: Frankfurt (DE)

Nombre: HERLING, Andreas /
Dirección: Am Walberstück 5, 65520
Domicilio: Bad Camberg (DE)

Nombre: WENDT, Karl-Ulrich /
Dirección: Wolfgangstr. 21, 60433
Domicilio: Frankfurt (DE)

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: 06-073780- -00000-0000
Fec: 2008-07-27 18:51:25 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYI
Cve: 378 FASCNACIONALI
A= 411 DECEMBER 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 56,734
FECHA : JULIO 26 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLNANN S	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

Nº. 52530



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:

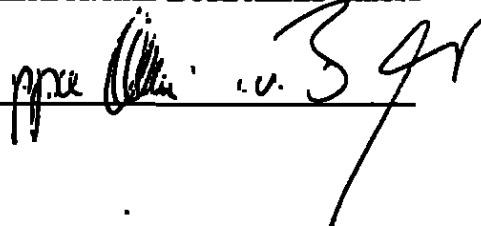
1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial models, as well as their assignments, extensions and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute 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

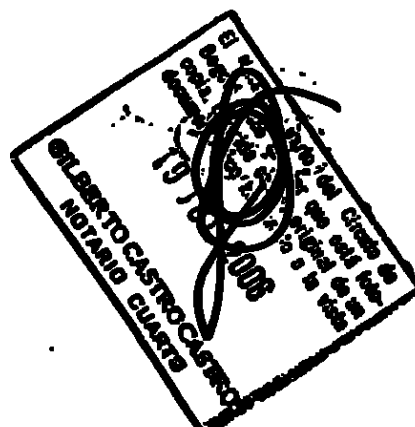
Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

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,

warden 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

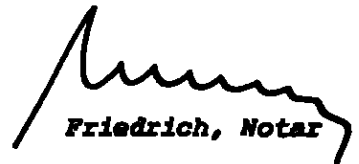
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

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

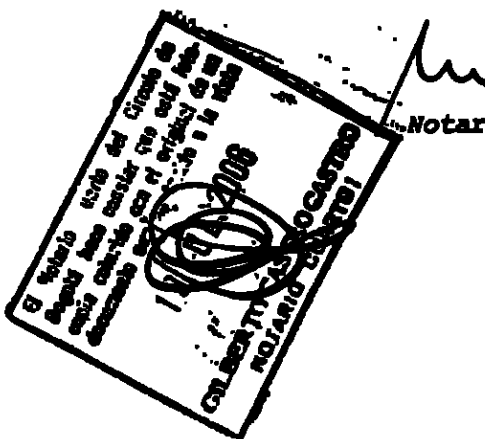



Friedrich, Notar

Kostenrechnung :

Wert : 10.000,-- EUR
Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.
Gebühr § 150 Kost.O.
Steuer 16 %

13,50 EUR
13,-- EUR
4,24 EUR
30,74 EUR





APOSTILLE

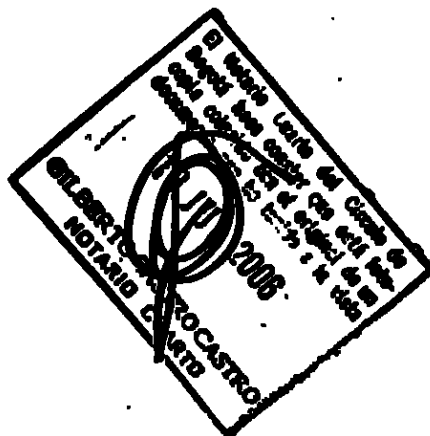
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

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

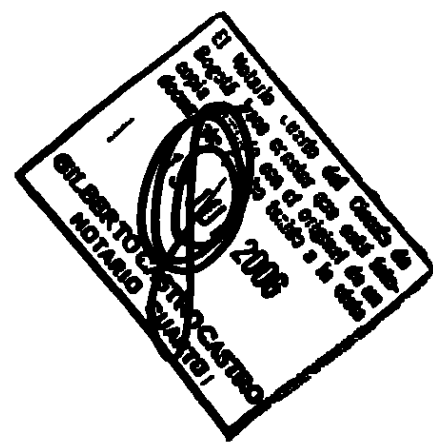
8. Bajo el No.: 91 Ea A 9637

9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL
EN FRANKFURT AM MAIN

10. Firma: Por encargo: Simon

22 NOV 2005 13:00
2005 12 05 13:00
2005 12 05 13:00

2005 12 05 13:00
2005 12 05 13:00
2005 12 05 13:00



Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 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 esta 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.

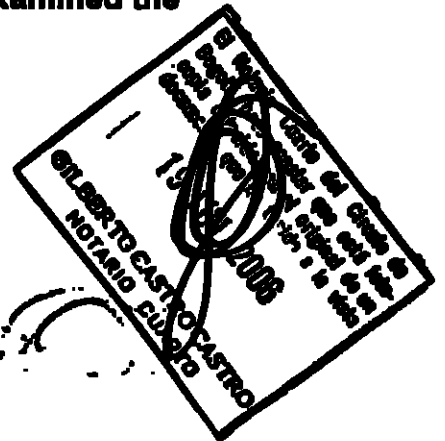
All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

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

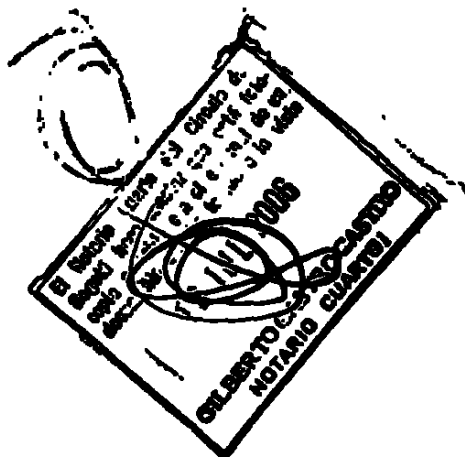
Bestätigt

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



10. Unterschrift

I.A. Simon



[Traducción Oficial del Inglés]

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]

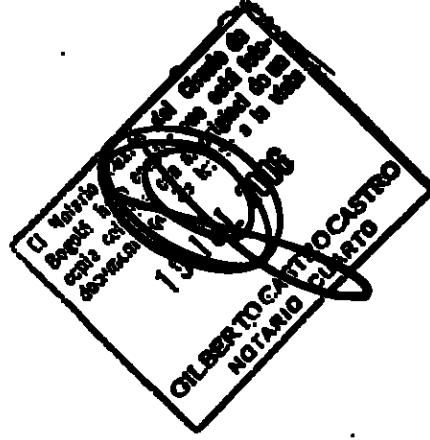
M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ
Traductor Oficial
Reg. 911 de Mayo 1988 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1962710
Riquelme
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES DE

2006 JUL 18 A 10:59
Chir
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 2005/073229 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 471/04,
A61K 31/4375, A61P 3/10, C07D 215/54, C07F 9/00,
C07D 401/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/000363

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 004 973.4 31. Januar 2004 (31.01.2004) DE
10 2004 033 405.6 10. Juli 2004 (10.07.2004) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DEFOSSA, Ellen-
beth [DE/DE]; Scheidgraben 10, 65510 Idstein (DE).
KADEREIT, Dieter [DE/DE]; Freiherr-vom-Stein-Str.
3, 63071 Offenbach (DE). RUF, Sven [DE/DE]; Park-
strasse 9, 65439 Flörsheim (DE). KLABUNDE, Thomas
[DE/DE]; Richard-Biringer-Weg 11, 65929 Frankfurt

(DE) SCHMOLL, Dieter [DE/DE]; Bolongarstr. 101C,
65929 Frankfurt (DE). HERLING, Andreas [DE/DE];
Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg (DE). WENDT,
Karl-Ulrich [DE/DE]; Wolfgangstr. 21, 60433 Frankfurt
(DE).

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

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

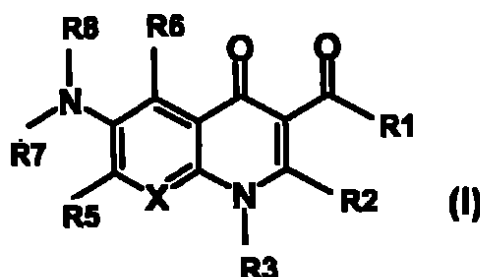
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 7-PHENYLAMINO-4-QUINOLONE-3-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, METHODS FOR PRODUCTION
AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: 7-PHENYLAMINO-4-CHINOLON-3-CARBONSÄURE-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTEL-
LUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to 7-phenylamino-4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives, the physiologically-acceptable salts and physiologically-functional derivatives thereof, also compounds of formula (I), where the groups have the given meanings and the physiologically-acceptable salts thereof. Said compound are suitable for use, for example, as medicaments for the prevention and treatment of type 2 diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 7-Phenylamino-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 2005/073229 A1



— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

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

I.

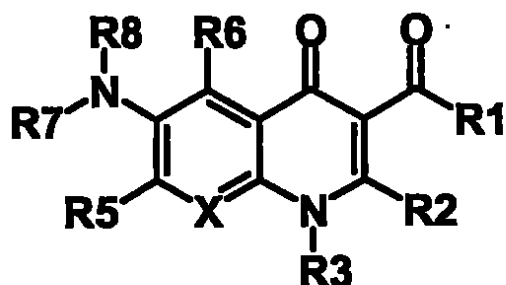
7-Phenylamino-4-chinolon-3-carbonsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

- 5 Die Erfindung betrifft 7-Phenylamino-4-chinolon-3-carbonsäure-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 und Bennet et al. J. Chem. Soc., 1949, 227-229).

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,



I

worin bedeuten

20

R1 OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl oder O-(C₁-C₈)-Alkyl-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 Phenyl oder Pyridyl durch R10 substituiert sein können;

- R9 NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, O-Phenyl oder Phenyl, wobei Phenyl und Heteroaryl durch R11 substituiert sein können;
- 5 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, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;
- 10 X C-R4 oder N;
- R4 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;
- 15 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, F, Cl, Br, NO₂, CN oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- 20 R7 H oder (C₁-C₈)-Alkyl;
- R8 Phenyl, wobei Phenyl bis zu fünf mal substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CN, NO₂, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Benzoyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, P(O)-(O-(C₁-C₄)-Alkyl)₂ oder Heteroalkyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, Br, COOH, oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;
- 25
- 30 Heteroalkyl heterozyklischer, gesättigter oder ungesättigter 4- bis 7-gliedriger Ring, der bis zu 3 Heteroatome N, O oder S als Ringglieder enthalten kann,

wobei der Ring substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CN, NO₂, (C₁-C₄)-Alkyl, OH, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl;

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste gleichzeitig
5 folgende Bedeutung haben;

X gleich N, R1 gleich OH, R2, R3, R4, R5 und R7 gleich H und R8 gleich
unsubstituiertes Phenyl;

10 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

15

R1 OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl oder O-(C₁-C₈)-Alkyl-OCO-(C₁-C₈)-Alkyl;

R2 H, (C₁-C₈)-Alkyl oder Phenyl;

20

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

25

R9 NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-
C₇)-Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, O-Phenyl oder Phenyl, wobei
Phenyl und 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;

30

R11 F, Cl, (C₁-C₈-Alkyl), O-(C₁-C₈)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-
Alkyl)₂, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;

- X** **C-R4 oder N;**
- 5** **R4** **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;**
- 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;**
- 10** **R6** **H, F, Cl, Br, NO₂, CN oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;**
- R7** **H oder (C₁-C₈)-Alkyl;**
- 15** **R8** **Phenyl, wobei Phenyl bis zu fünf mal substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CN, NO₂, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Benzoyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, P(O)-(O-(C₁-C₄)-Alkyl)₂ oder Heteroalkyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, Br, COOH, oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;**
- 20**
- Heteroalkyl** **heterozyklischer, gesättigter oder ungesättigter 4- bis 7-gliedriger Ring, der bis zu 3 Heteroatome N, O oder S als Ringglieder enthalten kann, wobei der Ring substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CN, NO₂, (C₁-C₄)-Alkyl, OH, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl;**
- 25**

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R1 **OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl oder O-(C₁-C₈)-Alkyl-OCO-(C₁-C₈)-Alkyl;**

R2 H;

R3 Phenyl, wobei Phenyl durch R10 substituiert sein kann;

5

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;

X C-R4;

10

R4 H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R5 H, F, Cl, (C₁-C₈)-Alkyl;

15 R6 H;

R7 H;

R8 Phenyl, wobei Phenyl bis zu fünf mal substituiert sein kann durch F, Cl;

20

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

25

R1 OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl;

R2  H;

30 R3 Phenyl, wobei Phenyl durch R10 substituiert ist;

R10 COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl;

X C-R4;

R4 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R5 F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R6 H;

R7 H;

R8 Phenyl, wobei Phenyl ein bis zu fünf mal substituiert ist durch F, Cl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R8 gleich Phenyl ist und dieses zweifach mit F oder Cl in ortho und para Stellung substituiert oder dreifach mit F oder Cl in ortho, ortho und para Stellung substituiert ist.

Weiterhin besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R8 gleich Phenyl ist und dieses dreifach mit F oder Cl in ortho, ortho und para Stellung substituiert ist.

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.

Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 und Heteroalkyl können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

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

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

15

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

20

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.

25

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.

30

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
5 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.

10

Unter einem Heteroarylrest wird ein Pyridinyl-, Pyrrolyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Thiophenyl- oder ein Furanylrest verstanden.

15 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
20 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
25 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
30 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.
- 15 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.
- 25

- Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenskapseln, 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,
- 30

- nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

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

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

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

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

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten gegebenenfalls 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 2003, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

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

- 5 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,
10 die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

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

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

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

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

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

5

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

- 10 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.

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

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

20

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

- 25 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.

- 30 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.

5 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-

Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure

5 Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)), Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-

10 Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future

15 (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;

20 siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder

25 Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

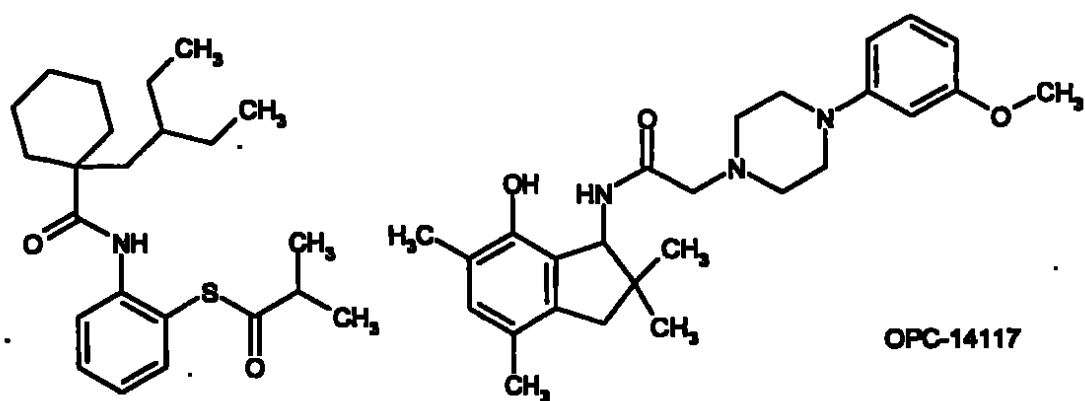
Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

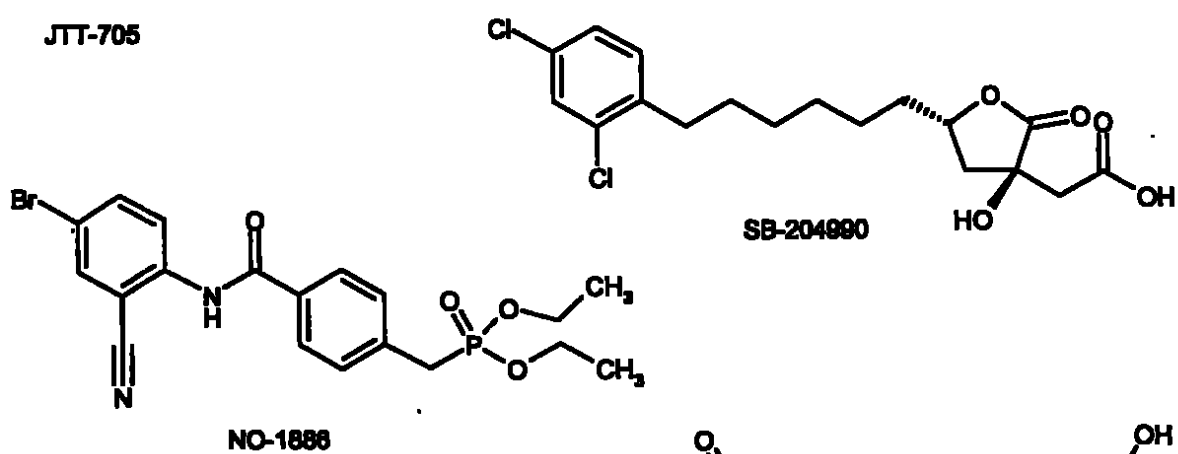
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

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

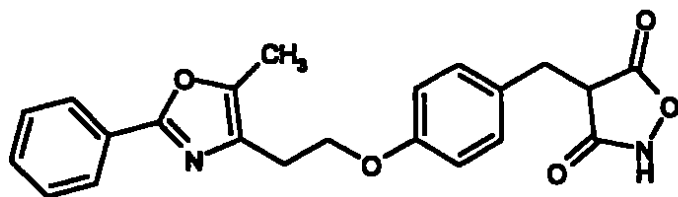
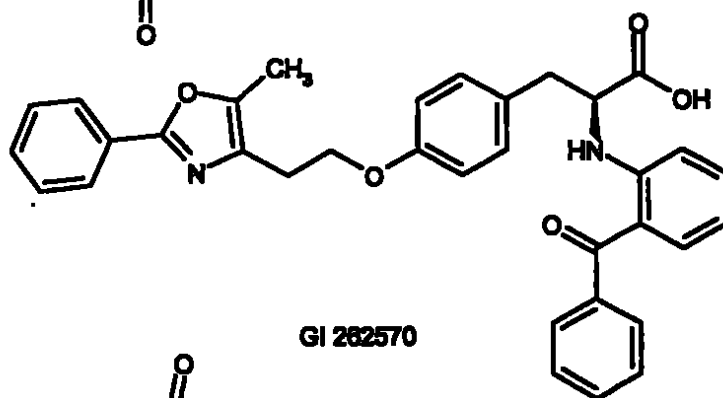
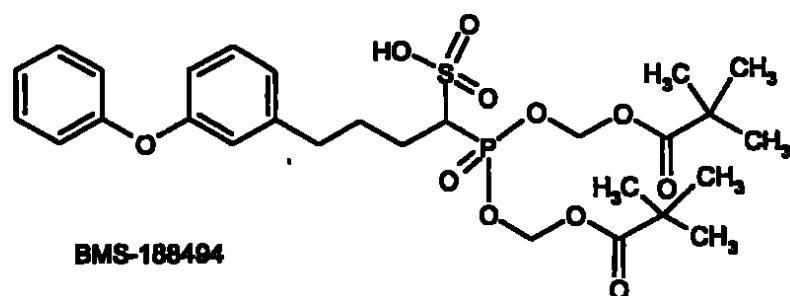
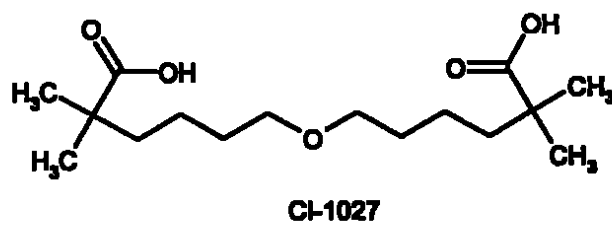
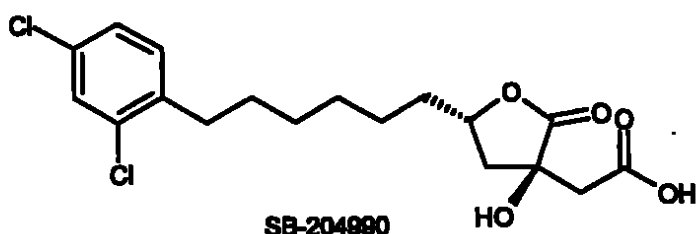
Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



JTT-705



SB-204990



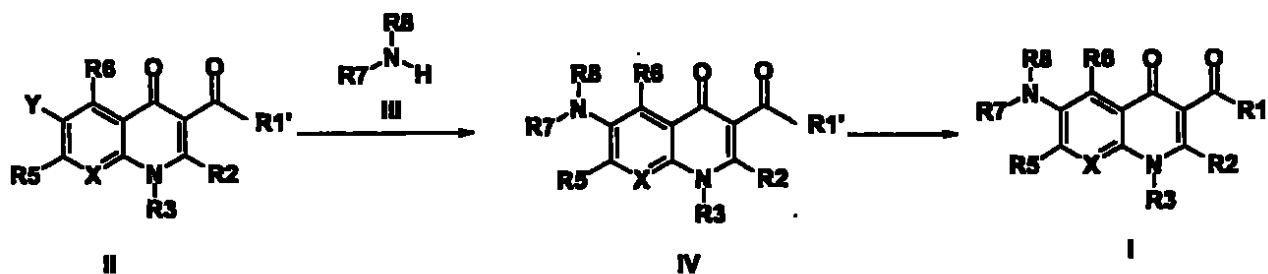
Die Herstellung der Verbindungen der Formel I ist in den folgenden Schemata beschrieben:

5

Verbindungen der Formel II werden unter Buchwald Bedingungen mit Aminen der Formel III zu den Verbindungen der Formel IV umgesetzt, in denen R1' die Bedeutung eines Esters hat. 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)

15 Eventuelle anschließende Verseifung der Verbindungen der Formel IV führt zu Verbindungen der Formel I.

Schema 1:

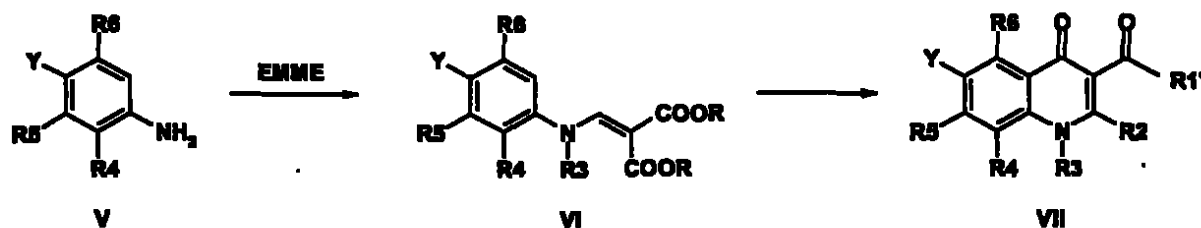


20 Die Verbindungen der Formel II können nach verschiedenen allgemein bekannten Vorschriften, wie zum Beispiel in WO2002 048113, hergestellt werden.

