

QF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SIC

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

21. EXPEDIENTE No.

06-73781

54. TITULO: DERIVADOS HETEROCICLICAMENTE SUSTITUIDOS DEL
ACIDO 7-AMINO-4-QUINOLONA-3-CARBOXÍLICO, PROCEDIMIENTO PARA LA
FABRICACIÓN DEL MISMO Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL: **C 07 D 471/04**
A 61 K 31/4325
A 61 P 3/10

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

DOMICILIO: FRANKFURT, ALEMANIA

74. APODERADO: LUIS PATIÑO LEYVA

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

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. 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 2.930.616 TP 2698

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: DEFOSSA Elisabeth

Dirección: Scheidgraben 10,

Nacionalidad o Domicilio: 65510 Idstein, Alemania

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/000372

Fecha Enero 15 de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/073230 A1

Fecha Agosto 11 de 2005

⑤ Título (54) DERIVADOS HETEROCÍCLICAMENTE SUSTITUIDOS DEL ACIDO 7-AMINO-4-QUINOLONA-3-CARBOXÍLICO, PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DEL MISMO Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04 y A61 K 31/4375; A61 P 3/10

⑧

PRIORIDAD:

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI



NO



Alemania

Enero 31 de 2004

10 2004 004 972.6

⑨

Comprobante de pago No. 06-56,752

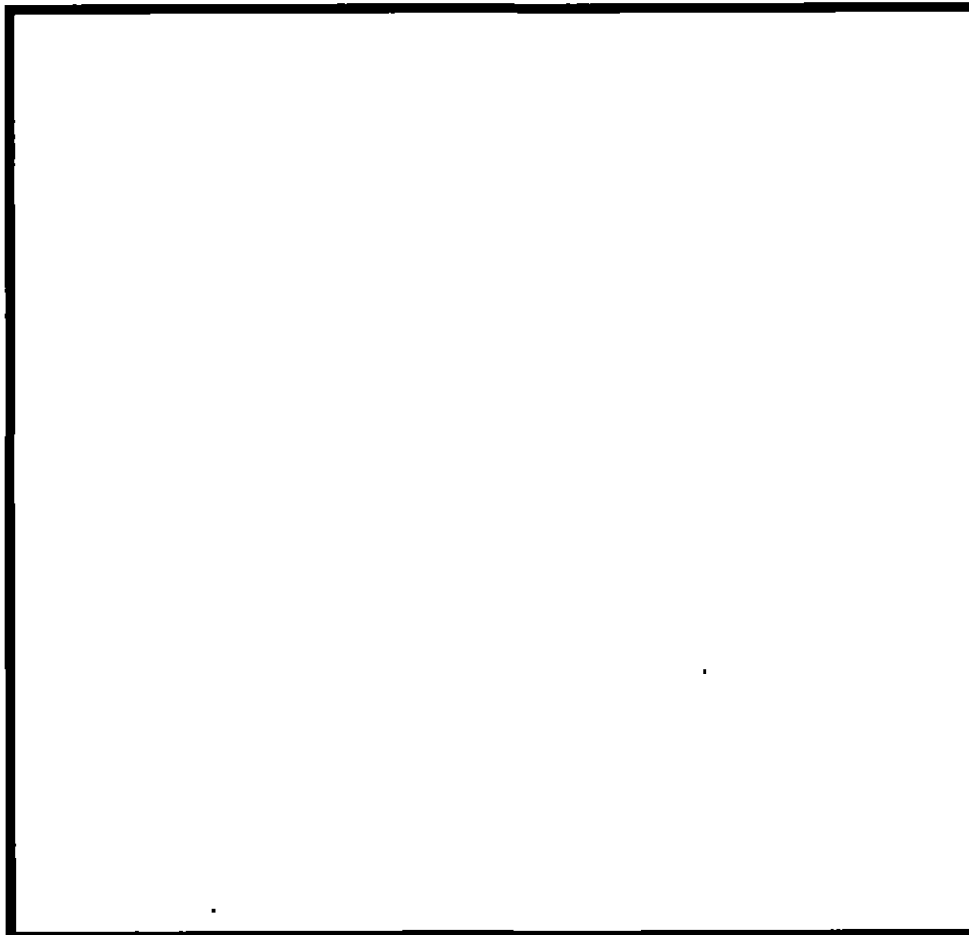
Fecha Julio 26 de 2006

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

ANEXOS

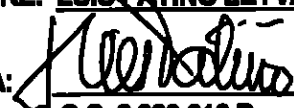
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. .
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia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

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA: 