Zum einen können Verbindungen der allgemeinen Formel II in denen X ein Kohlenstoffatom darstellt aus den entsprechenden Anilinen der Formel V über die Gould Jacobs Route synthetisiert werden, wie in Schema 2 dargestellt. Die Alkylierung am Stickstoff kann an jeder beliebigen Stelle der Synthese durchgeführt werden.

25

Schema 2:



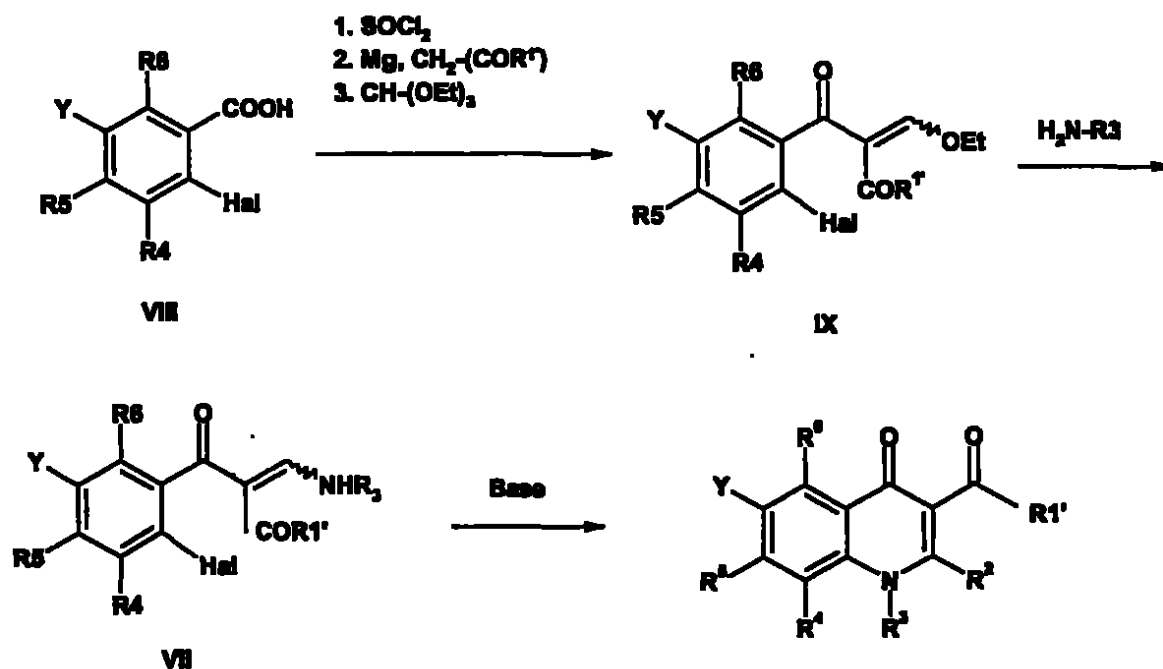
Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein neues Herstellungsverfahren zur Herstellung der Chinolone der Formel I gemäß Schema 2, dadurch gekennzeichnet

5 dass der Rest Y einen unsubstituierten oder substituierten Anilinrest darstellt.

Zum anderen können Verbindungen der Formel II in denen X ein Kohlenstoffatom darstellt ausgehend von Carbonsäuren der allgemeinen Formel VIII durch Überführung in das Säurechlorid und Reaktion mit Malonsäureester und Orthoameisensäureester, der Umsetzung mit Aminen und anschließender Cyclisierung hergestellt werden

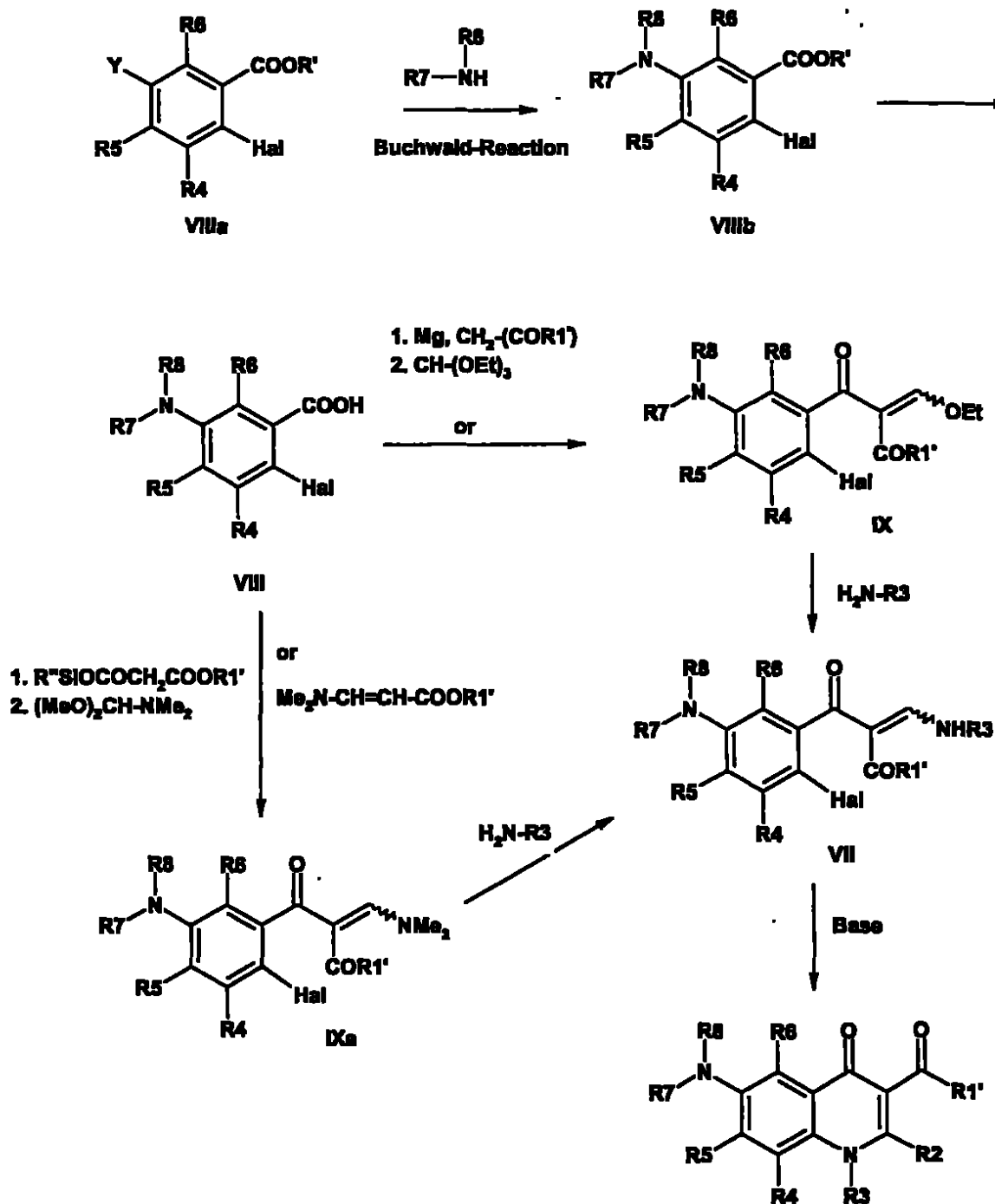
10 (Schema 3).

Schema 3:



Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein neues Herstellungsverfahren zur Herstellung der Chinolone der Formel I gemäß Schema 3a, dadurch gekennzeichnet dass der Rest Y einen unsubstituierten oder substituierten Anilinrest darstellt.

Schema 3a:

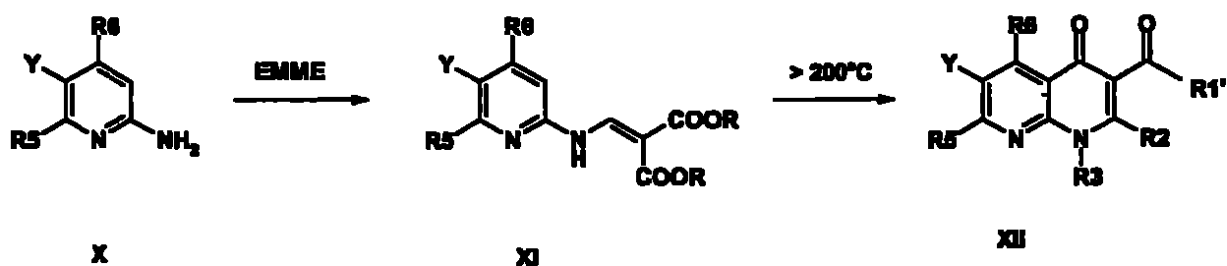


Bei dieser Herstellungsmethode werden Verbindungen der Formel VIIIa unter Buchwaldbedingungen (siehe oben) mit Anilinen der allgemeinen Formel R⁷R⁸-NH₂ zu Verbindungen der allgemeinen Formel VIIIb umgesetzt, wobei R' ein Wasserstoffatom oder einen leicht spaltbaren Ester-Rest darstellt. Bei Bedarf wird der Ester VIIIb zu Verbindungen der Formel VIII unter Wahl der geeigneten Bedingungen gespalten. Die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII können wie in Schema 3 beschrieben über die Verbindungen der Formel IX und VII zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

- 10 Oder aber Verbindungen der allgemeinen Formel VIII werden in das Säurechlorid überführt und mit 3-Dimethylamino-acrylsäureestern oder durch Umsetzung mit Silylmalonsäureestern und anschließender Umsetzung mit Dimethylacetal-dimethylformamid zu Verbindungen der allgemeinen Formel IXa umgesetzt. Verbindungen der allgemeinen Formel IXa können durch Umsetzung mit Aminen H₂N-R₃ und anschließendem basischen Ringschluss in Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

20 Verbindungen der Formel II in denen X ein Stickstoffatom darstellt können nach Schema 4 dargestellt werden:

Schema 4:

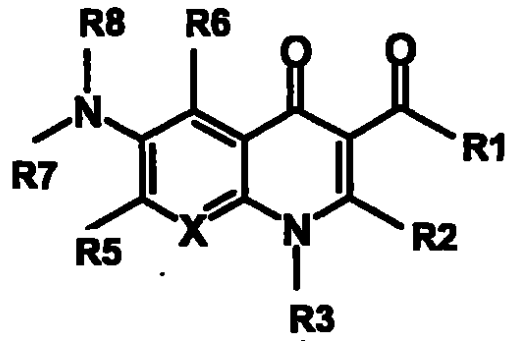


25 2-Amino-pyridine werden durch Erwärmen mit EMME zu den Verbindungen des Strukturtyps XI umgesetzt. Diese cyclisieren zu den gewünschten Naldixinsäurederivaten XII bei Temperaturen über 200°C in einem geeigneten

Lösungsmittel wie DOWTHERM A oder Diphenylether. Die Cyclisierung gelingt nur dann in der oben beschriebenen Form wenn der Substituent R5 kein Wasserstoffatom darstellt. (Literatur: Edmont, Rocher, Plisson, Chenault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 1831)

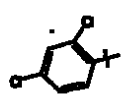
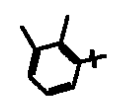
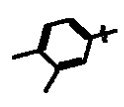
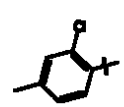
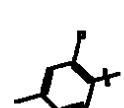
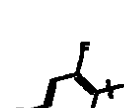
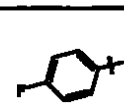
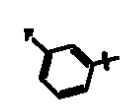
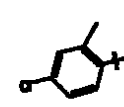
Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

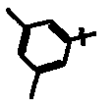
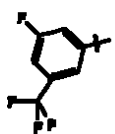
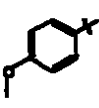
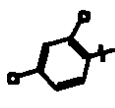
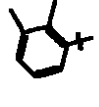
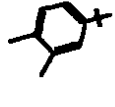
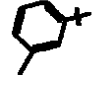
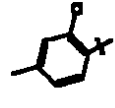
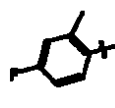
Tabelle 1:

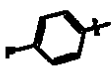
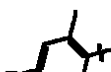
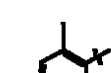


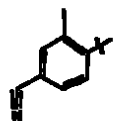
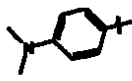
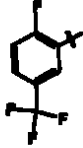
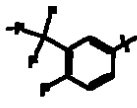
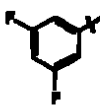
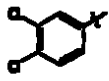
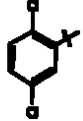
5

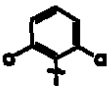
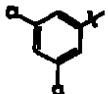
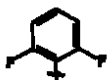
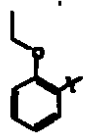
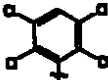
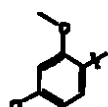
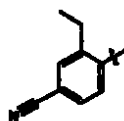
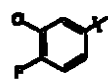
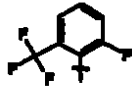
Beispiel- Nummer	R1	R2	R3	X	R5	R6	R7	R8
1	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
2	OH	H	Et	N	Me	H	H	
3	OH	H	Et	N	Me	H	H	
4	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
5	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
6	OEt	H	Et	N	Me	H	H	

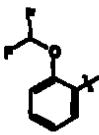
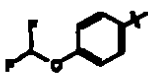
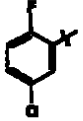
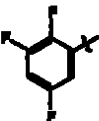
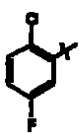
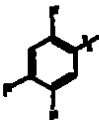
7	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
8	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
9	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
10	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
11	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
12	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
13	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
14	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
15	OEt	H	Et	N	Me	H	H	

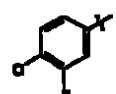
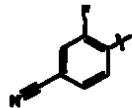
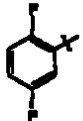
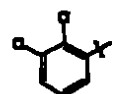
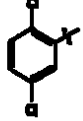
16	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
17	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
18	OH	H	Et	N	Me	H	H	
19	OH	H	Et	N	Me	H	H	
20	OH	H	Et	N	Me	H	H	
21	OH	H	Et	N	Me	H	H	
22	OH	H	Et	N	Me	H	H	
23	OH	H	Et	N	Me	H	H	
24	OH	H	Et	N	Me	H	H	

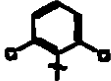
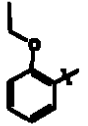
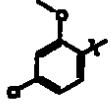
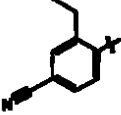
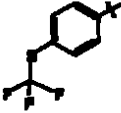
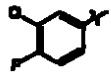
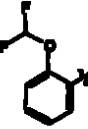
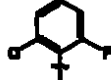
25	OH	H	Et	N	Me	H	H	
26	OH	H	Et	N	Me	H	H	
27	OH	H	Et	N	Me	H	H	
28	OH	H	Et	N	Me	H	H	
29	OH	H	Et	N	Me	H	H	
30	OH	H	Et	N	Me	H	H	
31	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
32	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
33	OH	H	Et	N	Me	H	H	

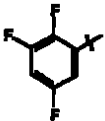
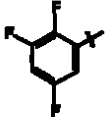
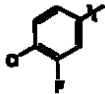
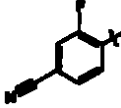
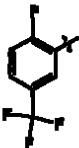
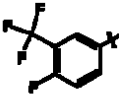
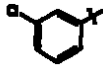
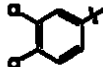
34	OH	H	Et	N	Me	H	H	
35	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
36	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
37	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
38	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
39	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
40	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
41	OEt	H	Et	N	Me	H	H	

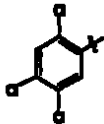
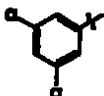
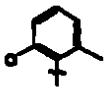
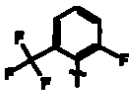
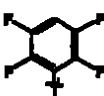
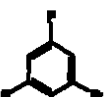
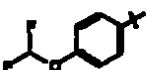
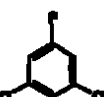
42	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
43	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
44	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
45	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
46	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
47	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
48	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
49	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
50	OEt	H	Et	N	Me	H	H	

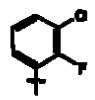
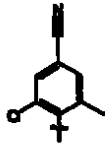
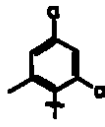
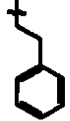
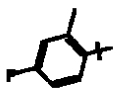
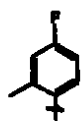
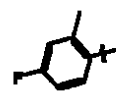
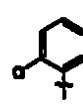
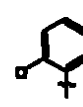
51	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
52	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
53	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
54	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
55	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
56	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
57	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
58	OEt	H	Et	N	Me	H	H	

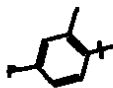
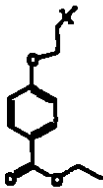
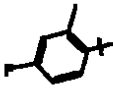
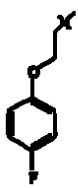
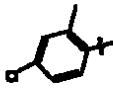
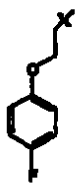
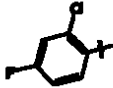
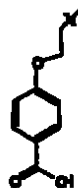
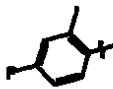
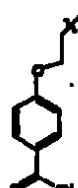
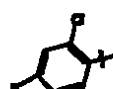
59	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
60	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
61	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
62	OH	H	Et	N	Me	H	H	
63	OH	H	Et	N	Me	H	H	
64	OH	H	Et	N	Me	H	H	
65	OH	H	Et	N	Me	H	H	
66	OH	H	Et	N	Me	H	H	

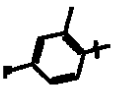
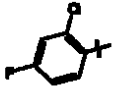
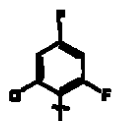
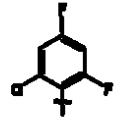
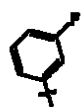
67	OH	H	Et	N	Me	H	H	
68	OH	H	Et	N	Me	H	H	
69	OH	H	Et	N	Me	H	H	
70	OH	H	Et	N	Me	H	H	
71	OH	H	Et	N	Me	H	H	
72	OH	H	Et	N	Me	H	H	
73	OH	H	Et	N	Me	H	H	
74	OH	H	Et	N	Me	H	H	

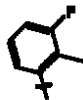
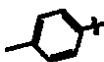
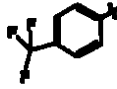
75	OH	H	Et	N	Me	H	H	
76	OH	H	Et	N	Me	H	H	
77	OH	H	Et	N	Me	H	H	
78	OH	H	Et	N	Me	H	H	
79	OH	H	Et	N	Me	H	H	
80	OH	H	Et	N	Me	H	H	
81	OH	H	Et	N	Me	H	H	
82	OH	H	Et	N	Me	H	H	

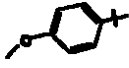
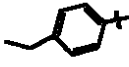
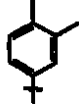
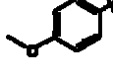
83	OH	H	Et	N	Me	H	H	
84	OH	H	Et	N	Me	H	H	
85	OH	H	Et	N	Me	H	H	
86	OH	H	Et	N	Me	H	H	
87	OH	H	Et	N	Me	H	H	
88	OH	H	Et	N	Me	H	H	
89	OH	H	Et	N	Me	H	H	
90	OH	H	Et	N	Me	H	H	

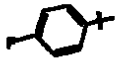
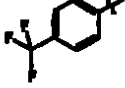
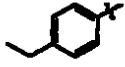
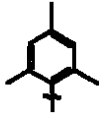
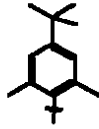
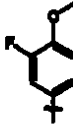
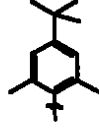
91	OH	H	Et	N	Me	H	H	
92	OH	H	Et	N	Me	H	H	
93	OH	H	Et	N	Me	H	H	
94	OEt	H		N	Me	H	H	
95	OEt	H		N	Me	H	H	
96	OH	H		N	Me	H	H	
97	OEt	H		N	Me	H	H	
98	OH	H		N	Me	H	H	

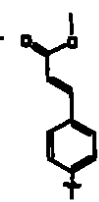
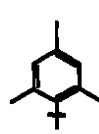
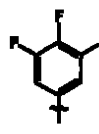
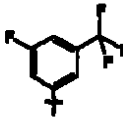
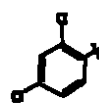
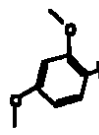
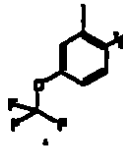
99	OH	H		N	Me	H	H	
100	OEt	H		N	Me	H	H	
101	OEt	H		N	Me	H	H	
102	OEt	H		N	Me	H	H	
103	OH	H		N	Me	H	H	
104	OH	H		N	Me	H	H	

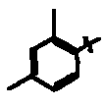
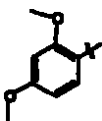
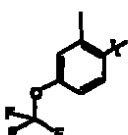
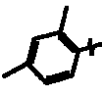
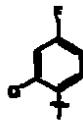
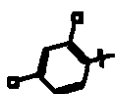
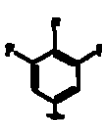
105	OEt	H		N	Me	H	H	
106	OH	H		N	Me	H	H	
107	OEt	H		N	Me	H	H	
108	OH	H		N	Me	H	H	
109	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
110	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
111	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	

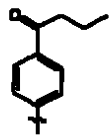
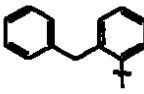
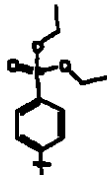
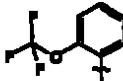
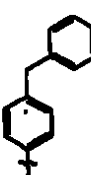
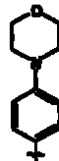
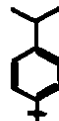
112	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
113	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
114	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
115	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
116	OH	H	Me	CH	H	H	H	
117	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
118	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
119	OMe	H	Me	CH	H	H	H	

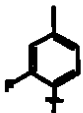
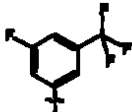
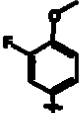
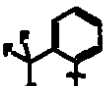
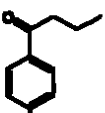
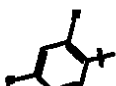
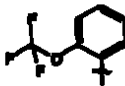
120	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
121	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
122	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
123	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
124	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
125	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
126	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
127	OH	H	Me	CH	H	H	H	
128	OH	H	Me	CH	H	H	H	

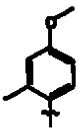
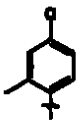
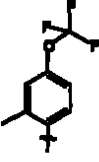
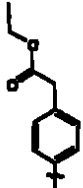
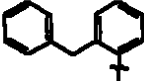
129	OH	H	Me	CH	H	H	H	
130	OH	H	Me	CH	H	H	H	
131	OH	H	Me	CH	H	H	H	
132	OH	H	Me	CH	H	H	H	
133	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
134	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
135	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
136	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	

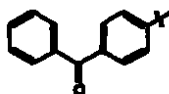
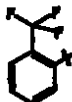
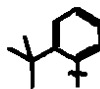
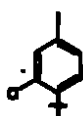
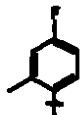
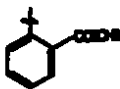
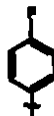
137	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
138	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
139	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
140	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
141	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
142	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
143	OMe	H	Me	CH	H	H	H	

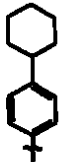
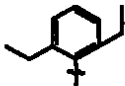
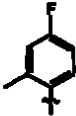
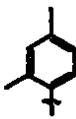
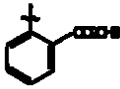
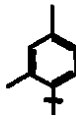
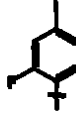
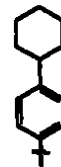
144	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
145	OH	H	Me	CH	H	H	H	
146	OH	H	Me	CH	H	H	H	
147	OH	H	Me	CH	H	H	H	
148	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
149	OH	H	Me	CH	H	H	H	
150	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
151	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	

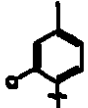
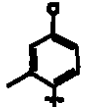
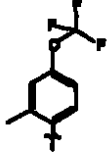
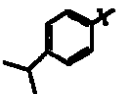
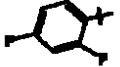
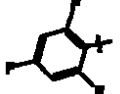
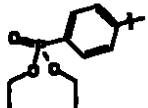
152	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
153	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
154	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
155	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
156	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
157	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
158	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	

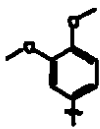
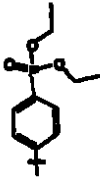
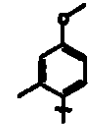
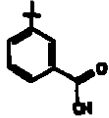
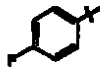
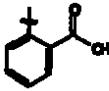
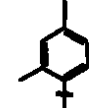
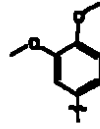
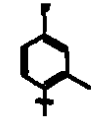
159	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
160	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
161	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
162	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
163	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
164	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
165	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
166	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	

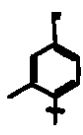
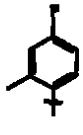
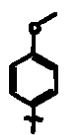
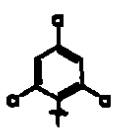
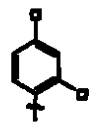
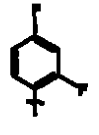
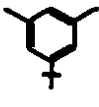
167	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
168	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
169	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
170	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
171	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
172	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
173	OMe	H	Me	CH	H	H	H	

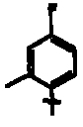
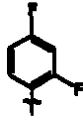
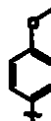
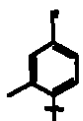
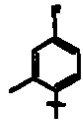
174	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
175	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
176	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
177	OEt	H		CH	H	H	H	
178	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
179	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
180	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
181	OEt	H		CH	H	H	H	

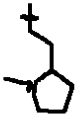
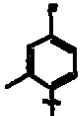
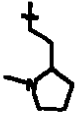
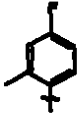
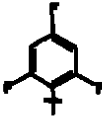
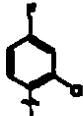
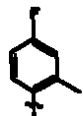
182	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
183	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
184	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
185	OEt	H		CH	H	H	H	
186	OEt	H		CH	H	H	H	
187	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
188	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	

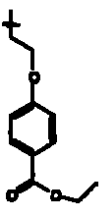
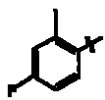
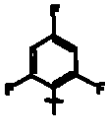
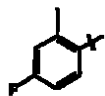
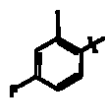
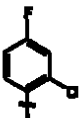
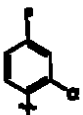
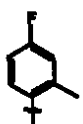
189	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
190	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
191	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
192	OH	H	Me	CH	H	H	H	
193	OH	H	Me	CH	H	H	H	
194	OH	H	Me	CH	H	H	H	
195	OH	H	Me	CH	H	H	H	
196	OH	H	Me	CH	H	H	H	

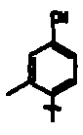
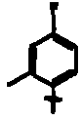
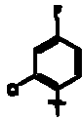
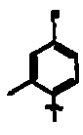
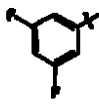
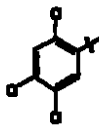
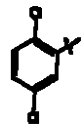
197	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
198	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
199	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
200	OEt	H		CH	H	H	H	
201	OH	H		CH	H	H	H	
202	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
203	OEt	H	Et	C-Me	H	H	H	

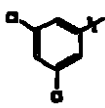
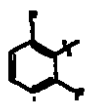
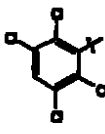
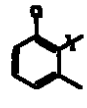
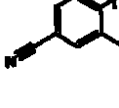
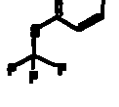
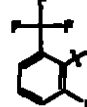
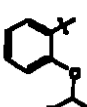
204	OEt	H		C-Me	H	H	H	
205	OH	H	H	C-Me	H	H	H	
206	OMe	H	Et	CH	Cl	H	H	
207	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
208	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
209	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
210	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
211	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	

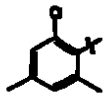
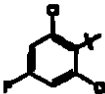
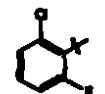
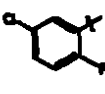
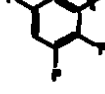
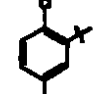
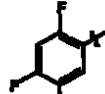
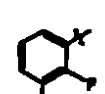
212	OEt	H	H	C-Me	H	H	H	
213	OH	H	Et	CH	Cl	H	H	
214	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
215	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
216	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
217	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
218	OEt	H		CH	H	H	H	
219	OH	H		CH	H	H	H	

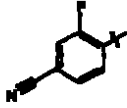
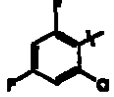
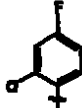
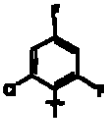
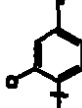
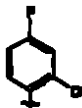
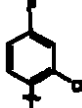
220	OEt	H		CH	H	H	H	
221	OH	H		CH	H	H	H	
222	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
223	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
224	OEt	H	Et	$\begin{matrix} \text{C} \\ \text{OCF}_3 \end{matrix}$	H	H	H	
225	OEt	H	Et	$\begin{matrix} \text{C} \\ \text{OCF}_3 \end{matrix}$	H	H	H	
226	OMe	H	Me	CH	H	H	H	

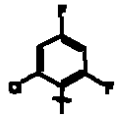
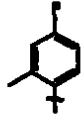
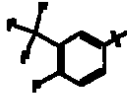
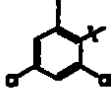
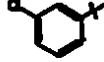
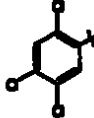
227	OEt	H		CH	H	H	H	
228	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
229	OH	H		CH	H	H	H	
230	OH	H	Me	CH	H	H	H	
231	OEt	H	Et	CH	F	H	H	
232	OH	H	Et	C- OCF ₃	H	H	H	
233	OH	H	Et	C- OCF ₃	H	H	H	

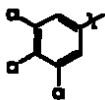
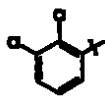
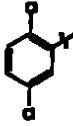
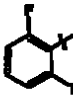
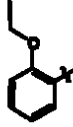
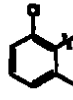
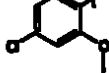
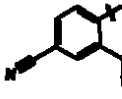
234	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
235	OH	H		CH	Cl	H	H	
236	OH	Me	Et	CH	H	H	H	
237	OEt	H		CH	H	H	H	
238	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
239	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
240	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
241	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	

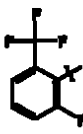
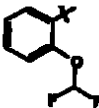
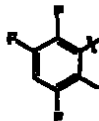
242	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
243	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
244	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
245	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
246	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
247	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
248	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
249	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	

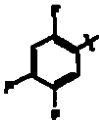
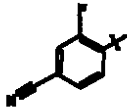
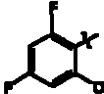
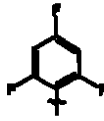
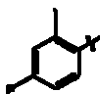
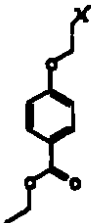
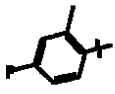
250	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
251	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
252	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
253	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
254	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
255	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
256	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
257	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	

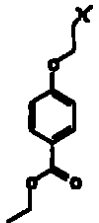
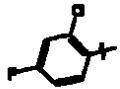
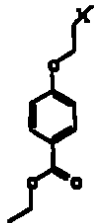
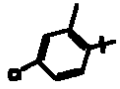
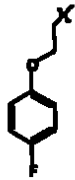
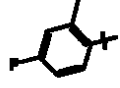
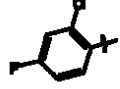
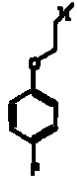
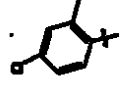
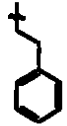
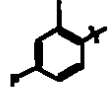
258	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
259	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
260	OEt	H	Et	CH	Cl	H	H	
261	OEt	H	Et	CH	Cl	H	H	
262	OH	H	Et	CH	Cl	H	H	
263	OH	H	Et	CH	F	H	H	
264	OH	H	Et	CH	OMe	H	H	

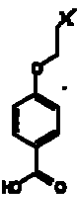
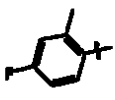
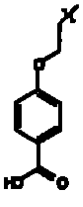
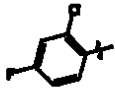
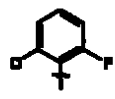
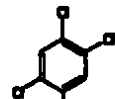
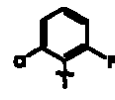
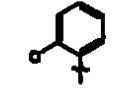
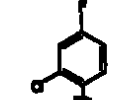
265	OH	H	Et	CH	Cl	H	H	
266	OH	H		CH	H	H	H	
267	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
268	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
269	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
270	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
271	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
272	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	

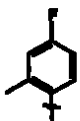
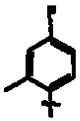
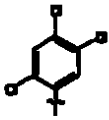
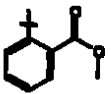
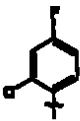
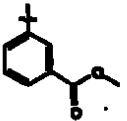
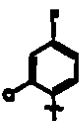
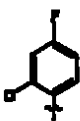
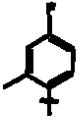
273	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
274	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
275	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
276	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
277	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
278	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
279	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
280	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	

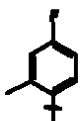
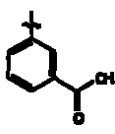
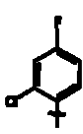
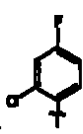
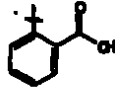
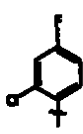
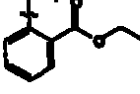
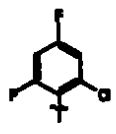
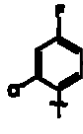
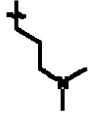
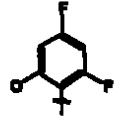
281	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
282	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
283	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
284	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
285	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
286	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
287	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
288	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	

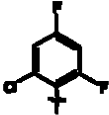
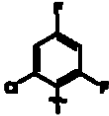
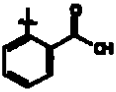
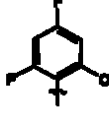
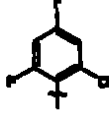
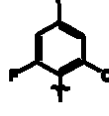
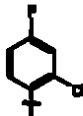
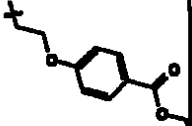
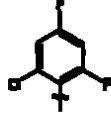
289	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
290	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
291	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
292	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
293	OH	H	Et	CH	Cl	H	H	
294	OEt	H		CH	H	H	H	
295	OEt	H		CH	Cl	H	H	

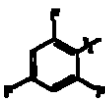
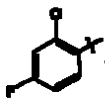
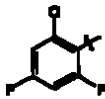
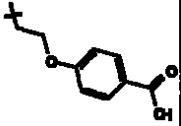
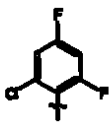
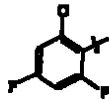
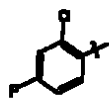
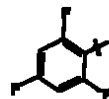
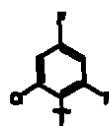
296	OEt	H		CH	Cl	H	H	
297	OEt	H		CH	Cl	H	H	
298	OEt	H		CH	Cl	H	H	
299	OEt	H		CH	Cl	H	H	
300	OEt	H		CH	Cl	H	H	
301	OH	H		CH	H	H	H	

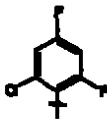
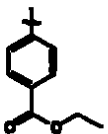
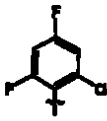
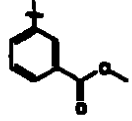
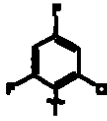
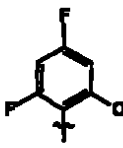
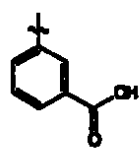
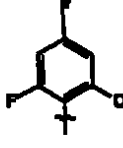
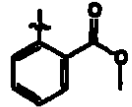
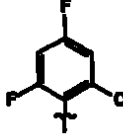
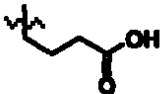
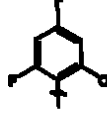
302	OH	H		CH	Cl	H	H	
303	OH	H		CH	Cl	H	H	
304	OEt	H	Et	CH	H	H	H	
305	OEt	H	Et	CH	H	H	H	
306	OH	H	Et	CH	H	H	H	
307	OH	H	Et	CH	H	H	H	
308	OEt	H	Et	CH	H	Me	H	

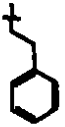
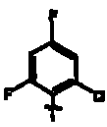
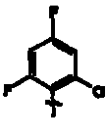
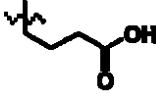
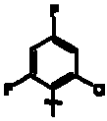
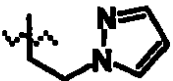
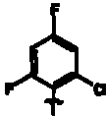
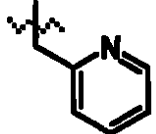
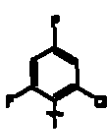
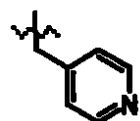
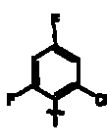
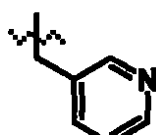
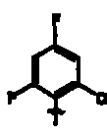
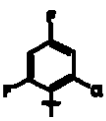
309	OEt	H	Et	CH	H	Me	H	
310	OEt	H		CH	H	H	H	
311	OH	H	Et	CH	H	H	H	
312	OEt	H		CH	H	H	H	
313	OEt	H		CH	H	H	H	
314	OEt	H		CH	H	H	H	
315	OH	H	Et	CH	H	Me	H	

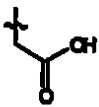
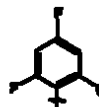
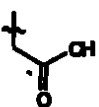
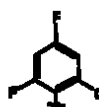
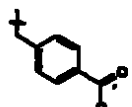
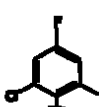
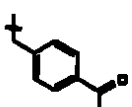
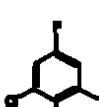
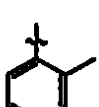
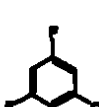
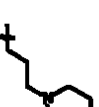
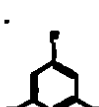
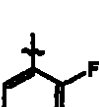
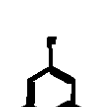
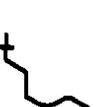
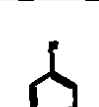
316	OH	H		CH	H	H	H	
317	OH	H		CH	H	H	H	
318	OH	H		CH	H	H	H	
319	OH	H		CH	H	H	H	
320	OEt	H		CH	Cl	H	H	
321	OEt	H		CH	H	H	H	
322	OH	H		CH	Cl	H	H	

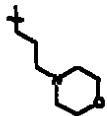
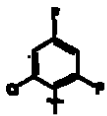
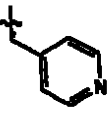
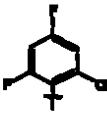
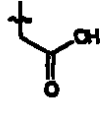
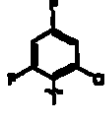
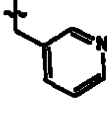
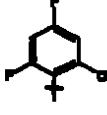
323	OH	H		CH	Cl	H	H	
324	OH	H		CH	Cl	H	H	
325	OH	H		CH	Cl	H	H	
326	OEt	H		CH	Cl	H	H	
327	OH	H		CH	Cl	H	H	
328	OH	H		CH	H	H	H	
329	OEt	H		CH	Cl	H	H	

330	OEt	H	Et	CH	H	H	H	
331	OEt	H	Et	CH	H	H	H	
332	OEt	H	Et	CH	H	H	H	
333	OH	H		CH	Cl	H	H	
334	OH	H	Et	CH	H	H	H	
335	OH	H	Et	CH	H	H	H	
336	OH	H	Et	CH	H	H	H	
337	OEt	H	Et	CH	F	H	H	

338	OH	H	Et	CH	F	H	H	
339	OEt	H		CH	Cl	H	H	
340	OEt	H		CH	Cl	H	H	
341	OH	H		CH	Cl	H	H	
342	OH	H		CH	Cl	H	H	
343	OEt	H		CH	H	H	H	
344	OEt	H		CH	Cl	H	H	

345	OEt	H		CH	Cl	H	H	
346	OH	H		CH	Cl	H	H	
347	OH	H		CH	Cl	H	H	
348	OH	H		CH	Cl	H	H	
349	OH	H		CH	Cl	H	H	
350	OH	H		CH	Cl	H	H	
351	OH	H		CH	Cl	H	H	
352	OH	H		CH	Cl	H	H	

353	OH	H		CH	Cl	H	H	
354	OH	H		CH	Cl	H	H	
355	OEt	H		CH	Cl	H	H	
356	OH	H		CH	Cl	H	H	
357	OH	H		CH	Cl	H	H	
358	OEt	H		CH	Cl	H	H	
359	OH	H		CH	Cl	H	H	
360	OH	H		CH	Cl	H	H	

361	OH	H		CH	Cl	H	H	
362	OEt	H		CH	Cl	H	H	
363	OEt	H		CH	Cl	H	H	
364	OEt	H		CH	Cl	H	H	

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

5 Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der Glykogenphosphorylase (GP_a) 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

10 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.