C.C. 2.930.616 Bogotá T.P. 2898

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
KADEREIT Dieter	Freiherr-vom-Stein-Str. 3,	63071 Offenbach, Alemania
RUF Sven	Parkstrasse 9,	65439 Flörsheim, Alemania
KLABUNDE Thomas	Richard-Biringer-Weg 11,	65929 Frankfurt, Alemania
SCHMOLL Dieter	Bolongarostr. 101c,	65929 Frankfurt, Alemania
HERLING Andreas	Am Walberstück 5,	65520 Bad Camberg, Alemania
WENDT Karl-Ulrich	Wolfsgangstrasse 21,	60433 Frankfurt, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

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

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

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

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-073781- -00000-0000
Fec: 2006-07-27 18:53:21 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trib. 11 PATENTETIPI
Cve: 379 FASIONACIONALI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 56,752
FECHA : JULIO 26 DE 2006

CONSIGNACION

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

CONCEPTO

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

Ref. 58531

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 power:

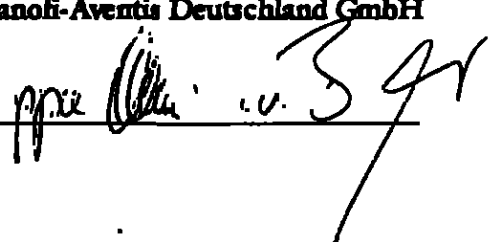
1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial models, as well as their assignments, extensions and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute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

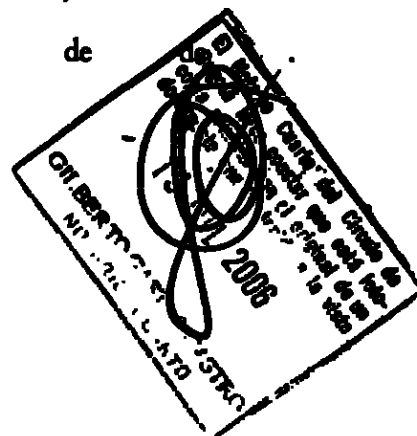
Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

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 traspasos, 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



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

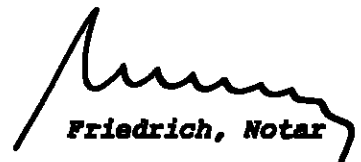
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

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

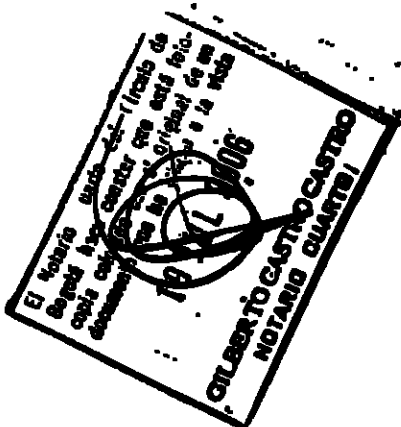



Friedrich, Notar

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




Notar



APOSTILLE

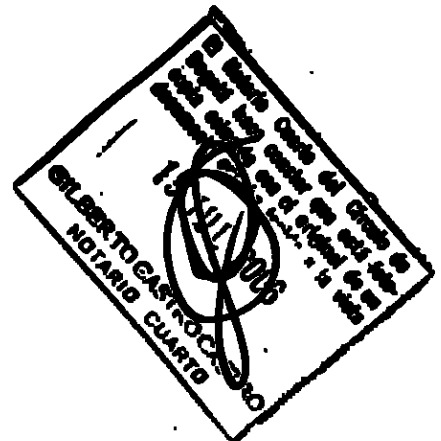
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

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

Bestätigt

5. in Frankfurt/Main
6. am 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.

0

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.

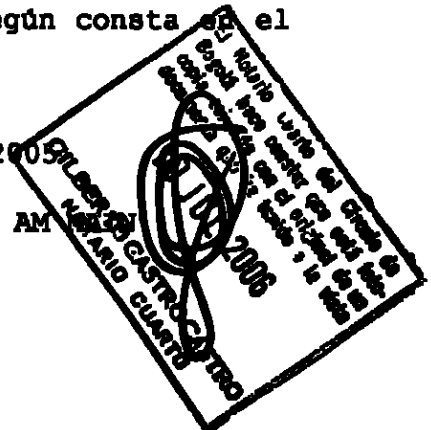
Al mismo tiempo confirmo que las personas señaladas en 1) y 2) se encuentran legalmente autorizados para firmar conjuntamente en nombre y representación de la compañía

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. En: Frankfurt am Main

6. El día: 05.12.05

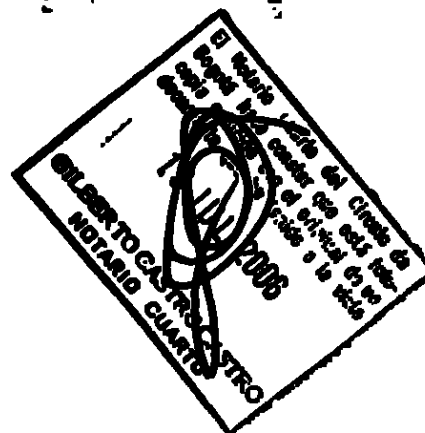
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional

8. Bajo el No.: 91 Ea A 9637

9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL

EN FRANKFURT AM MAIN

10. Firma: Por encargo: Simon



Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

DE 10/2003/0059 (1)

9

**CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES**

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

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

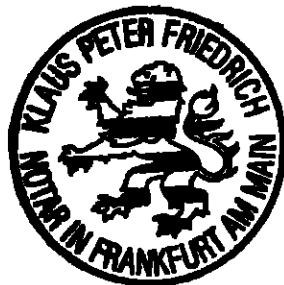
**Certification
Companies**

The undersigned **Klaus Peter Friedrich** certifies that the preceding signatures reading **Elmar-Michael Wehn 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.

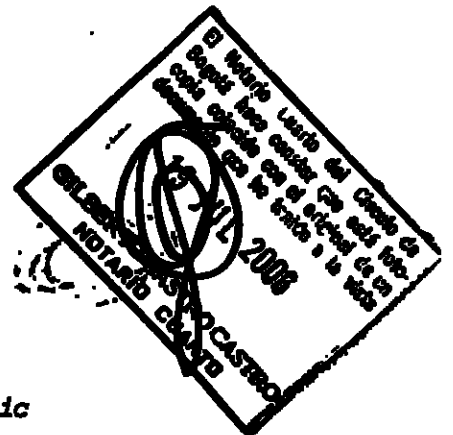
All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

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

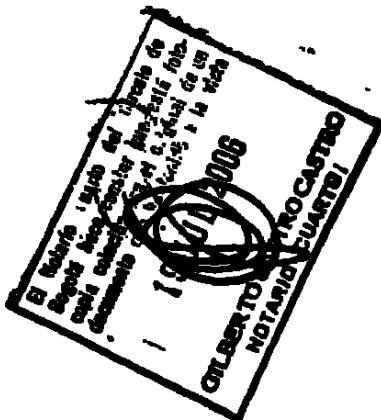
Bestätigt

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



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

Dec. 911 de Mayo 1988 MINJUSTICIA

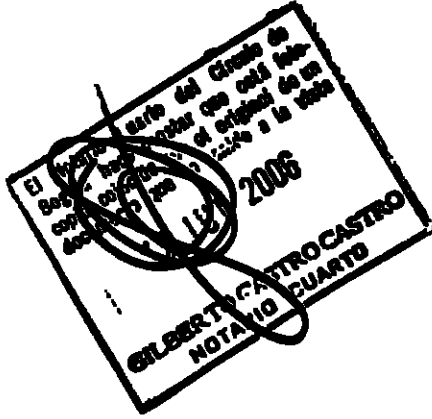
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO:

196277
Piquel Ronder
CUTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES DESEMPENA

2006 10 18 A 10:59

CLP
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 2005/073230 A1

(51) Internationale Patentklassifikation²: C07D 471/04,
401/12, A61K 31/4375, 31/47, A61P 3/10

Karl-Ulrich [DE/DE]; Wolfsgangstrasse 21, 60433 Frank-
furt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/000372

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

(25) Erreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 004 972.6 31. Januar 2004 (31.01.2004) 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]; Bolongarost. 101c,
65929 Frankfurt (DE). HERLING, Andreas [DE/DE];
Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg (DE). WENDT,

(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).

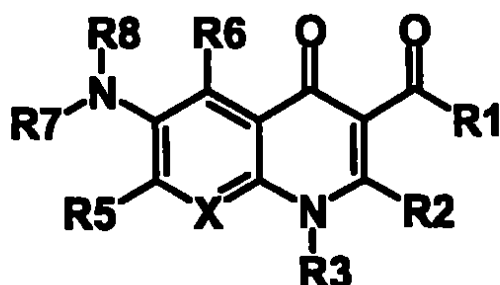
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

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

(54) Bezeichnung: HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE 7-AMINO-4-CHINOLON-3-CARBONSÄURE-DERIVATE, VER-
FAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

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

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft hetero-
cyclisch substituierte 7-Amino-4-chinolon-3-carbonsäure Derivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch
funktionelle Derivate. Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben,
sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Medikamente zur Prävention und Behandlung
von Diabetes Typ 2.