15 Um die GP_a Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB,

Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen:

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 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10 μg Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 μM mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 μl dieser Lösung wurden 10 μl 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL Glykogen, sowie 10 μl einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 μg

Protein/ml) und 20 μl Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch

Zugabe von 10 μl Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat

mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, *Anal Biochem* 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen:

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

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

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	% Hemmung bei 10 μM
1	14
4	30
6	82
10	54
14	13

31	51
33	77
35	16
47	71
51	12
57	91
58	97
68	56
71	29
79	31
87	24
92	96
94	103
98	83
100	89
104	64
106	96
109	89
110	10
114	14
120	34
122	95
126	26
127	34
142	23
143	3
144	18
150	21
156	8
180	4
181	55
182	4
191	13

196	20
200	69
204	6
212	84
219	100
221	100
232	88
236	65
264	102
267	3
280	33
282	41
283	23
284	10
290	97
294	96
300	97
302	55
309	11
310	54
320	68
322	95
323	99
324	95
325	98
326	95
328	74
329	54

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

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

5 Experimenteller Teil:

Beispiel 1

10 1-Ethyl-6-(4-ethyl-phenylamino)-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carbonsäureethylester
(Variante A der Palladium-katalysierten Aminierung)

15 100 mg 6-Bromo-1-ethyl-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carbonsäureethylester wurden zusammen mit 37 mg 4-Ethylanilin, 20 mg Pd(OAc)₂, 60 mg BINAP und 250 mg Cäsiumkarbonat in ein geeignetes Reaktionsgefäß überführt, man erzeugte mit Argon eine Schutzgasatmosphäre und versetzte mit 10 ml Dioxan. Anschließend erhitze man für 8 h auf 80°C.

20 Das reine Produkt wurde aus der Reaktionslösung durch Chromatographie auf einer HPLC-Anlage isoliert. Dabei wurde eine Merck Purospher RP-18 Säule sowie ein Acetonitril:Wasser-Gemisch als Eluent verwendet, der Anfangsgehalt an Acetonitril betrug 15 % und stieg innerhalb von 20 Minuten auf 95 %.
Ausbeute: 45 %

25

Beispiel 167

1-Ethyl-6-(4-methoxy-2-methyl-phenylamino)-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäuremethylester
30 (Variante B der Palladium-katalysierten Aminierung)

100 mg 6-Bromo-1-ethyl-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäuremethylester wurden zusammen mit 42,3 mg 4-Methoxy-2-methylanilin, 20 mg Pd(OAc)₂, 60 mg XANTPHOS und 250 mg Cäsiumkarbonat in ein geeignetes Reaktionsgefäß überführt, man erzeugte mit Argon eine Schutzgasatmosphäre und versetzte mit 10 ml Dioxan. Anschließend erhitze man für 8 h auf 80°C.

Das reine Produkt wurde aus der Reaktionslösung durch Chromatographie auf einer HPLC-Anlage isoliert. Dabei wurde eine Merck Purospher RP-18 Säule sowie ein Acetonitril:Wasser-Gemisch als Eluent verwendet, der Anfangsgehalt an Acetonitril betrug 15 % und stieg innerhalb von 20 Minuten auf 100 %.

Ausbeute: 40 %

Beispiel 199

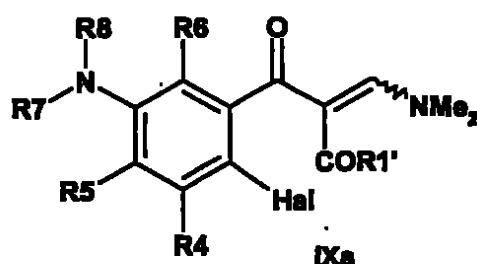
1-Ethyl-6-(4-methoxy-2-methyl-phenylamino)-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäure

Man löste den 1-Ethyl-6-(4-methoxy-2-methyl-phenylamino)-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäuremethylester (30 mg) in 5 ml Dioxan, versetzte mit 2,5 Äquivalenten einer 1 N NaOH-Lösung und erhitze für 4 h auf 60°C. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte zur Reinigung des Produktes eine Chromatographie auf einer HPLC-Anlage. 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: 75 %

Alle anderen Esterspaltungen wurden auf analogem Weg durchgeführt.

Herstellung der Zwischenverbindung IXa



Variante A:

5 a) 2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoesäureethylester

Eine Lösung von 100 mg (0,34 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-benzoesäureethylester, 197 mg (0,6 mmol) Cäsiumkarbonat, 70 mg (0,12 mmol) Xantphos, 23 mg (0,10 mmol) Palladiumacetat und 60 mg (0,37 mmol) 6-Chlor-2,4-difluoranilin in 3 ml

10 Dimethoxyethan wurde für 2 Stunden auf 100°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz über Kieselgur abgesaugt und an Kieselgel chromatografiert (Heptan:Esigester = 99:1 auf 90:10 in 90 Minuten). Es wurden 70 mg (55 %) des Produktes erhalten.

15 b) 2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoesäure

120 mg (0,31 mmol) 2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoesäureethylester wurden in 6 ml Ethanol - 2 n Natronlauge Gemisch (1:1) suspendiert und 3 Stunden auf 90°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur

20 wurde mit 2 n Schwefelsäure auf pH 2 gestellt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Es wurden 98 mg (88 %) des Produktes erhalten.

c) 2-[2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoyl]-3-dimethylamino-acrylsäureethylester

25

95 mg (0,27 mmol) 2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoesäure wurden mit 0,98 ml Thionylchlorid für 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Thionylchlorid wurde abdestilliert, der Rückstand mit 3 ml Toluol versetzt und im

Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 2 ml Toluol aufgenommen und zu einer Lösung von 39 mg (0,27 mmol) 3-Dimethylaminoacrylsäureethylester, 6 µl Triethylamin und 1 ml Toluol gegeben. Es wurde für 3 Stunden auf 90°C erwärmt. Der Ansatz wurde eingeeengt und an Kieselgel chromatografiert (Heptan : Essigester = 75 : 25 auf 0 : 100 in 45 Minuten). Es wurden 30 mg (23 %) des gewünschten Produktes erhalten. MS: M+H = 477/479

Dieses Zwischenprodukt wurde beispielsweise für die Synthese von Beispiel 327 eingesetzt.

10

Variante B:

a) 3-[2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-phenyl]-3-oxo-propionsäureethylester

15

3,0 g (8,51 mmol) 2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoesäure (Variante A b)) und 9,3 ml Thionylchlorid wurden 1,5 Stunden auf 70°C erwärmt. Der Ansatz wurde mit 20 ml trockenem Toluol verdünnt und eingeeengt. Der Rückstand wurde zweimal mit Toluol versetzt und erneut eingeeengt.

20

Zu einer Lösung von 3,47 g (17,0 mmol) Ethyltrimethylsilylmalonat in 45 ml Diethylether gab man bei -75°C 1,4 ml einer 1,6 n Lösung von Butyllithium in Hexan so zu, dass die Temperatur nicht über -60°C stieg. Anschließend wurde 30 Minuten bei -75°C gerührt. Das 2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoesäurechlorid wurde in 45 ml Dimethoxyethan gelöst und in 40 Minuten zugetropft. Der Ansatz wurde langsam auf 10°C erwärmt und 2,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und je zweimal mit je 250 ml Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Es wurden 3,88 g des Rohgemisches erhalten, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt wurden.

30

b) 2-[2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoyl]-3-dimethylamino-acrylsäureethylester

5 Eine Lösung von 3,88 g (roh) 3-[2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-phenyl]-3-oxo-propionsäureethylester und 1,22 g (0,10 mmol) Dimethylformamid-dimethylacetal in 10 ml Toluol wurden für 1,5 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und im Vakuum eingengt. Reinigung an Kieselgel (Petroleumbenzin (45-70°C)/ Essigsäureethylester, 8 Minuten isokratisch 35% Essigsäureethylester, anschließend in 7 Minuten bis 60% Essigsäureethylester, 10 Fluss 400 ml/Minute) ergab 3,59 g (82% über beide Stufen) des gewünschten Produktes.

MS: M+H = 477/479

15 Beispiel 327:

7-Chlor-6-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-4-oxo-1-pyridin-3-yl-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäure

a) 2-[2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoyl]-3-(pyridin-3-ylamino)-acrylsäureethylester

25 Eine Lösung von 30 mg (0,06 mmol) 2-[2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoyl]-3-dimethylamino-acrylsäureethylester und 15 mg (0,16 mmol) 3-Aminopyridin in 2 ml Toluol wurden 7 Stunden auf 150°C erhitzt. Nach Einengen erhielt man 33 mg des gewünschten Produktes, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurden.

b) 7-Chlor-6-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-4-oxo-1-pyridin-3-yl-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäureethylester

30 Eine Suspension von 33 mg (0,06 mmol) 2-[2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoyl]-3-(pyridin-3-ylamino)-acrylsäureethylester, 10 mg (0,08 mmol)

Kaliumkarbonat und 1 ml Dimethylformamid wurden 5 Stunden auf 90°C erwärmt. Der Ansatz wurde eingeeengt und über Reversed Phase HPLC gereinigt (Purospher RP-18, Acetonitril-Wasser). Es wurden 12 mg (37 %) des gewünschten Produktes erhalten.

- 5 c) 7-Chlor-6-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-4-oxo-1-pyridin-3-yl-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäure

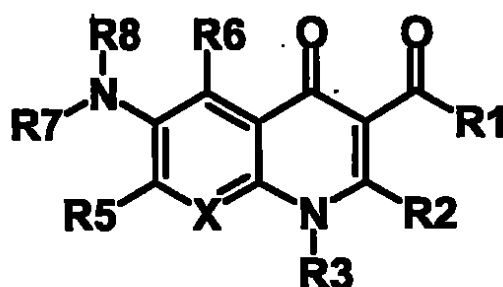
12 mg (0,02 mmol) 7-Chlor-6-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-4-oxo-1-pyridin-3-yl-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäureethylester wurden in 6 ml Ethanol - 2 n

- 10 Natronlauge Gemisch (1:1) suspendiert und 3 Stunden auf 90°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 2 n Schwefelsäure auf pH 2 gestellt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Es wurden 6 mg (53 %) des Produktes erhalten.

MS: M+H = 462/464

Patentansprüche:

5 1. Verbindungen der Formel I,



10 worin bedeuten

R1 OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl oder O-(C₁-C₈)-Alkyl-OCO-(C₁-C₈)-Alkyl;R2 H, (C₁-C₈)-Alkyl oder Phenyl;

15

R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Pyridyl oder Phenyl, wobei Alkyl durch R9 und wobei Phenyl oder Pyridyl durch R10 substituiert sein können;20 R9 NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, O-Phenyl oder Phenyl, wobei Phenyl und Heteroaryl durch R11 substituiert sein können;25 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, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;
- X** C-R₄ oder N;
- 5** **R4** 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;
- 10** **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, F, Cl, Br, NO₂, CN oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- 15** **R7** H oder (C₁-C₈)-Alkyl;
- R8** Phenyl, wobei Phenyl bis zu fünf mal substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CN, NO₂, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Benzoyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, P(O)-(O-(C₁-C₄)-Alkyl)₂ oder Heteroalkyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, Br, COOH, oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;
- 20**
- 25** **Heteroalkyl** heterozyklischer, gesättigter oder ungesättigter 4- bis 7-gliedriger Ring, der bis zu 3 Heteroatome N, O oder S als Ringglieder enthalten kann, wobei der Ring substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CN, NO₂, (C₁-C₄)-Alkyl, OH, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl;
- 30** wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste gleichzeitig folgende Bedeutung haben:

X gleich N, R1 gleich OH, R2, R3, R4, R5 und R7 gleich H und R8 gleich unsubstituiertes Phenyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5

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

15 R1 OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl oder O-(C₁-C₈)-Alkyl-OCO-(C₁-C₈)-Alkyl;

R2 H, (C₁-C₈)-Alkyl oder Phenyl;

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

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

25 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, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;

30

X C-R4 oder N;

- 5
10
15
20
- R4 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;
- 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, F, Cl, Br, NO₂, CN oder (C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- R7 H oder (C₁-C₈)-Alkyl;
- R8 Phenyl, wobei Phenyl bis zu fünf mal substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CN, NO₂, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Benzoyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, P(O)-(O-(C₁-C₄)-Alkyl)₂ oder Heteroalkyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, Br, COOH, oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;
- Heteroalkyl heterozyklischer, gesättigter oder ungesättigter 4- bis 7-gliedriger Ring, der bis zu 3 Heteroatome N, O oder S als Ringglieder enthalten kann, wobei der Ring substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CN, NO₂, (C₁-C₄)-Alkyl, OH, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25

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

- 30 R1 OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl oder O-(C₁-C₈)-Alkyl-OCO-(C₁-C₈)-Alkyl;
- R2 H;

R3 Phenyl, wobei Phenyl durch R10 substituiert sein kann;

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;

X C-R4;

R4 H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R5 H, F, Cl, (C₁-C₈)-Alkyl;

R6 H;

R7 H;

R8 Phenyl, wobei Phenyl bis zu fünf mal substituiert sein kann durch F, Cl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R1 OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl;

R2 H;

R3 Phenyl, wobei Phenyl durch R10 substituiert ist;

R10 COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl;

X C-R₄;

R₄ H, (C₁-C₆)-Alkyl;

5 R₅ F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R₆ H;

R₇ H;

10

R₈ Phenyl, wobei Phenyl ein bis zu fünf mal substituiert ist durch F, Cl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

15

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Arzneimittel.

20

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

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

25

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

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

30

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

5 Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein
'0 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

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

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

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

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

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

14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch

gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/000363

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/04 A61K31/4375 A61P3/10 C07D215/54 C07F9/00
C07D401/06

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 C07F

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.
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 27 January 2004 (2004-01-27), XP002331734 Database accession no. 641992-79-2 abstract; compounds 641992-79-2	1
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1 January 2004 (2004-01-01), XP002331735 Database accession no. 2003:2814273 abstract; compounds 519036-12-5	1
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	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.

- * Special categories of cited documents:
- | | |
|---|---|
| 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | '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 |
| 'E' earlier document but published on or after the international filing date | '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 |
| '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) | '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. |
| 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | 'G' document member of the same patent family |
| 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search 14 June 2005	Date of mailing of the international search report 06/07/2005
---	--

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5516 Patentstrasse 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-5040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-5016	Authorized officer Grassi, D
--	-------------------------------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/000363

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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Anmeldeschein
PCT/EP2005/000363

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS IPK 7 C07D471/04 A61K31/4375 A61P3/10 C07D215/54 C07F9/00 C07D401/06		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoß (Klassifikationsystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D C07F		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß 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.
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 27. Januar 2004 (2004-01-27), XP002331734 Database accession no. 641992-79-2 Zusammenfassung; Verbindungen 641992-79-2	1
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1. Januar 2004 (2004-01-01), XP002331735 Database accession no. 2003:2814273 Zusammenfassung; Verbindungen 519036-12-5	1
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	1-14
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" Dieses Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei zu erheben zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen in der Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie eingetragt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausübung 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 für 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 "A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 14. Juni 2005		Abschlusstermin des internationalen Recherchenberichts 08/07/2005
Name und Postanschrift der internationalen Rechercheinbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5518 Patentan 2 NL - 2200 HV Hilversum Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Grassi, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP2005/000363

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
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

2

**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 2005/073229 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes ⁷: C07D 471/04

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/000363

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

(25) 25 Idioma de Presentación: Alemán

(26) Idioma de Publicación: Alemán

(30) Datos de Prioridad:
10 2004 004 973.4 31 de enero de 2004 (31.01.2004) DE
10 2004 033 405.6 10 de julio de 2004 (10.07.2004) DE

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

(72) Inventores; y

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

(81) 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).

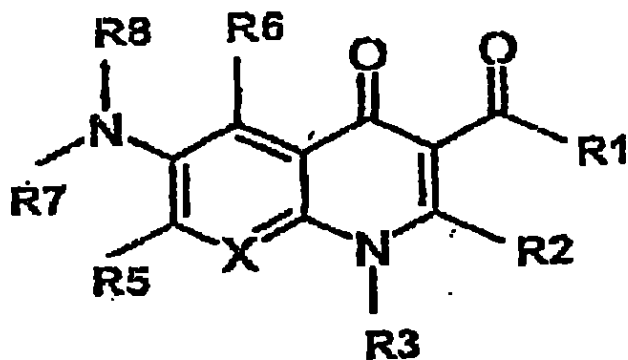
Publicada:

Con reporte de búsqueda internacional.

(54) Título: DERIVADOS DE ÁCIDO 7-FENILAMINO-4-QUINOLONA-3-CARBOXÍLICO, MÉTODOS PARA SU PRODUCCIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.

(57) Resumen: La invención se refiere al ácido 7-fenilamino-4-quinolona-3-carboxílico y a las sales fisiológicamente toleradas y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

Esta invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la que los radicales tienen los significados indicados, y a las sales fisiológicamente toleradas de los mismos. Los compuestos son adecuados, por ejemplo, como medicamentos para la prevención y tratamiento de la diabetes de tipo 2.

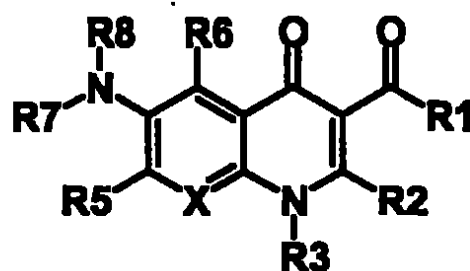
Derivados de ácido 7-fenilamino-4-quinolona-3-carboxílico, métodos para su producción y su uso como medicamentos

Esta invención se refiere a derivados de ácido 7-fenilamino-4-quinolona-3-carboxílico y a sales fisiológicamente tolerables y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

Ya se han descrito compuestos de estructura similar en la técnica (Link, Helmut; Bernauer, Karl; Englert Gerhard, Helvetica Chimica Acta 65(8), 1982, 2645-2667 y Bennet et al. J. Chem. Soc., 1949, 227-229).

La invención se basa en el objeto de proporcionar compuestos que muestren un efecto de reducción de la glucosa sanguínea útiles terapéuticamente.

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



I

en la que los significados son

- 15 R1 OH, O-alquilo (C₁-C₆) u O-alquil (C₁-C₆)-OCO-alquilo (C₁-C₆);
- R2 H, alquilo (C₁-C₆) o fenilo;
- R3 H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), piridilo o fenilo, donde el alquilo puede estar sustituido con R9 y donde el fenilo o piridilo puede estar sustituido con R10;
- 20 R9 NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquilo (C₁-C₆))₂; COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heteroalquilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, donde el fenilo y 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-(alquilo (C₁-C₆))₂;
- 25 R11 F, Cl, (alquilo C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquilo (C₁-C₆))₂, COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);
- X C-R4 o N;
- R4 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆) o O-alquilo (C₁-C₆), donde el

- alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;
- R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆) u O-alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;
- R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN o alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;
- 5 R7 H o alquilo (C₁-C₆);
- R8 fenilo, donde el fenilo puede estar sustituido hasta cinco veces con F, Cl, Br, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), S-alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), CO-alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, benzolilo, NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquilo (C₁-C₆))₂, P(O)-(O-alquilo (C₁-C₄))₂ o heteroalquilo, donde el alquilo y el alquenilo pueden estar sustituidos más de una vez con F, Cl, Br, COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);
- 10 heteroalquilo un anillo heterocíclico, saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que puede comprender hasta 3 heteroátomos N, O o S como miembros del anillo, donde el anillo puede estar sustituido con F, Cl, Br, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₄), OH, COOH, COO-alquilo (C₁-C₄);
- 15 con la excepción de los compuestos de la fórmula I en la que los radicales tienen simultáneamente los siguientes significados:
- X es igual a N, R1 es igual a OH, R2, R3, R4, R5 y R7 son iguales a H y R8 es igual a fenilo sin sustituir;
- 20 y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.
- Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I en la que uno o más radicales tienen los siguientes significados:
- R1 OH, O-alquilo (C₁-C₆) o O-alquil (C₁-C₆)-OCO-alquilo (C₁-C₆);
- 25 R2 H, alquilo (C₁-C₆) o fenilo;
- R3 alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), piridilo o fenilo, donde el alquilo puede estar sustituido con R9 y donde el fenilo o piridilo puede estar sustituido con R10;
- R9 NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquilo (C₁-C₆))₂, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heteroalquilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, donde el fenilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos con R11;
- 30 R10 F, Cl, Br, (alquilo C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆) o N-(alquilo (C₁-C₆))₂;
- R11 F, Cl, (alquilo C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquilo

- (C₁-C₈)₂, COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);
- X C-R4 o N;
- R4 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₈) u O-alquilo (C₁-C₈), donde el alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;
- 5 R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₈) u O-alquilo (C₁-C₈), donde el alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;
- R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN o alquilo (C₁-C₈), donde el alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;
- R7 H o alquilo (C₁-C₈);
- 10 R8 fenilo, donde el fenilo puede estar sustituido hasta cinco veces con F, Cl, Br, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), S-alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), CO-alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, benzofilo, NH₂, NH-alquilo (C₁-C₈), N-(alquilo (C₁-C₈))₂, P(O)-(O-alquilo (C₁-C₄))₂ o heteroalquilo, donde el alquilo y el alquenilo pueden estar sustituidos más de una vez con F, Cl, Br, COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);
- 15 heteroalquilo un anillo heterocíclico, saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que puede comprender hasta 3 heteroátomos N, O o S como miembros del anillo, donde el anillo puede estar sustituido con F, Cl, Br, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₄), OH, COOH, COO-alquilo (C₁-C₄);
- 20 y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.
- Se da particular preferencia a compuestos de la fórmula I en la que uno o más radicales tienen los siguientes significados:
- R1 OH, O-alquilo (C₁-C₈) u O-alquil (C₁-C₈)-OCO-alquilo (C₁-C₈);
- R2 H;
- 25 R3 fenilo, donde el fenilo puede estar sustituido con R10;
- R10 F, Cl, Br, (alquilo C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), COOH, COO-alquilo (C₁-C₈), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₈) o N-(alquilo (C₁-C₈))₂;
- X C-R4;
- R4 H, alquilo (C₁-C₈);
- 30 R5 H, F, Cl, alquilo (C₁-C₈);
- R6 H;
- R7 H;
- R8 fenilo, donde el fenilo puede estar sustituido hasta cinco veces con F, Cl;
- y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

Se da una preferencia muy particular a compuestos de la fórmula I en la que uno o más radicales tienen los siguientes significados:

R1 OH, O-alquilo (C₁-C₆);

R2 H;

5 R3 fenilo, donde el fenilo está sustituido con R10;

R10 COOH, COO-alquilo (C₁-C₆);

X C-R4;

R4 H, alquilo (C₁-C₆);

R5 F, Cl, alquilo (C₁-C₆);

10 R6 H;

R7 H;

R8 fenilo, donde el fenilo está sustituido de una a cinco veces con F, Cl;

y las sales fisiológicamente tolerables de los mismos.

Además, se da preferencia a compuestos de la fórmula I en la que R8 es fenilo y éste último está sustituido dos veces con F o Cl en las posiciones orto y para o sustituido tres veces con F o Cl en las posiciones orto, orto y para.

Además, se da particular preferencia a compuestos de la fórmula I en la que R8 es fenilo y éste último está sustituido tres veces con F o Cl en las posiciones orto, orto y para.

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

Los radicales alquilo en los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 y heteroalquilo pueden ser tanto de cadena lineal como ramificada.

25 Si los radicales o sustituyentes pueden aparecer más de una vez en los compuestos de la fórmula I, todos ellos pueden, independientemente entre sí, tener los significados indicados y ser iguales o diferentes.

Las sales farmacéuticamente aceptables son, debido a que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos iniciales o básicos, particularmente adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético,

bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumánico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas son sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio), trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.

De forma análoga, dentro del marco de la invención se incluyen sales con un anión farmacéuticamente inaceptable tales como, por ejemplo trifluoroacetato, como intermedios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para su uso en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo, in vitro.

La expresión "derivado fisiológicamente funcional" usada en este documento se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerable de un compuesto de la fórmula I de la invención, por ejemplo un éster que, después de la administración a un mamífero tal como, por ejemplo un ser humano, es capaz de formar (directa o indirectamente) un compuesto de la fórmula I o un metabolito activo del mismo.

Los derivados fisiológicamente funcionales incluyen profármacos de los compuestos de la invención. Tales profármacos pueden metabolizarse in vivo en un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser, en sí mismos, activos o no.

Los compuestos de la invención también pueden existir en diversas formas de polimorfos, por ejemplo, como formas amorfas y de polimorfos cristalinos. Todas las formas de polimorfos de los compuestos de la invención están dentro del marco de la invención y son un aspecto adicional de la invención.

Todas las referencias a "compuesto(s) de fórmula I" en lo sucesivo se refieren a compuesto(s) de la fórmula I como se ha descrito anteriormente, y sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales como se ha descrito anteriormente.

Un radical heteroarilo se refiere a un radical piridinilo, pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, bencimidazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiofenilo o furanilo.

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

La cantidad de un compuesto de fórmula I necesaria para conseguir el

efecto biológico deseado depende de diversos factores, por ejemplo, el compuesto específico elegido, el uso pretendido, el modo de administración y el estado clínico del paciente. La dosis diaria generalmente está en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente 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, que puede administrarse adecuadamente como una infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Soluciones de infusión adecuadas para estos fines pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis individuales pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. De esta forma, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de dosis individuales que pueden administrarse 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 afecciones mencionadas anteriormente, los compuestos de fórmula I pueden usarse como el compuesto en sí, pero preferiblemente en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la composición y de que no sea perjudicial para la salud del paciente. El vehículo debe ser un sólido o un líquido o ambos y preferiblemente se formula con el compuesto como una dosis individual, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del ingrediente activo. De forma análoga, puede haber otras sustancias farmacológicamente activas, incluyendo otros compuestos de fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden producirse por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente constan de mezcla de los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque el modo de administración más adecuado depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad de la afección a tratar y de la naturaleza del compuesto de fórmula I usado en cada caso. También están dentro del marco de la invención formulaciones recubiertas y formulaciones recubiertas de liberación lenta. Se da preferencia a formulaciones resistentes a los ácidos y jugos gástricos. Los recubrimientos

resistentes a los jugos gástricos adecuados comprenden acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

5 Los compuestos farmacéuticos adecuados para la administración oral pueden estar en forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, sellos, comprimidos chupables o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula (I); como polvos o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Como ya se ha mencionado, estas composi-
10 ciones pueden prepararse por cualquier método farmacéutico adecuado que incluye una etapa en la que el ingrediente activo y el vehículo (que puede constar de uno o más ingredientes adicionales) se ponen en contacto. Las composiciones generalmente se producen mezclando de forma uniforme y homogénea el ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo
15 cual el producto se moldea si es necesario. De esta forma, por ejemplo, un comprimido puede producirse por compresión o moldeo de un polvo o gránulos del compuesto, cuando sea apropiado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos de compresión pueden producirse comprimiendo el compuesto en forma fluida tal como, por ejemplo, en forma de un polvo o gránulos, cuando sea
20 apropiado en mezcla con un aglutinante, deslizante, diluyente inerte y/o uno o más agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s) en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados pueden producirse moldeando el compuesto, que está en forma de polvo y se humedece con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administra-
25 ción peroral (sublingual) comprenden comprimidos chupables 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
30 parenteral preferiblemente comprenden preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula I, que preferiblemente son isotónicas con la sangre del receptor para el que están destinadas. Estas preparaciones preferiblemente se administran por vía intravenosa, aunque la administración también puede realizarse mediante inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones

preferiblemente pueden producirse mezclando el compuesto con agua y haciendo la solución resultante estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de la invención generalmente contienen de 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

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

10 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso tópico en la piel preferiblemente están en forma de pomadas, cremas, lociones, pastas, pulverizaciones, aerosoles y aceites. Los vehículos que pueden usarse 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%.

15 También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso transdérmico pueden estar en forma de tiritas individuales que son adecuadas para contacto directo durante largo tiempo con la epidermis del paciente. Tales tiritas contienen adecuadamente el ingrediente activo en una solución acuosa que se tampona adecuadamente cuando sea apropiado, se disuelve y/o se dispersa en un adhesivo o se dispersa en un polímero. Una concentración adecuada del ingrediente activo es de aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente de aproximadamente 3% a 15%. Una posibilidad particular para el ingrediente activo es liberarse por electrotransporte o iontoforesis como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986).

25 Son ingredientes activos adecuados adicionales para productos de combinación:

30 todos los antidiabéticos mencionados en Rote Liste 2003, Capítulo 12. Éstos pueden combinarse con los compuestos de la fórmula I de la invención, en particular para una mejora sinérgica del efecto. La administración de combinación de ingredientes activos puede realizarse por administración separada de los ingredientes activos al paciente o en forma de productos de combinación en los que están presentes una pluralidad de ingredientes activos en una preparación farmacéutica. La mayor parte de los ingredientes activos mencionados anterior-

mente se describen en USP Dictionary of USAN y en International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de 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 hipoglucemiantes orales eficaces.

Los ingredientes activos hipoglucemiantes orales eficaces incluyen, preferiblemente, sulfonilureas, biguanidinas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1, agentes de apertura de los 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 hepáticas implicados en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, moduladores de captación de glucosa, compuestos que alteran el metabolismo lipídico, tales como ingredientes activos antihiperlipidémicos e ingredientes activos antilipidémicos, compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas de PPAR y PXR e ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.

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

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

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

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

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma, tal como,

por ejemplo, GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, o como se describe en los documentos PCT/US 11833, PCT/US 11490 y DE 10142734.4.

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

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

10 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de ácidos biliares (véanse, por ejemplo, los documentos US 6.245.744 o US 6.221.897), tales como, por ejemplo, HMR 1741.

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

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

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

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

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

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

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

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se

administran en combinación con un inhibidor de la escualeno sintetasa tal como, por ejemplo, BMS-188494.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En una realización adicional, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, por ejemplo, hidrocloreto de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida del ácido naftaleno-1-sulfónico; (CGP 71683A)), agonistas de MC4 (por ejemplo, [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico; (WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por ejemplo, hidrocloreto de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea; (SB-334867-A)), agonistas de H3 (sal del ácido oxálico de 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazol[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona (documento WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por ejemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por ejemplo, urocortina), agonistas de urocortina, agonistas de $\beta 3$ (por ejemplo, hidrocloreto de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)-etilamino]-etanol (WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK-A (por ejemplo, sal del ácido trifluoroacético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbonil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (WO 99/15525)), inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo, dexfenfluramina), compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos (por ejemplo, documento WO 00/71549), agonistas de 5HT, por ejemplo, sal del ácido oxálico de 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (documento WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crecimiento (por ejemplo, hormona de crecimiento humana), compuestos que liberan hormona de crecimiento (éster terobutílico del ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884), moduladores de la proteína de desacoplamiento 2 ó 3, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Agonistas de leptina como una estrategia potencial para el tratamiento de la obesidad. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, Doprexin), inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo, documento 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; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy
5 (2001), 2(10), 1615-1622.

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

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

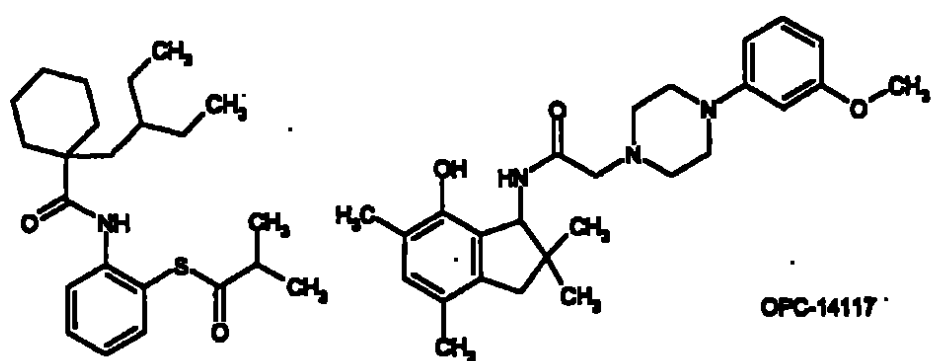
10 En otra realización, el otro ingrediente activo es sibutramina.

En una realización, el otro ingrediente activo es orlistat.

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

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con agentes para impartir volumen, preferiblemente agentes para
15 impartir volumen insolubles (véase, por ejemplo, algarroba/Caromax® (Zunft H J; et al., 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 Specialities & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). La combinación con Caromax® se puede
20 conseguir por medio de la administración de una preparación o por medio de la administración separada de compuestos de la fórmula I y Caromax®. En este caso, Caromax® también puede administrarse en forma de productos alimentarios tales como, por ejemplo, en productos de panadería o barras de muesli.

Se apreciará que cada combinación adecuada de los compuestos de la
25 invención con uno o más de los compuestos mencionados anteriormente y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas se considerará dentro de la protección conferida mediante la presente invención.

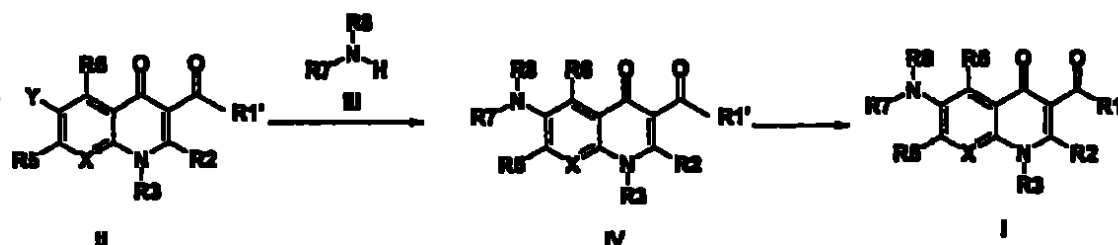


La preparación de los compuestos de la fórmula I se describe en los siguientes esquemas:

Los compuestos de fórmula II se hacen reaccionar en condiciones de Buchwald con aminas de la fórmula III para dar compuestos de la fórmula IV en la que R1' tiene el significado de un éster. En este caso, Y es Br o triflato. Con estas condiciones de Buchwald es posible emplear sistemas catalizadores con Pd(OAc)₂ o Pd₂(dba)₃ como fuentes de paladio, BINAP, xanthfos y DPPF como ligandos y Cs₂CO₃, K₃PO₄ o Na^tBu como bases. Son disolventes que pueden usarse, por ejemplo, tolueno, DME, dioxano, THF o DMF. Las condiciones de reacción pueden seleccionarse entre calentamiento convencional o calentamiento y reacción en un microondas. (Bibliografía: Buchwald, *Acc. Chem. Res.* 1998, 31, 805).

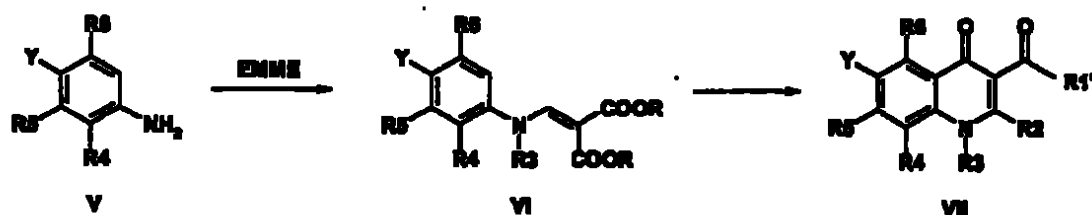
La posterior hidrólisis opcional de los compuestos de la fórmula IV conduce a compuestos de la fórmula I:

Esquema 1:



Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse por diversos métodos generalmente conocidos tales como, por ejemplo, los del documento WO 2002 048113. Por otro lado, los compuestos de la fórmula general II en la que X es un átomo de carbono pueden sintetizarse a partir de las correspondientes anilinas de la fórmula V por la ruta de Gould Jacobs, como se representa en el esquema 2. La alquilación sobre nitrógeno puede realizarse en cualquier punto de la síntesis.

Esquema 2:

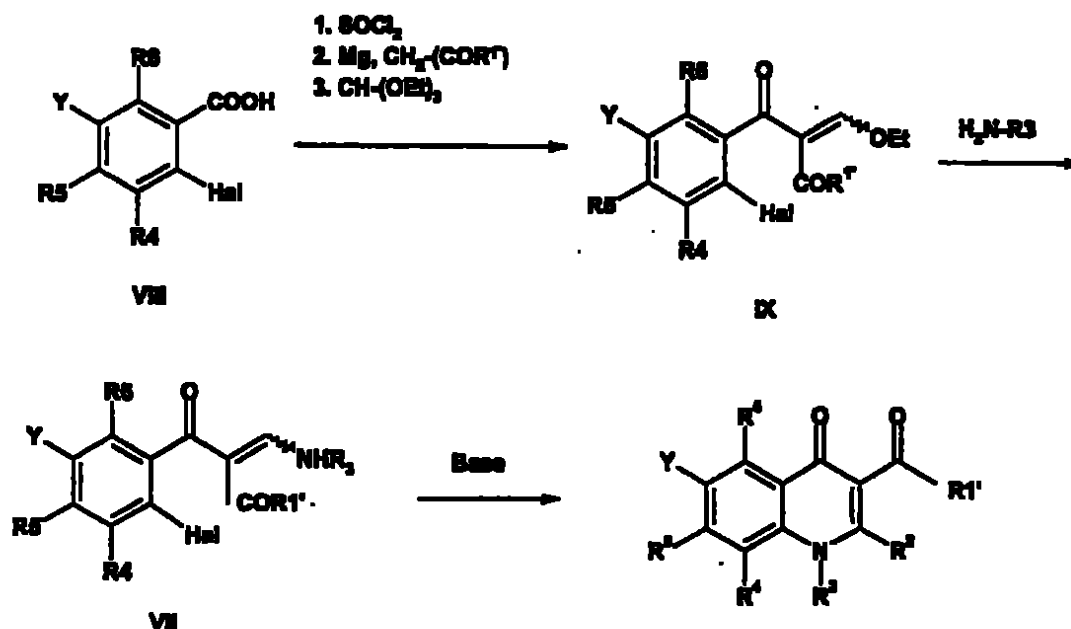


Un aspecto adicional de esta invención es un nuevo proceso de preparación

para preparar las quinolonas de la fórmula I como se muestra en el esquema 2, donde el radical Y es un resto de anilina sin sustituir o sustituido.

Por otro lado, los compuestos de la fórmula II en la que X es un átomo de carbono pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos de la fórmula general VIII por conversión en el cloruro de ácido y reacción con éster malónico y éster ortofórmico, reacción con aminas y posterior ciclación (esquema 3).