WO 2005/073230 A1

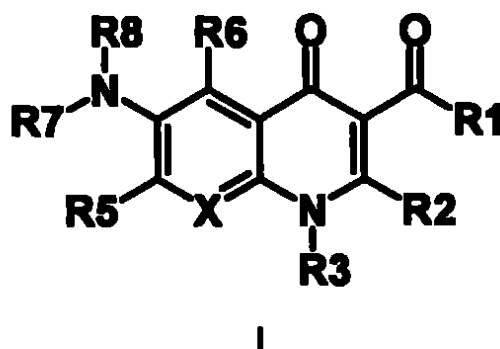
Heterocyclisch substituierte 7-Amino-4-chinolon-3-carbonsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft heterocyclisch substituierte 7-Amino-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, 2645-2667).

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

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

R1 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-OCO-(C₁-C₆)-Alkyl;

R2 H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl;

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

ERSATZBLATT (REGEL 26)

- R9 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-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-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂;
- R11 F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;
- 10 X C-R4 oder N;
- R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- 15 R7 H oder (C₁-C₆)-Alkyl;
- R8 Heterocyclus, wobei der Heterocyclus durch (C₁-C₄)-Alkyl, F, Cl, CF₃, COOH oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;
- 20

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

- R1 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-OCO-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 30 R2 H;

- R3** H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Pyridyl oder Phenyl, wobei Alkyl durch R9 und wobei Pyridyl oder Phenyl durch R10 substituiert sein können;
- 5 R9** NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, O-Phenyl oder Phenyl, wobei Phenyl und Heteroaryl durch R11 substituiert sein können;
- 10 R10** F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl oder N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂;
- R11** F, Cl, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N-((C₁-C₈)-Alkyl)₂, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;
- 15 X** C-R4 oder N;
- R4, R5** unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₈)-Alkyl oder O-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- 20 R6** H;
- R7** H;
- 25 R8** Heterocyclus, wobei der Heterocyclus durch (C₁-C₄)-Alkyl, F, Cl, CF₃, COOH oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

- R1 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-OCO-(C₁-C₆)-Alkyl;
- R2 H;
- 5 R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Pyridyl oder Phenyl, wobei Alkyl durch R9 und wobei Pyridyl oder Phenyl durch R10 substituiert sein können;
- 10 R9 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, O-Phenyl oder Phenyl, wobei Phenyl und Heteroaryl durch R11 substituiert sein können;
- 15 R10 F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂;
- 20 R11 F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;
- X C-R4 oder N;
- 25 R4 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- 30 R6 H;
- R7 H;
- R8 ein stickstoffhaltiger Heterocyclus, wobei der Heterocyclus durch (C₁-C₄)-Alkyl, F, Cl, CF₃, COOH oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

- | | | |
|----|-----|--|
| | R1 | OH, O-(C ₁ -C ₈)-Alkyl; |
| | R2 | H; |
| 10 | R3 | H, (C ₁ -C ₈)-Alkyl, (C ₃ -C ₇)-Cycloalkyl, Pyridyl oder Phenyl, wobei Alkyl durch R9 und wobei Pyridyl oder Phenyl durch R10 substituiert sein können; |
| 15 | R9 | NH ₂ , NH-(C ₁ -C ₈)-Alkyl, N-((C ₁ -C ₈)-Alkyl) ₂ , COOH, COO-(C ₁ -C ₈)-Alkyl, (C ₃ -C ₇)-Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, O-Phenyl oder Phenyl, wobei Phenyl und Heteroaryl durch R11 substituiert sein können; |
| 20 | R10 | F, Cl, Br, (C ₁ -C ₈)-Alkyl, O-(C ₁ -C ₈)-Alkyl, COOH, COO-(C ₁ -C ₈)-Alkyl, NH ₂ , NH-(C ₁ -C ₈)-Alkyl oder N-((C ₁ -C ₈)-Alkyl) ₂ ; |
| | R11 | F, Cl, (C ₁ -C ₈)-Alkyl, O-(C ₁ -C ₈)-Alkyl, NH ₂ , NH-(C ₁ -C ₈)-Alkyl, N-((C ₁ -C ₈)-Alkyl) ₂ , COOH oder COO-(C ₁ -C ₄)-alkyl; |
| 25 | X | C-R4 oder N; |
| | R4 | H, F, Cl, Br, OH, NO ₂ , CN, (C ₁ -C ₈)-Alkyl oder O-(C ₁ -C ₈)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann; |
| 30 | R5 | H, F, Cl, Br, OH, NO ₂ , CN, (C ₁ -C ₈)-Alkyl oder O-(C ₁ -C ₈)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann; |