Esquema 3:

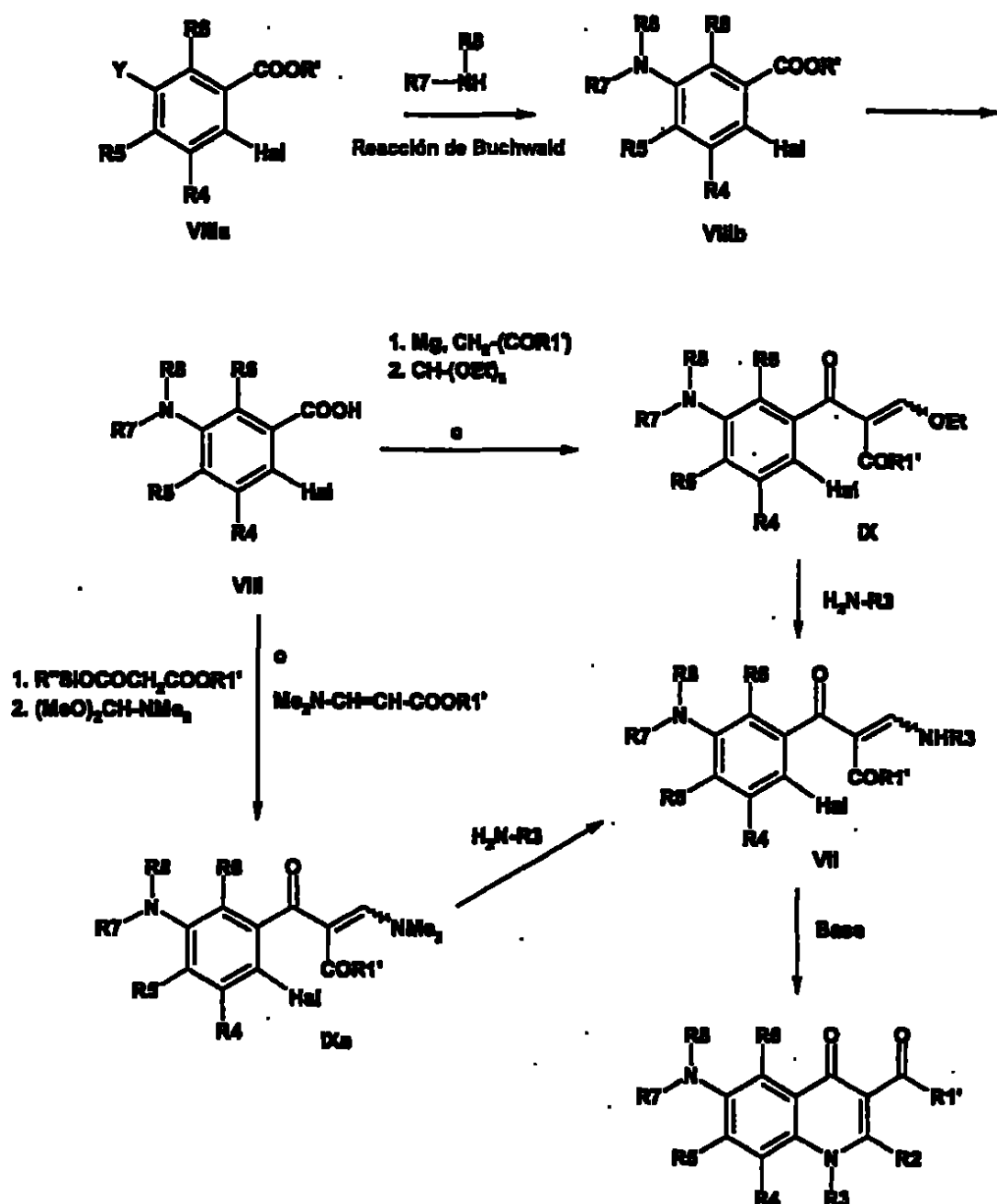


Un aspecto adicional de esta invención es un nuevo proceso de preparación para preparar las quinolonas de la fórmula I como se muestra en el esquema 3a, donde el radical Y es un resto de anilina sin sustituir o sustituido.

15

20

Esquema 3a:

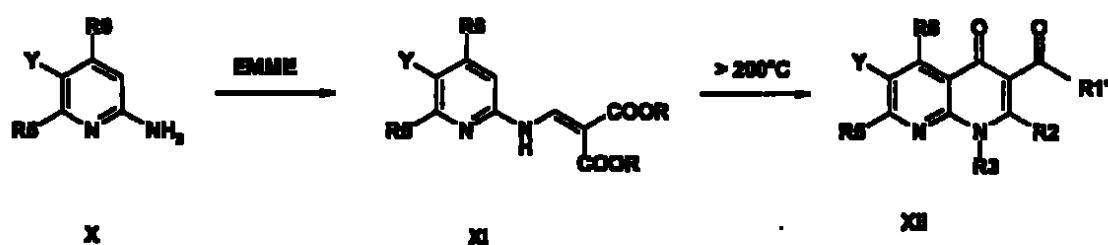


- En este método de preparación, los compuestos de la fórmula VIIIa se hacen reaccionar en condiciones de Buchwald (véase anteriormente) con anilinas de la fórmula general R⁷R⁸-NH para dar compuestos de la fórmula general VIIIb, donde R' es un átomo de hidrógeno o un resto de éster fácilmente escindible. Si se requiere, el éster VIIIb se escinde para dar compuestos de la fórmula VIII con la elección de condiciones adecuadas. Los compuestos de la fórmula general VIII pueden convertirse como se describe en el esquema 3 mediante los compuestos de las fórmulas IX y VII en compuestos de la fórmula general I.

O los demás compuestos de la fórmula general VIII se convierten en el cloruro de ácido y se hacen reaccionar con ésteres 3-dimetilaminoacrílicos o por reacción con ésteres sililmalónicos y la posterior reacción con dimetil-acetal-dimetilformamida para dar compuestos de la fórmula general IXa. Los compuestos de la fórmula general IXa pueden convertirse por reacción con aminas H_2N-R_3 y el posterior cierre del anillo básico en compuestos de la fórmula general I.

Los compuestos de la fórmula II en la que X es un átomo de nitrógeno pueden prepararse por analogía con el esquema 4:

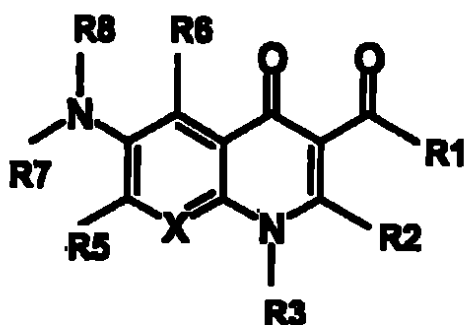
Esquema 4:

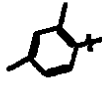
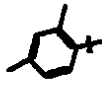
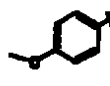
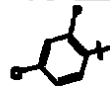
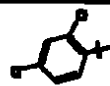
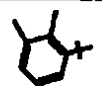
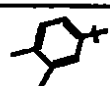
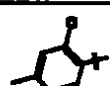
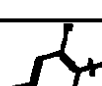
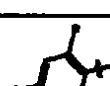
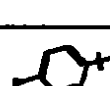
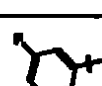
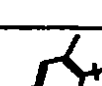


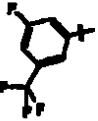
Se convierten 2-aminopiridinas por calentamiento con EMME en compuestos del tipo de la estructura de XI. Estos se ciclan para dar los derivados de ácido náldico deseados XII a temperaturas por encima de los 200°C en un disolvente adecuado tal como DOWTHERM A o éter difenílico. La ciclación tiene lugar en la forma descrita anteriormente sólo cuando el sustituyente R5 no es un átomo de hidrógeno. (Bibliografía: Edmont, Rocher, Plisson, Chenault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 1831).

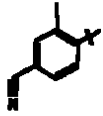
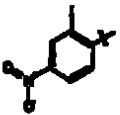
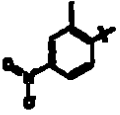
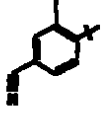
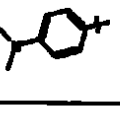
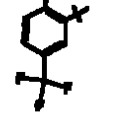
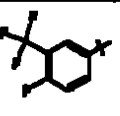
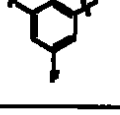
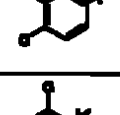
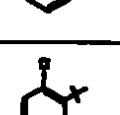
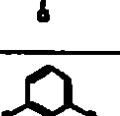
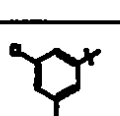
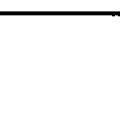
Los ejemplos mostrados a continuación sirven para ilustrar la invención, pero no para restringirla.

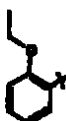
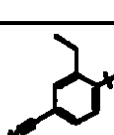
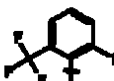
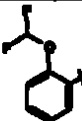
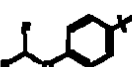
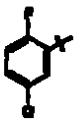
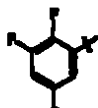
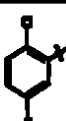
Tabla 1:

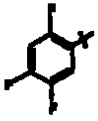
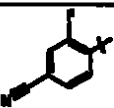
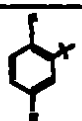
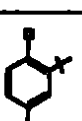
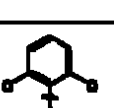
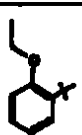
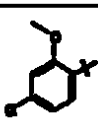


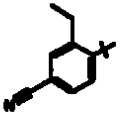
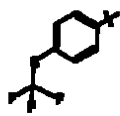
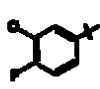
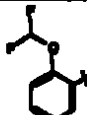
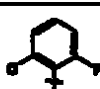
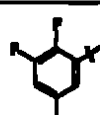
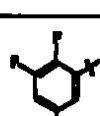
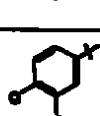
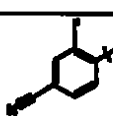
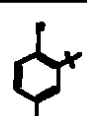
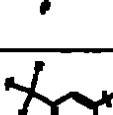
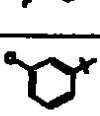
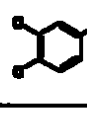
Ejemplo número	R1	R2	R3	X	R5	R6	R7	R8
1	OEt H	H	Et	N	Me	H	H	
2	OH	H	Et	N	Me	H	H	
3	OH	H	Et	N	Me	H	H	
4	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
5	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
6	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
7	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
8	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
9	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
10	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
11	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
12	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
13	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
14	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
15	OEt	H	Et	N	Me	H	H	

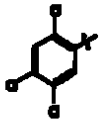
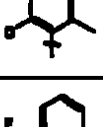
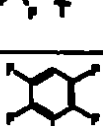
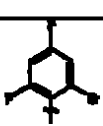
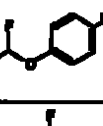
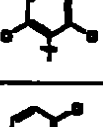
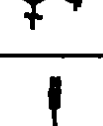
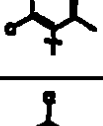
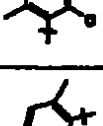
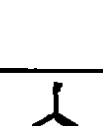
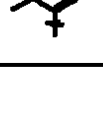
16	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
17	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
18	OH	H	Et	N	Me	H	H	
19	OH	H	Et	N	Me	H	H	
20	OH	H	Et	N	Me	H	H	
21	OH	H	Et	N	Me	H	H	
22	OH	H	Et	N	Me	H	H	
23	OH	H	Et	N	Me	H	H	
24	OH	H	Et	N	Me	H	H	
25	OH	H	Et	N	Me	H	H	
26	OH	H	Et	N	Me	H	H	
27	OH	H	Et	N	Me	H	H	
28	OH	H	Et	N	Me	H	H	
29	OH	H	Et	N	Me	H	H	
30	OH	H	Et	N	Me	H	H	

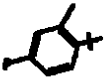
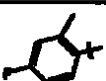
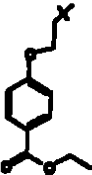
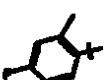
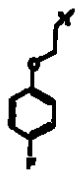
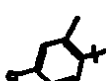
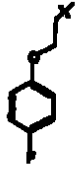
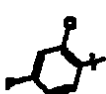
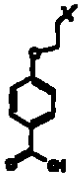
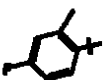
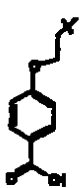
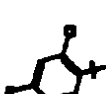
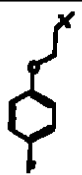
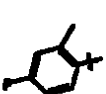
31	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
32	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
33	OH	H	Et	N	Me	H	H	
34	OH	H	Et	N	Me	H	H	
35	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
36	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
37	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
38	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
39	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
40	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
41	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
42	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
43	OEt	H	Et	N	Me	H	H	

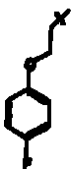
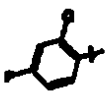
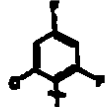
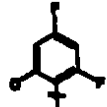
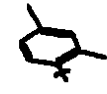
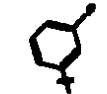
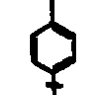
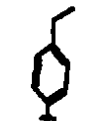
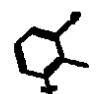
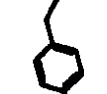
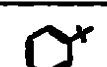
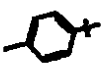
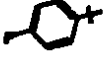
44	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
45	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
46	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
47	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
48	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
49	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
50	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
51	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
52	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
53	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
54	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
55	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
56	OEt	H	Et	N	Me	H	H	

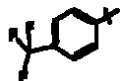
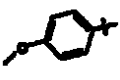
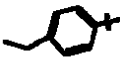
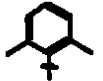
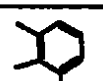
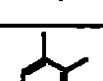
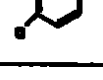
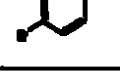
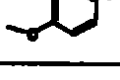
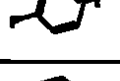
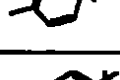
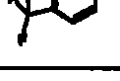
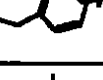
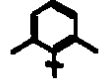
57	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
58	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
59	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
60	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
61	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
62	OH	H	Et	N	Me	H	H	
63	OH	H	Et	N	Me	H	H	
64	OH	H	Et	N	Me	H	H	
65	OH	H	Et	N	Me	H	H	
66	OH	H	Et	N	Me	H	H	
67	OH	H	Et	N	Me	H	H	
68	OH	H	Et	N	Me	H	H	
69	OH	H	Et	N	Me	H	H	

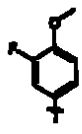
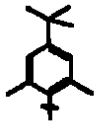
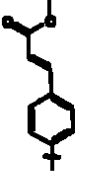
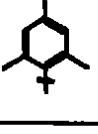
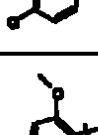
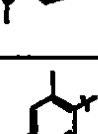
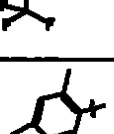
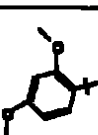
70	OH	H	Et	N	Me	H	H	
71	OH	H	Et	N	Me	H	H	
72	OH	H	Et	N	Me	H	H	
73	OH	H	Et	N	Me	H	H	
74	OH	H	Et	N	Me	H	H	
75	OH	H	Et	N	Me	H	H	
76	OH	H	Et	N	Me	H	H	
77	OH	H	Et	N	Me	H	H	
78	OH	H	Et	N	Me	H	H	
79	OH	H	Et	N	Me	H	H	
80	OH	H	Et	N	Me	H	H	
81	OH	H	Et	N	Me	H	H	
82	OH	H	Et	N	Me	H	H	

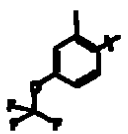
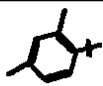
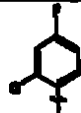
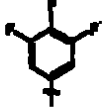
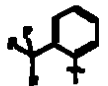
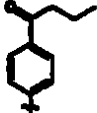
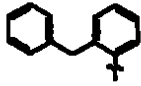
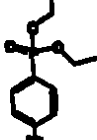
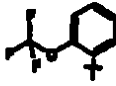
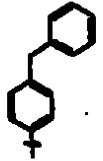
83	OH	H	Et	N	Me	H	H	
84	OH	H	Et	N	Me	H	H	
85	OH	H	Et	N	Me	H	H	
86	OH	H	Et	N	Me	H	H	
87	OH	H	Et	N	Me	H	H	
88	OH	H	Et	N	Me	H	H	
89	OH	H	Et	N	Me	H	H	
90	OH	H	Et	N	Me	H	H	
91	OH	H	Et	N	Me	H	H	
92	OH	H	Et	N	Me	H	H	
93	OH	H	Et	N	Me	H	H	
94	OEt	H		N	Me	H	H	
95	OEt	H		N	Me	H	H	

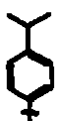
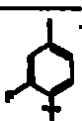
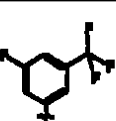
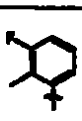
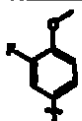
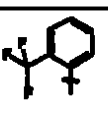
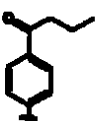
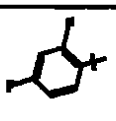
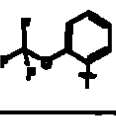
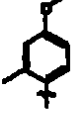
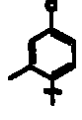
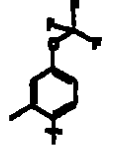
96	OH	H		N	Me	H	H	
97	OEt	H		N	Me	H	H	
98	OH	H		N	Me	H	H	
99	OH	H		N	Me	H	H	
100	OEt	H		N	Me	H	H	
101	OEt	H		N	Me	H	H	
102	OEt	H		N	Me	H	H	
103	OH	H		N	Me	H	H	
104	OH	H		N	Me	H	H	
105	OEt	H		N	Me	H	H	

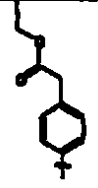
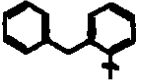
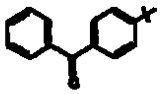
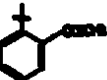
106	OH	H		N	Me	H	H	
107	OEt	H		N	Me	H	H	
108	OH	H		N	Me	H	H	
109	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
110	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
111	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
112	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
113	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
114	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
115	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
116	OH	H	Me	CH	H	H	H	
117	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
118	OMe	H	Me	CH	H	H	H	

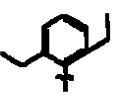
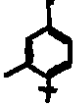
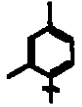
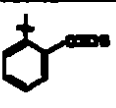
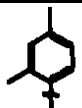
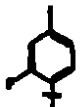
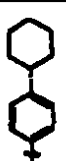
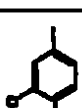
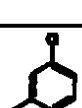
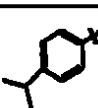
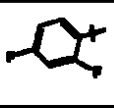
119	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
120	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
121	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
122	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
123	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
124	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
125	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
126	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
127	OH	H	Me	CH	H	H	H	
128	OH	H	Me	CH	H	H	H	
129	OH	H	Me	CH	H	H	H	
130	OH	H	Me	CH	H	H	H	
131	OH	H	Me	CH	H	H	H	
132	OH	H	Me	CH	H	H	H	
133	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
134	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	

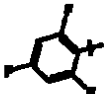
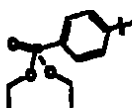
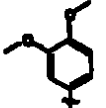
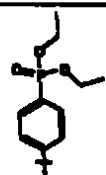
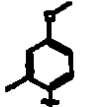
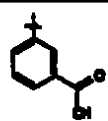
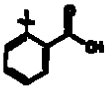
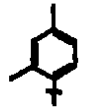
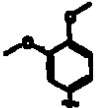
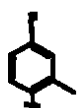
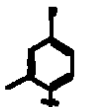
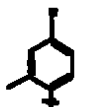
135	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
136	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
137	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
138	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
139	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
140	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
141	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
142	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
143	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
144	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
145	OH	H	Me	CH	H	H	H	

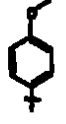
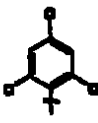
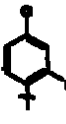
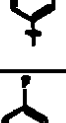
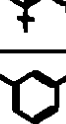
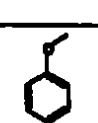
146	OH	H	Me	CH	H	H	H	
147	OH	H	Me	CH	H	H	H	
148	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
149	OH	H	Me	CH	H	H	H	
150	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
151	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
152	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
153	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
154	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
155	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
156	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
157	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	

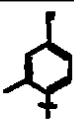
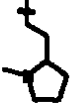
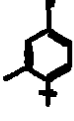
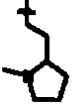
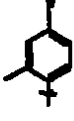
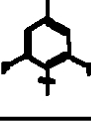
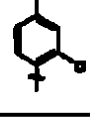
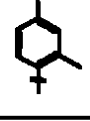
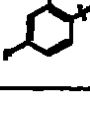
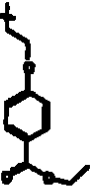
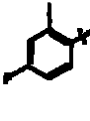
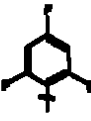
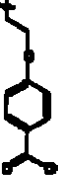
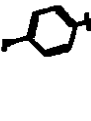
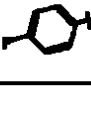
158	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
159	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
160	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
161	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
162	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
163	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
164	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
165	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
166	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
167	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
168	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
169	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	