R6 H;

R7 H;

5 R8 ein stickstoffhaltiger Heterocyclus, der ein oder zwei Stickstoffatome enthält, aber keine weiteren Heteroatome, wobei der Heterocyclus durch (C₁-C₄)-Alkyl, F, Cl, CF₃, COOH oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

10 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R8 ein aromatischer Heterocyclus ist. Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R8 ein aromatischer Heterocyclus ist, der bis zu drei Stickstoffatome enthält.

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

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I
25 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
30 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-, Lactoblon-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure.

5 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.

10

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-

15 Anwendungen.

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

20

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.

25

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

30

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.

5

Unter Heterocyclus bzw. Heterocyclischer Rest werden Ringsysteme verstanden, die außer Kohlenstoff noch Heteroatome, wie zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Ferner gehören auch Ringsysteme zu dieser Definition, worin der Heterocyclus bzw. der Heterocyclische Rest mit Benzolkernen kondensiert ist.

10

Geeignete "Heterocyclische Ringe" bzw. "Heterocyclische Reste" sind Acridinyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnoliny, Decahydrochinoliny, 2H,6H-1,5,2-Dithiaziny, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, Furyl, Furazanyl, Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isochinoliny (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholiny, Naphthyridiny, Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxazolidiny, Pyrimidiny, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidiny, Pteridiny, Puryny, Pyranyl, Pyraziny, Pyroazolidiny, Pyrazoliny, Pyrazolyl, Pyridaziny, Pyridooxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyrrolidiny, Pyrroliny, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, 6H-1,2,5-Thiadaziny, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Xanthenyl.

20

25

30

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

Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-

5 Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

Umfasst sind weiterhin ein oder mehrfach benzoannelierte Derivate dieser Heterozyklen.

10 Die Heterocyclischen Ringe bzw. Heterocyclische Reste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

15 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann; C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-

20 (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂.

25

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

30

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im

allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute

5 verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können

10 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

15 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

20 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.

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

30

säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

5

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in
10 einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allge-
15 meinen 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
20 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
25 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
30 Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

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

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

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

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit

kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

- 5 Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer
- 10 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),

- 15 GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten,

- 20 Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen,
- 25 die die Nahrungsmiteinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin,

- 30 Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin

verabreicht.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5

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

10

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

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

15

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

20

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

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

25

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

30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558),
- 5 NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-
- 10 [1,5]naphthyridin-4-yl-hamstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-
- 15 Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)), Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B.
- 20 Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-
- 30 Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

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

5

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

10

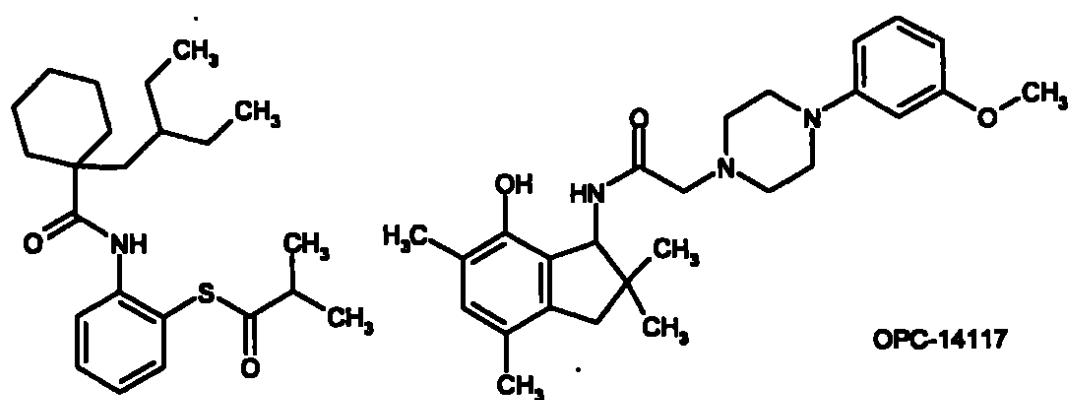
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