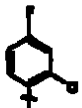
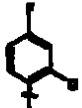
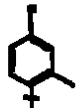
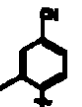
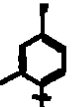
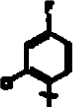
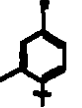
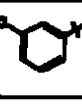
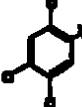
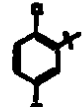
170	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
171	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
172	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
173	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
174	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
175	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
176	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
177	OEt	H		CH	H	H	H	
178	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
179	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
180	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
181	OEt	H		CH	H	H	H	

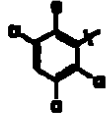
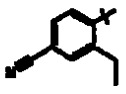
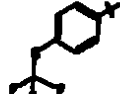
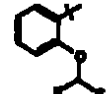
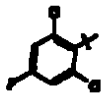
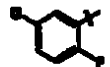
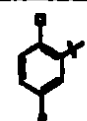
182	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
183	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
184	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
185	OEt	H		CH	H	H	H	
186	OEt	H		CH	H	H	H	
187	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
188	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
189	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
190	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
191	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
192	OH	H	Me	CH	H	H	H	
193	OH	H	Me	CH	H	H	H	

194	OH	H	Me	CH	H	H	H	
195	OH	H	Me	CH	H	H	H	
196	OH	H	Me	CH	H	H	H	
197	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
198	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
199	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
200	OEt	H		CH	H	H	H	
201	OH	H		CH	H	H	H	
202	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
203	OEt	H	Et	C-Me	H	H	H	
204	OEt	H		C-Me	H	H	H	
205	OH	H	H	C-Me	H	H	H	

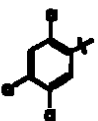
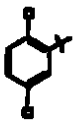
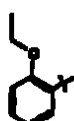
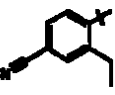
206	OMe	H	Et	CH	Cl	H	H	
207	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
208	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
209	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
210	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
211	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
212	OEt	H	H	C-Me	H	H	H	
213	OH	H	Et	CH	Cl	H	H	
214	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
215	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
216	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
217	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
218	OEt	H		CH	H	H	H	

219	OH	H		CH	H	H	H	
220	OEt	H		CH	H	H	H	
221	OH	H		CH	H	H	H	
222	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
223	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
224	OEt	H	Et	C-OCF ₃	H	H	H	
225	OEt	H	Et	C-OCF ₃	H	H	H	
226	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
227	OEt	H		CH	H	H	H	
228	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
229	OH	H		CH	H	H	H	
230	OH	H	Me	CH	H	H	H	

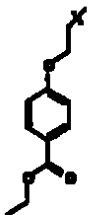
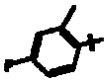
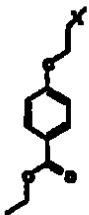
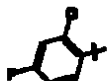
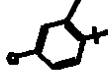
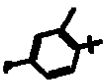
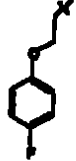
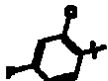
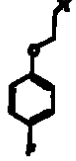
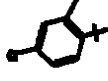
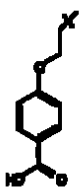
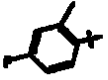
231	OEt	H	Et	CH	F	H	H	
232	OH	H	Et	C- OCF ₃	H	H	H	
233	OH	H	Et	C- OCF ₃	H	H	H	
234	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
235	OH	H		CH	Cl	H	H	
236	OH	Me	Et	CH	H	H	H	
237	OEt	H		CH	H	H	H	
238	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
239	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
240	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
241	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
242	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	

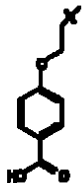
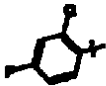
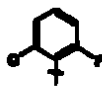
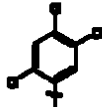
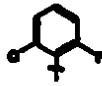
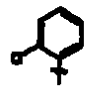
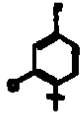
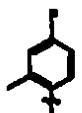
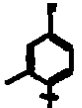
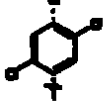
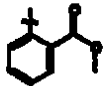
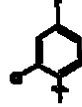
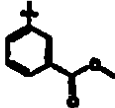
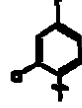
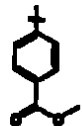
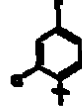
243	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
244	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
245	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
246	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
247	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
248	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
249	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
250	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
251	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
252	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
253	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
254	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
255	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	

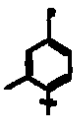
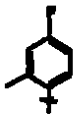
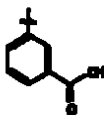
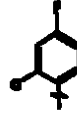
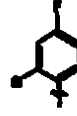
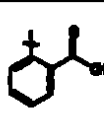
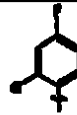
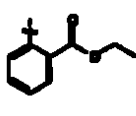
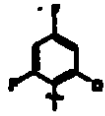
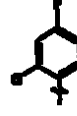
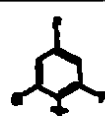
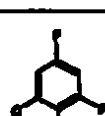
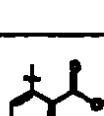
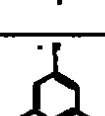
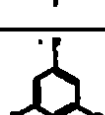
256	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
257	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
258	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
259	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
260	OEt	H	Et	CH	Cl	H	H	
261	OEt	H	Et	CH	Cl	H	H	
262	OH	H	Et	CH	Cl	H	H	
263	OH	H	Et	CH	F	H	H	
264	OH	H	Et	CH	OMe	H	H	
265	OH	H	Et	CH	Cl	H	H	
266	OH	H		CH	H	H	H	
267	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
268	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	

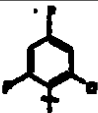
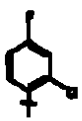
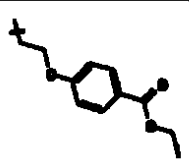
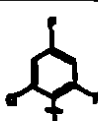
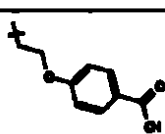
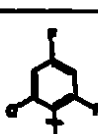
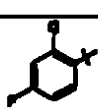
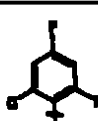
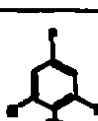
269	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
270	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
271	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
272	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
273	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
274	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
275	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
276	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
277	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
278	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
279	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
280	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
281	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	

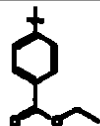
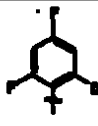
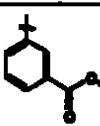
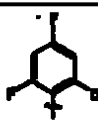
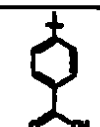
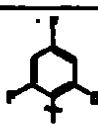
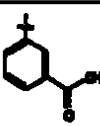
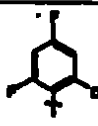
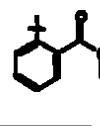
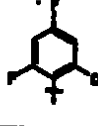
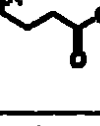
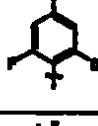
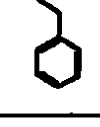
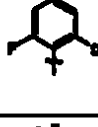
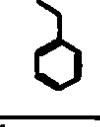
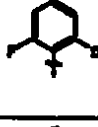
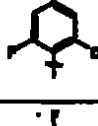
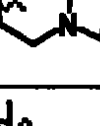
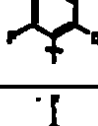
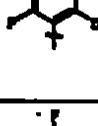
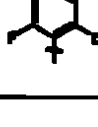
282	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
283	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
284	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
285	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
286	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
287	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
288	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
289	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
290	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
291	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
292	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
293	OH	H	Et	CH	Cl	H	H	
294	OEt	H		CH	H	H	H	

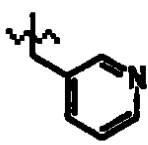
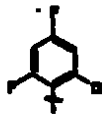
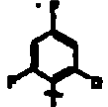
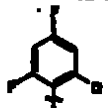
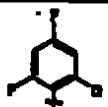
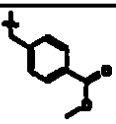
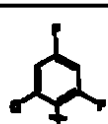
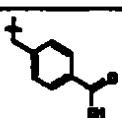
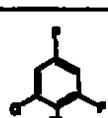
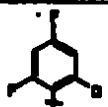
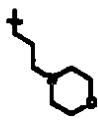
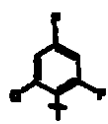
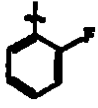
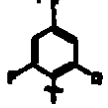
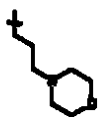
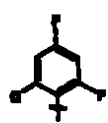
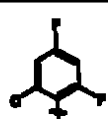
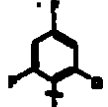
295	OEt	H		CH	Cl	H	H	
296	OEt	H		CH	Cl	H	H	
297	OEt	H		CH	Cl	H	H	
298	OEt	H		CH	Cl	H	H	
299	OEt	H		CH	Cl	H	H	
300	OEt	H		CH	Cl	H	H	
301	OH	H		CH	H	H	H	
302	OH	H		CH	Cl	H	H	

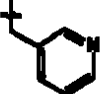
303	OH	H		CH	Cl	H	H	
304	OEt	H	Et	CH	H	H	H	
305	OEt	H	Et	CH	H	H	H	
306	OH	H	Et	CH	H	H	H	
307	OH	H	Et	CH	H	H	H	
308	OEt	H	Et	CH	H	Me	H	
309	OEt	H	Et	CH	H	Me	H	
310	OEt	H		CH	H	H	H	
311	OH	H	Et	CH	H	H	H	
312	OEt	H		CH	H	H	H	
313	OEt	H		CH	H	H	H	
314	OEt	H		CH	H	H	H	

315	OH	H	Et	CH	H	Me	H	
316	OH	H		CH	H	H	H	
317	OH	H		CH	H	H	H	
318	OH	H		CH	H	H	H	
319	OH	H		CH	H	H	H	
320	OEt	H		CH	Cl	H	H	
321	OEt	H		CH	H	H	H	
322	OH	H		CH	Cl	H	H	
323	OH	H		CH	Cl	H	H	
324	OH	H		CH	Cl	H	H	
325	OH	H		CH	Cl	H	H	
326	OEt	H		CH	Cl	H	H	

327	OH	H		CH	Cl	H	H	
328	OH	H		CH	H	H	H	
329	OEt	H		CH	Cl	H	H	
330	OEt	H	Et	CH	H	H	H	
331	OEt	H	Et	CH	H	H	H	
332	OEt	H	Et	CH	H	H	H	
333	OH	H		CH	Cl	H	H	
334	OH	H	Et	CH	H	H	H	
335	OH	H	Et	CH	H	H	H	
336	OH	H	Et	CH	H	H	H	
337	OEt	H	Et	CH	F	H	H	
338	OH	H	Et	CH	F	H	H	

339	OEt	H		CH	Cl	H	H	
340	OEt	H		CH	Cl	H	H	
341	OH	H		CH	Cl	H	H	
342	OH	H		CH	Cl	H	H	
343	OEt	H		CH	H	H	H	
344	OEt	H		CH	Cl	H	H	
345	OEt	H		CH	Cl	H	H	
346	OH	H		CH	Cl	H	H	
347	OH	H		CH	Cl	H	H	
348	OH	H		CH	Cl	H	H	
349	OH	H		CH	Cl	H	H	
350	OH	H		CH	Cl	H	H	

351	OH	H		CH	Cl	H	H	
352	OH	H		CH	Cl	H	H	
353	OH	H		CH	Cl	H	H	
354	OH	H		CH	Cl	H	H	
355	OEt	H		CH	Cl	H	H	
356	OH	H		CH	Cl	H	H	
357	OH	H		CH	Cl	H	H	
358	OEt	H		CH	Cl	H	H	
359	OH	H		CH	Cl	H	H	
360	OH	H		CH	Cl	H	H	
361	OH	H		CH	Cl	H	H	
362	OEt	H		CH	Cl	H	H	

363	OEt	H		CH	Cl	H	H	
364	OEt	H		CH	Cl	H	H	

La actividad de los compuestos se ensayó como se indica a continuación:

Ensayo de la actividad glucógeno fosforilasa a

5 El efecto de los compuestos sobre la actividad de la forma activa de la glucógeno fosforilasa (GPa) se midió en la dirección inversa siguiendo la síntesis de glucógeno a partir de glucosa 1-fosfato por medio de la determinación de la liberación de fosfato inorgánico. Todas las reacciones se realizaron como determi-

10 naciones por duplicado en placas de microtitulación de 96 pocillos (Half Area Plates, Costar N° 3696), midiendo el cambio de absorción debida a la formación del producto de reacción a la longitud de onda especificada más adelante en un Lector Elisa Multiskan Ascent (Lab Systems, Finlandia). Para medir la actividad enzimática de la GPa en la dirección inversa, se usó el método general de Engers et al.

15 (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul; 48(7):746-754) para medir la conversión de glucosa 1-fosfato en glucógeno y fosfato inorgánico, con las siguientes modificaciones: se diluyó glucógeno fosforilasa a humana (por ejemplo, con 0,76 mg de proteína/ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), disuelta en solución tampón E (β -glicerofosfato 25 mM, pH 7,0, EDTA 1 mM y ditiotreitól 1 mM) con tampón T (Hepes 50 mM, pH 7,0, KCl 100 mM, EDTA 2,5

20 mM, $MgCl_2$ 2,5 mM $\cdot$ 6H₂O) y se añadieron 5 mg/ml de glucógeno a una concentración de 10 μ g de proteína/ml. Las sustancias de ensayo se prepararon como una solución 10 mM en DMSO y se diluyeron a 50 μ M con solución tampón T. A 10 μ l de esta solución se les añadieron

25 10 μ l de glucosa 37,5 mM, disuelta en solución tampón T, y 5 mg/ml de glucógeno, más 10 μ l de una solución de glucógeno fosforilasa a humana (10 μ g de proteína/ml) y 20 μ l de glucosa 1-fosfato, 2,5 mM. La actividad inicial de la glucógeno fosforilasa a en ausencia de la sustancia de ensayo se determinó añadiendo 10 μ l de solución tampón T (DMSO al 0,1 %). La mezcla se incubó a

- temperatura ambiente durante 40 minutos y el fosfato inorgánico liberado se midió por el método general de Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, *Anal Biochem* 1995 Sep 1; 230(1):173-177) con las siguientes modificaciones: se añaden 50 µl de una solución de parada de molibdato amónico 7,3 mM, acetato de zinc 10,9 mM, ácido ascórbico al 3,6% y SDS al 0,9% a 50 µl de la mezcla de enzima. Después de la incubación a 45°C durante 60 minutos, se midió la absorción a 820 nm. Para determinar la absorción de fondo, en una mezcla separada se añadió la solución de parada inmediatamente después de la adición de la solución de glucosa 1-fosfato.
- Este ensayo se realizó con una concentración 10 µM de la sustancia de ensayo para determinar la inhibición particular de glucógeno fosforilasa a in vitro por la sustancia de ensayo.

Tabla 2: Actividad biológica

Ej.	% de inhibición a 10 µM
1	14
4	30
6	82
10	54
14	13
31	51
33	77
35	16
47	71
51	12
57	91
58	97
68	56
71	29
79	31
87	24
92	96

94	103
98	83
100	89
104	64
106	96
109	89
110	10
114	14
120	34
122	95
126	26
127	34
142	23
143	3
144	18
150	21
156	8
180	4
181	55
182	4
191	13
196	20
200	69
204	6
212	84
219	100
221	100
232	88
236	65
264	102
267	3
280	33
282	41

283	23
284	10
290	97
294	96
300	97
302	55
309	11
310	54
320	68
322	95
323	99
324	95
325	98
326	95
328	74
329	54

Por los datos de la tabla es evidente que los compuestos de la fórmula I inhiben la actividad de la glucógeno fosforilasa α y, de esta manera, son muy adecuados para reducir el nivel de glucosa en sangre.

- 5 La preparación de algunos ejemplos se describe con detalle más adelante y los otros compuestos de la fórmula I se obtuvieron de manera análoga:

Parte experimental:

10 Ejemplo 1

1-Etil-6-(4-etilfenilamino)-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxilato
(Variante A de la aminación catalizada con paladio)

- 15 Se transfirieron 100 mg de 6-bromo-1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxilato de etilo junto con 37 mg de 4-etilanilina, 20 mg de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 60 mg de BINAP y 250 mg de carbonato de cesio a un recipiente de reacción adecuado, se generó una atmósfera de gas protectora con argón y se

añadieron 10 ml de dioxano. Después, la mezcla se calentó a 80°C durante 8 h.

El producto puro se aisló a partir de la solución de reacción por cromatografía en un sistema de HPLC. Esto supuso el uso de una columna Merck Purospher RP-18 y una mezcla de acetonitrilo:agua como eluyente; el contenido inicial de acetonitrilo fue de 15% y se elevó a 90% durante el transcurso de 20 minutos. Rendimiento: 45%ç

Ejemplo 167

10 1-Etil-6-(4-metoxi-2-metilfenilamino)-8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxilato de metilo
(Variante B de la aminación catalizada con paladio)

15 Se transfirieron 100 mg de 6-bromo-1-etil-8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxilato junto con 42,3 mg de 4-metoxi-2-metilanilina, 20 mg de Pd(OAc)₂, 60 mg de XANTPHOS y 250 mg de carbonato de cesio a un recipiente de reacción adecuado, se generó una atmósfera de gas protectora con argón y se añadieron 10 ml de dioxano. Después, la mezcla se calentó a 80°C durante 8 h.

20 El producto puro se aisló a partir de la solución de reacción por cromatografía sobre un sistema de HPLC. Esto supuso el uso de una columna Merck Purospher RP-18 y una mezcla de acetonitrilo:agua como eluyente; el contenido inicial de acetonitrilo fue de 15% y se elevó a 100% durante el transcurso de 20 minutos. Rendimiento: 40%.

25 Ejemplo 199

Ácido 1-etil-6-(4-metoxi-2-metilfenilamino)-8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico

30 Se disolvió 1-metil-6-(4-metoxi-2-metilfenilamino)-8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxilato de metilo (30 mg) en 5 ml de dioxano, se añadieron 2,5 equivalentes de NaOH 1 N y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. La retirada del disolvente al vacío se siguió por cromatografía sobre un sistema de HPLC para purificar el producto. Esto supuso el uso de una columna Merck Puroispher-RP 18 y

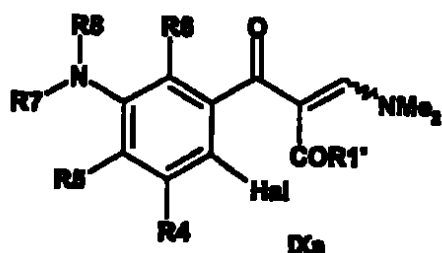
una mezcla de acetonitrilo:agua como eluyente; el contenido de acetonitrilo inicial fue de 15% y se elevó a 95% durante el transcurso de 20 minutos.

Rendimiento: 75%.

Todas las demás escisiones de éster se realizaron de una forma similar.

5

Preparación del Intermedio IXa



Variante A:

10 a) 2,4-Dicloro-5-(2-cloro-4,6-difluorofenilamino)benzoato de etilo

Una solución de 100 mg (0,34 mmol) de 5-bromo-2,4-diclorobenzoato de etilo, 197 mg (0,6 mmol) de carbonato de cesio, 70 mg (0,12 mmol) de Xantphos, 23 mg (0,10 mmol) de acetato de paladio y 60 mg (0,37 mmol) de 6-cloro-2,4-difluoroanilina en 3 ml de dimetoxietano se calentó a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró con succión a través de kieselguhr y se cromatografió sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 99:1 a 90:10 en 90 minutos). Se obtuvieron 70 mg (55%) del producto.

20 b) Ácido 2,4-dicloro-5-(2-cloro-4,6-difluorofenilamino)benzoico

Se suspendieron 120 mg (0,31 mmol) de 2,4-dicloro-5-(2-cloro-2,6-difluorofenilamino)benzoato de etilo en 6 ml de una mezcla (1:1) de etanol/solución de hidróxido sódico 2 N y se calentó a 90°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 2 con ácido sulfúrico 2 N y el precipitado se retiró por filtración con succión. Se obtuvieron 98 mg (88%) del producto.