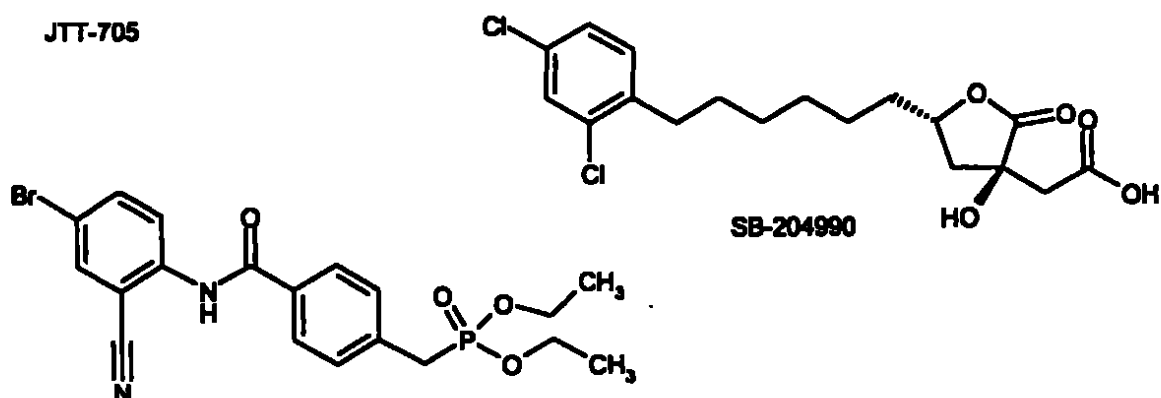
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.)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

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.

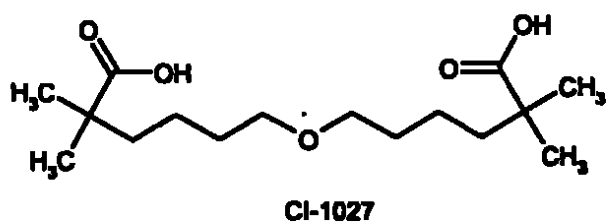
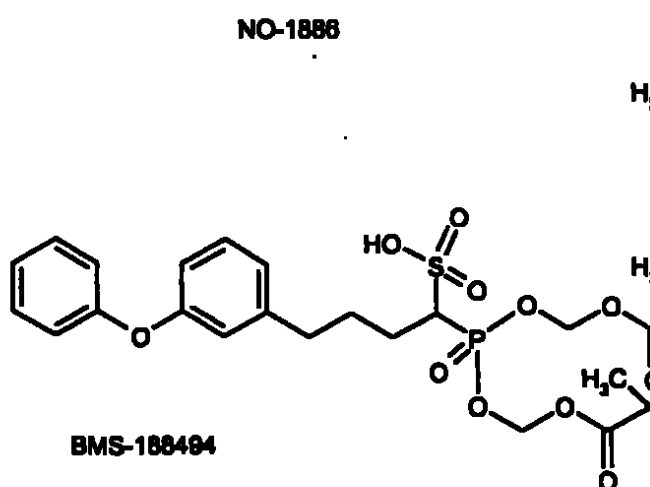
25



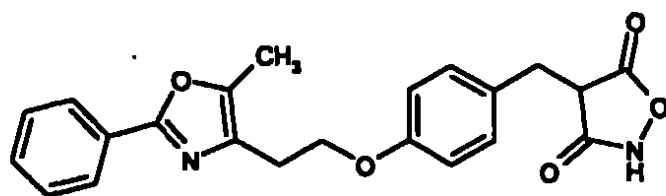
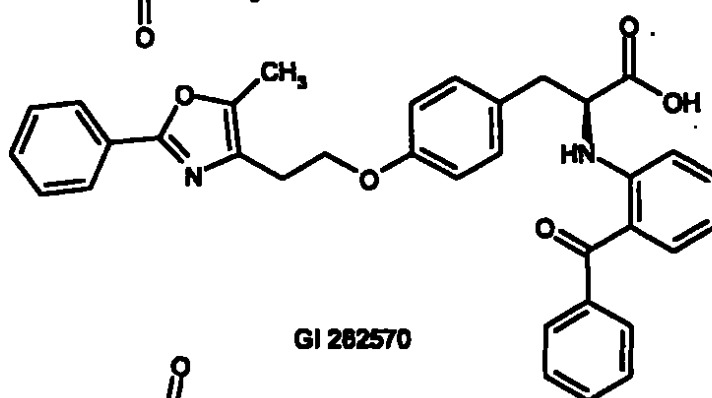
JTT-705



NO-1886



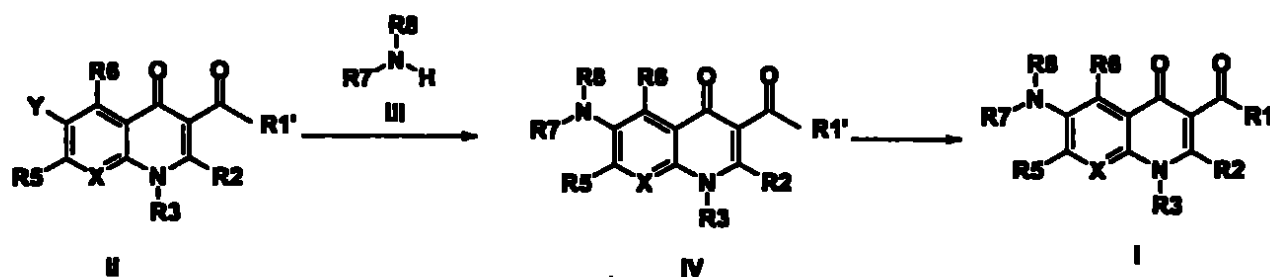
GI 282570



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

- 5 Verbindungen der Formel II können unter Buchwald Bedingungen mit Aminen der Formel III zu den Verbindungen der Formel IV, in denen R8 nicht Pyrrol-1-yl entspricht und R1' die Bedeutung eines Esters hat, umgesetzt werden. Y steht dabei für Br, I oder Triflat. Bei diesen Buchwaldbedingungen können Katalysatorsysteme mit Pd(OAc)₂ oder Pd₂(dba)₃ als Palladium-Quellen, BINAP, Xanthphos und DPPF als
- 10 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 und eventuelle Umsetzung zu verschiedenen Amiden oder Estern führt zu Verbindungen der Formel I.

Schema 1:



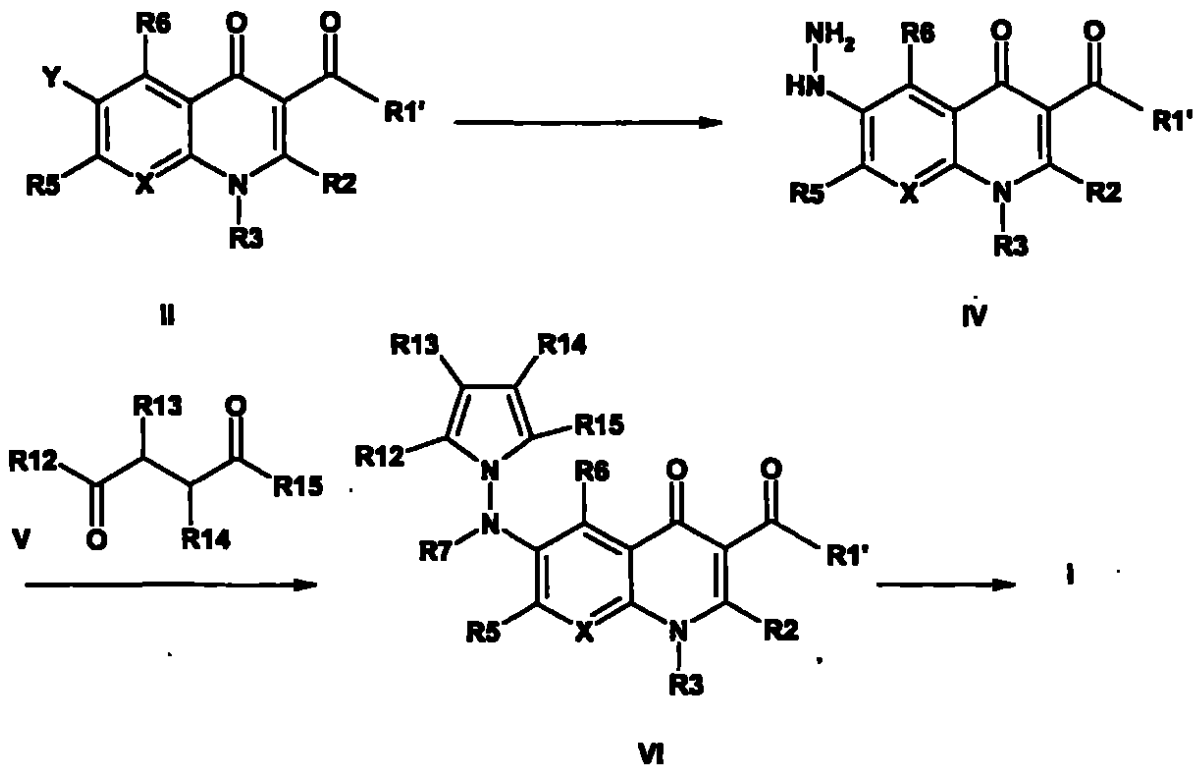
20

Verbindungen der Formel I, in denen R8 Pyrrol-1-yl entspricht, können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel II in denen Y für Fluor oder Brom steht mit Hydrazin und anschließender Reaktion mit Diketoverbindungen der Formel V zu Verbindungen der Formel VI, anschließender Esterspaltung und eventueller