25

c) 2-[2,4-Dicloro-5-(2-cloro-4,6-difluorofenilamino)benzoi]l-3-dimetilamino-acrilato de etilo

Se hirvieron a reflujo 98 mg (0,27 mmol) de ácido 2,4-dicloro-5-(2-cloro-4,6-difluorofenilamino)benzoico con 0,98 ml de cloruro de tionilo durante 3 horas. El cloruro de tionilo se retiró por destilación y el residuo se mezcló con 3 ml de tolueno y se concentró al vacío. El residuo se recogió en 2 ml de tolueno y se añadió a una solución de 39 mg (0,27 mmol) de 3-dimetilaminoacrilato de etilo, 6 µl de trietilamina y 1 ml de tolueno. La mezcla se calentó a 90°C durante 3 horas. La mezcla se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 75:25 a 0:100 en 45 minutos). Se obtuvieron 30 mg (23%) del producto deseado.

MS: M+H = 477/479.

Este intermedio se empleó por ejemplo para la síntesis del ejemplo 327.

Variante B:

a) 3-[2,4-Dicloro-5-(2-cloro-4,6-difluorofenilamino)fenil]-3-oxopropionato de etilo

Se calentaron 3,0 g (8,51 mmol) de ácido 2,4-dicloro-5-(2-cloro-4,6-difluorofenilamino)benzoico (variante A b)) y 9,3 ml de cloruro de tionilo a 70°C durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con 20 ml de tolueno seco y se concentró. El residuo se mezcló dos veces con tolueno y se evaporó de nuevo.

Se añadieron 1,4 ml de una solución 1,6 M de butilitio en hexano a una solución de 3,47 g (17,0 mmol) de malonato de trimetilsililo en 45 ml de éter dietílico a -75°C de tal forma que la temperatura no superó los -60°C después, la mezcla se agitó a -75°C durante 30 minutos. Se disolvió el cloruro de 2,4-dicloro-5-(2-cloro-4,6-difluorofenilamino)benzilo en 45 ml de dimetoxietano y se añadió gota a gota durante 40 minutos. La mezcla se calentó lentamente a 10°C y se agitó a esta temperatura durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con porciones de 250 ml cada vez de agua y una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó y se concentró. Se obtuvieron 3,88 g de la mezcla bruta y se hicieron reaccionar sin purificación en la siguiente etapa.

b) 2-[2,4-Dicloro-5-(2-cloro-4,6-difluorofenilamino)benzoil]-3-dimetilamino-acrilato de etilo

Una solución de 3,88 g (bruto) de 3-[2,4-dicloro-5-(2-cloro-4,6-difluorofenilamino)-fenil]-3-oxopropionato de etilo y 1,22 g (0,10 mmol) de dimetilformamida dimetil acetal en 10 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación sobre gel de sílice (éter de petróleo (45-70°C)/acetato de etilo, 8 minutos acetato de etilo al 35% isocrático, después acetato de etilo al 60% en 7 minutos, caudal 400 ml/minuto) produjo 3,59 g (82% en las dos etapas) del producto deseado.
MS: M+H = 477/479.

10 Ejemplo 327:

Ácido 7-cloro-6-(2-cloro-4,6-difluorofenilamino)-4-oxo-1-piridin-3-il-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico

15 a) 2-[2,4-Dicloro-5-(2cloro-4,6-difluorofenilamino)benzoil]-3-(piridin-3-il-amino)acrilato de etilo

Una solución de 30 mg (0,06 mmol) de 2-[2,4-dicloro-5-(2-cloro-4,6-difluorofenil-amino)benzoil]-3-dimetilaminoacrilato de etilo y 15 mg (0,16 mmol) de 3-aminopiridina en 2 ml de tolueno se calentó a 150°C durante 7 horas. La concentración dio como resultado 33 mg del producto deseado, que se empleó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20 b) 7-Cloro-6-(2-cloro-4,6-difluorofenilamino)-4-oxo-1-piridin-3-il-1,4-dihidroquinolona-3-carboxilato de etilo

Una suspensión de 33 mg (0,06 mmol) de 2-[2,4-dicloro-5-(2-cloro-4,6-difluoro-fenilamino)benzoil]-3-(piridin-3-ilamino)acrilato de etilo, 10 mg (0,08 mmol) de carbonato potásico y 1 ml de dimetilformamida se calentó a 90°C durante 5 horas. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (Purospher RP-18, acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 12 mg (37%) del producto deseado.

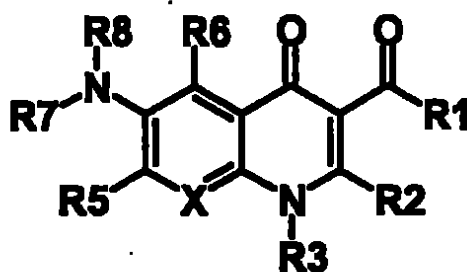
30 c) Ácido 7-cloro-6-(2-cloro-4,6-difluorofenilamino)-4-oxo-1-piridin-3-il-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico

Se suspendieron 12 mg (0,02 mmol) de 7-cloro-6-(2-cloro-4,6-difluorofenilamino)-4-oxo-1-piridin-3-il-1,4-dihidroquinolona-3-carboxilato de etilo en 6 ml de una mezcla (1:1) de etanol/solución de hidróxido sódico 2 N y la mezcla se calentó a 90°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 2 con ácido clorhídrico 2 N y el precipitado se retiró por filtración con succión. Se obtuvieron 6 mg (53%) del producto.

MS: M+H = 462/464.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

- 5 en la que los significados son

R1 OH, O-alquilo (C₁-C₈) u O-alquil (C₁-C₈)-OCO-alquilo (C₁-C₈);

R2 H, alquilo (C₁-C₈) o fenilo;

R3 H, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), piridilo o fenilo, donde el alquilo puede estar sustituido con R9 y donde el fenilo o piridilo puede estar sustituido con R10;

R9 NH₂, NH-alquilo (C₁-C₈), N-(alquilo (C₁-C₈))₂; COOH, COO-alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), heteroalquilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, donde el fenilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos con R11;

R10 F, Cl, Br, (alquilo C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), COOH, COO-alquilo (C₁-C₈), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₈) o N-(alquilo (C₁-C₈))₂;

R11 F, Cl, (alquilo C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₈), N-(alquilo (C₁-C₈))₂, COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);

X C-R4 o N;

R4 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₈) u O-alquilo (C₁-C₈), donde el alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;

R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₈) u O-alquilo (C₁-C₈), donde el alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;

R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN o alquilo (C₁-C₈), donde el alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;

R7 H o alquilo (C₁-C₈);

R8 fenilo, donde el fenilo puede estar sustituido hasta cinco veces con F, Cl, Br, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), S-alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), CO-alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, benzofilo, NH₂,

NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquilo (C₁-C₆))₂, P(O)-(O-alquilo (C₁-C₄))₂ o heteroalquilo, donde el alquilo y el alquenilo pueden estar sustituidos más de una vez con F, Cl, Br, COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);

5 heteroalquilo un anillo heterocíclico, saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que puede comprender hasta 3 heteroátomos N, O o S como miembros del anillo, donde el anillo puede estar sustituido con F, Cl, Br, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₄), OH, COOH, COO-alquilo (C₁-C₄);

con la excepción de los compuestos de la fórmula I en la que los radicales tienen simultáneamente los siguientes significados:

10 X es igual a N, R1 es igual a OH, R2, R3, R4, R5 y R7 son iguales a H y R8 es igual a fenilo sin sustituir;
y las sales fisiológicamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde los significados son

R1 OH, O-alquilo (C₁-C₆) u O-alquil (C₁-C₆)-OCO-alquilo (C₁-C₆);

R2 H, alquilo (C₁-C₆) o fenilo;

R3 alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), piridilo o fenilo, donde el alquilo puede estar sustituido con R9 y donde el fenilo o piridilo puede estar sustituido con

20

R9 NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquilo (C₁-C₆))₂; COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heteroalquilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, donde 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-(alquilo (C₁-C₆))₂;

25

R11 F, Cl, (alquilo C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquilo (C₁-C₆))₂, COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);

X C-R4 o N;

R4 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆) u O-alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;

30

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

R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN o alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;

- R7** H o alquilo (C₁-C₈);
- R8** fenilo, donde el fenilo puede estar sustituido hasta cinco veces con F, Cl, Br, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), S-alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), CO-alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, benzolilo, NH₂, NH-alquilo (C₁-C₈), N-(alquilo (C₁-C₈))₂, P(O)-(O-alquilo (C₁-C₄))₂ o heteroalquilo, donde el alquilo y el alquenilo pueden estar sustituidos más de una vez con F, Cl, Br, COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);
- 5** heteroalquilo un anillo heterocíclico, saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que puede comprender hasta 3 heteroátomos N, O o S como miembros del anillo, donde el anillo puede estar sustituido con F, Cl, Br, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₄), OH, COOH, COO-alquilo (C₁-C₄);
- 10** y las sales fisiológicamente aceptables del mismo.
- 3.** Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde
- 15** los significados son:
- R1** OH, O-alquilo (C₁-C₈) u O-alquil (C₁-C₈)-OCO-alquilo (C₁-C₈);
- R2** H;
- R3** fenilo, donde el fenilo puede estar sustituido con R10;
- R10** F, Cl, Br, (alquilo C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈), COOH, COO-alquilo (C₁-C₈), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₈) o N-(alquilo (C₁-C₈))₂;
- 20** **X** C-R4;
- R4** H, alquilo (C₁-C₈);
- R5** H, F, Cl, alquilo (C₁-C₈);
- R6** H;
- 25** **R7** H;
- R8** fenilo, donde el fenilo puede estar sustituido hasta cinco veces con F, Cl; y las sales fisiológicamente aceptables del mismo.
- 4.** Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, donde los significados son:
- 30** **R1** OH, O-alquilo (C₁-C₈);
- R2** H;
- R3** fenilo, donde el fenilo está sustituido con R10;
- R10** COOH, COO-alquilo (C₁-C₈);

- X C-R4;**
- R4 H, alquilo (C₁-C₆);**
- R5 F, Cl, alquilo (C₁-C₆);**
- R6 H;**
- 5 R7 H;**
- R8 fenilo, donde el fenilo está sustituido de una a cinco veces con F, Cl;**
y las sales fisiológicamente tolerables de los mismos.
- 5. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4 para**
10 uso como un medicamento.
- 6. Un medicamento que comprende uno o más de los compuestos de acuerdo**
con una o más de las reivindicaciones 1 a 4.
- 15 7. Un medicamento que comprende uno o más de los compuestos de acuerdo**
con una o más de las reivindicaciones 1 a 4 y al menos otro ingrediente activo.
- 8. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 7, donde el otro ingredien-**
te activo comprende uno o más
- 20 antidiabéticos, ingredientes hipoglucemiantes activos, inhibidores de la HMGCoA**
reductasa, inhibidores de la absorción de colesterol, agonistas de PPAR gamma,
agonistas de PPAR alfa, agonistas de PPAR alfa/gamma, fibratos, inhibidores de
MTP, inhibidores de la absorción de ácidos biliares, inhibidores de CETP,
25 adsorbentes de ácidos biliares poliméricos, inductores del receptor de LDL,
inhibidores de ACAT, antioxidantes, inhibidores de la lipoproteína lipasa, inhibidores
de la ATP-citrato liasa, inhibidores de la escualeno sintetasa, antagonistas de
lipoproteína (a), inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas,
30 meglitinidas, tiazolidinodionas, inhibidores de la α -glucosidasa, ingredientes activos
que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β ,
agonistas de CART, agonistas de NPY, agonistas de MC4, agonistas de orexina,
agonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP,
agonistas de urocortina, agonistas β 3, agonistas de MSH (hormona estimuladora
de melanocitos), agonistas de CCK, inhibidores de la recaptación de serotonina,
compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mezclados, agonistas de 5HT,

- agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas de crecimiento, compuestos de liberación de hormonas de crecimiento, agonistas de TRH, moduladores de la proteína de desacoplamiento 2 ó 3, agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, Doprexin), inhibidores de lipasa/amilasa,
- 5 moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR- β o anfetaminas.
9. El uso de los compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4 para producir un medicamento para reducir la glucosa en sangre.
- 10 10. El uso de los compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para producir un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo II.
11. El uso de los compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4 para producir un medicamento para el tratamiento de alteraciones del
- 15 metabolismo de lípidos y carbohidratos.
12. El uso de los compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4 para producir un medicamento para el tratamiento de manifestaciones arterioscleróticas.
- 20 13. El uso de los compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4 para producir un medicamento para el tratamiento de la resistencia a la insulina.
- 25 14. Un proceso para producir un medicamento que comprende uno o más de los compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4 , que comprende mezclar el ingrediente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y convertir esta mezcla en una forma adecuada para la administración.

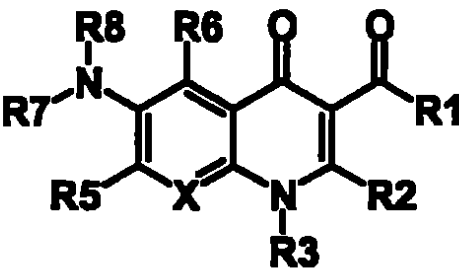
Resumen

Derivados de ácido 7-fenilamino-4-quinolona-3-carboxílico, métodos para su producción y su uso como medicamentos

5

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

Esta invención se refiere a compuestos de la fórmula I



I

10

en la que los radicales tienen los significados indicados, y a las sales fisiológicamente toleradas de los mismos. Los compuestos son adecuados, por ejemplo, como medicamentos para la prevención y tratamiento de la diabetes de tipo 2.

PCT

ANTRAG

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

PCT/EP 2005 / 0 0 0 3 6 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)	2004/0004

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG 7-Phenylamino-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.) Aventis Pharma Deutschland GmbH Brüningstraße 50 65929 Frankfurt Deutschland	Telefonnr.: (069) 305-12104 Telefaxnr.: (069) 357175 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.) DEFOSSA, Elisabeth Schildgraben 10 65510 Idstein Deutschland	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.) 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.) Aventis Pharma Deutschland GmbH Patent- und Lizenzabteilung Industriepark Höchst, Geb. K 801 65926 Frankfurt Deutschland	Telefonnr.: (069) 305-12104 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: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> KADEREIT, Dieter Freiherr-vom-Stein-Str. 3 63071 Offenbach Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zuständigkeitsbereich 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> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zuständigkeitsbereich angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> KLABUNDE, Thomas Richard-Biringer-Weg 11 65929 Frankfurt Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zuständigkeitsbereich 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> SCHMOLL, Dieter Bolongarstr. 101C 65929 Frankfurt Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zuständigkeitsbereich 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> HERLING, Andreas Am Walberstücker 5 65520 Bad Camberg Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungs-nr. 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> WENDT, Karl-Ulrich Wolfgangstr. 21 60433 Frankfurt Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungs-nr. 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> Registrierungs-nr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i>	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungs-nr. 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. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE		
Diese internationale Anmeldung enthält: (a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter: Antrag (inklusive Erklärungsblätter): : 5 Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil): : 80 Ansprüche: : 8 Zusammenfassung: : 1 Zeichnungen: : Tellanzahl: : 94 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: : 94 (b) ☐ ausschließlich in computerisierbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i)) (i) ☐ Sequenzprotokolle (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen (c) ☐ auch in computerisierbarer 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 Gebührenrechnung : 2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht : 3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht : 4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): : 5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift : 6. ☐ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: : 7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: : 8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material : 9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierbarer 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 computerisierbarer 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 (eindeutlich aufzuführen): : Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH

ppa *i.v. Rupp*

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:

PATENT COOPERATION TREATY

127

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 12 December 2005 (12.12.2005)	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Patentabteilung K 801 Weg	Ru
Applicant's or agent's file reference 2004/0004	Eing.: 21. Dez. 2005	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2005/000363	☐ vv. ☐ ablegen ☐ Vert. wie Vor. (anpassen)	
	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 / 35-7175

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

SANOI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

069 / 305-12104

Facsimile No.

069 / 35-7175

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) 338.88.70

Authorized officer

V. BLANC

Telephone No. (41-22) 338 9888

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 15 March 2005 (15.03.2005)	
Applicant's or agent's file reference 2004/0004	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP05/000363	International filing date (day/month/year) 15 January 2005 (15.01.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 31 January 2004 (31.01.2004)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH et al	

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

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
31 January 2004 (31.01.2004)	10 2004 004 973.4	DE	04 February 2005 (04.02.2005)
10 July 2004 (10.07.2004)	10 2004 033 405.6	DE	09 March 2005 (09.03.2005)

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

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Authorized officer

Konig Elisabeth

Facsimile No. +41 22 338 89 70
Telephone No. +41 22 338 8748



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-073780-00000-0000
Fec: 2008-07-27 16:51:25 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Cve: 379 FASLNACIONALI
Art 411 PRESENTACION

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	IDENTIFICACION	
	Dirección: Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt, Alemania	C.C. ☐	NIT ☐
	Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt , Alemania	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: Alemania		Cual _____
	Teléfono: _____ Fax: _____	Número _____	
	E-mail: _____		
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA	IDENTIFICACION	
	Dirección Cra 11 A No 94 - 76 of 308	C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono: 6161948 Fax: 6163976	C.E. ☐	Otro ☒
	E-mail: _____		Cual _____
		Número: 2930616 TP 2698	
④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre: DEFOSSA, Elisabeth		
	Dirección Scheldgraben 10		
	Nacionalidad o Domicilio: 65510 Idstein, Alemania		

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/000363 Fecha: 15 de Enero de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/ 073229 A1 Fecha : 11 de Agosto de 2005

⑥ Título (54) Derivados de ácido 7-fenilamino-4-quinolona-3-carboxílico, métodos para su producción y su uso como medicamentos.

⑦ Clasificación Internacional (51) C 07 D 471/04 A61 K 31/437 A61 P 3/10

⑧ PRIORIDAD: SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen Alemania Alemania	(32) Fecha 31 de Enero de 2004 10 de Julio de 2004	(31) Numero de Solicitud 10 2004 004 973.4 10 2004 033 405.6
--	---	--	--

⑨ Comprobante de pago No. 06-56.754 Fecha Julio 26 de 2006

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

06530

INVENTORES CON DIRECCIÓN Y DOMICILIO

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

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

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

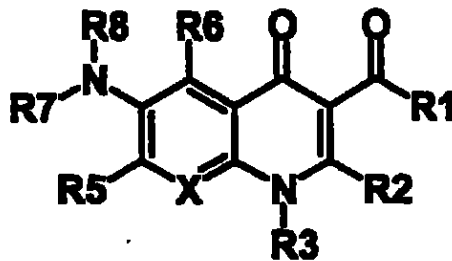
Nombre: SCHMOLL, Dieter |
Dirección: Bolongarostr. 101C, 65929
Domicilio: Frankfurt (DE)

Nombre: HERLING, Andreas !
Dirección: Am Walberstück 5, 65520
Domicilio: Bad Camberg (DE)

Nombre: WENDT, Karl-Ulrich /
Dirección: Wolfgangstr. 21, 60433
Domicilio: Frankfurt (DE)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

- 5 en la que los significados son
- R1 OH, O-alquilo (C₁-C₆) u O-alquil (C₁-C₆)-OCO-alquilo (C₁-C₆);
- R2 H, alquilo (C₁-C₆) o fenilo;
- R3 H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), piridilo o fenilo, donde el alquilo puede estar sustituido con R9 y donde el fenilo o piridilo puede estar sustituido con R10;
- 10 R9 NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquilo (C₁-C₆))₂, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heteroalquilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, donde el fenilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos con R11;
- 15 R10 F, Cl, Br, (alquilo C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆) o N-(alquilo (C₁-C₆))₂;
- R11 F, Cl, (alquilo C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N-(alquilo (C₁-C₆))₂, COOH o COO-alquilo (C₁-C₄);
- X C-R4 o N;
- 20 R4 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆) u O-alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;
- R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo (C₁-C₆) u O-alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;
- R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN o alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo puede estar sustituido más de una vez con F, Cl o Br;
- 25 R7 H o alquilo (C₁-C₆);
- R8 fenilo, donde el fenilo puede estar sustituido hasta cinco veces con F, Cl, Br, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), S-alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), CO-alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, benzofilo, NH₂,

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 JULIO 27 2006

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
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LOIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOPI AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

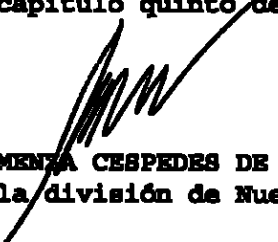
REFERENCIA	Radicación No.	06 73780
	Solicitud internacional	EP2005/000363
	Fecha inicio fase nacional	31/08/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11105

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

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

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

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


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

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