25 Umsetzung zu verschiedenen Amiden oder Estern hergestellt werden.

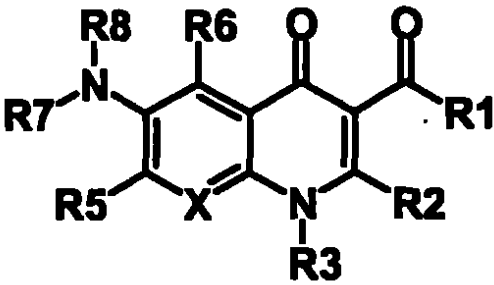
Schema 2:

21

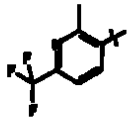
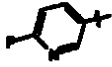
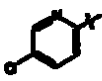
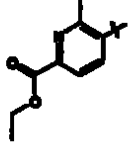


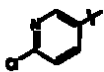
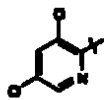
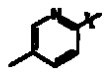
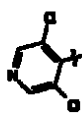
Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

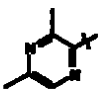
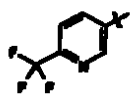
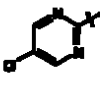
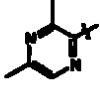
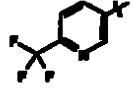
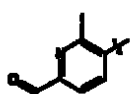
Tabelle 1:

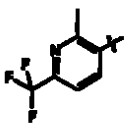
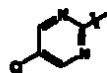
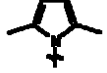
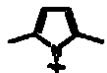


Beispiel	R1	R2	R3	X	R5	R6	R7	R8	Salz
1	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-

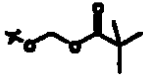
2	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
3	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
4	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
5	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
6	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
7	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
8	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
9	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
10	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-

11	OH	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		-

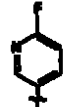
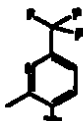
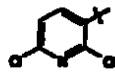
20	OEt	H	Et	N	Me	H	H		TFA
21	OEt	H	Et	N	Me	H	H		TFA
22	OEt	H	Et	N	Me	H	H		TFA
23	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
24	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
25	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
26	OH	H	Et	N	Me	H	H		TFA
27	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
28	OEt	H	Et	N	Me	H	H		TFA

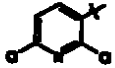
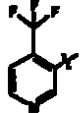
29	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
30	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
31	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
32	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
33	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
34	OH	H	Et	N	Me	H	H		TFA
35	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
36	OH	H	Et	CH	Cl	H	H		-
37	OH	H	Et	CH	Cl	H	H		TRIS

38	OEt	H	Et	CH	H	H	H		-
39	OMe	H	Et	CH	H	H	H		-
40	OH	H	Me	CH	Cl	H	H		-
41	OH	H	Me	CH	Cl	H	H		TRIS
42	OH	H		CH	Cl	H	H		-
43	OH	H		CH	Cl	H	H		-
44	OH	H		CH	Cl	H	H		TRIS
45	OH	H	n-Pr	CH	Cl	H	H		-
46	OH	H	n-Pr	CH	Cl	H	H		TRIS

47	OH	H	n-Bu	CH	Cl	H	H		-
48	OH	H	Et	CH	H	H	Me		-
49	OH	H	Et	CH	H	H	H		-
50	OH	H	Et	C-OMe	H	H	H		-
51	OH	H	Et	CH	CF3	H	H		-
52	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
53		H	Et	CH	Cl	H	H		-
54	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
55	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-

56	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
57	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		-
58	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
59	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
60	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
61	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		-
62	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		-
63	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		-
64	OEt	H	Et	C-Me	H	H	H		-

65	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		-
66	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		-
67	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
68	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
69	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
70	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
71	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		-
72	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		TFA

73	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		TFA
74	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		TFA
75	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		TFA
76	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		TFA
77	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		TFA
78	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		TFA
79	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		TFA
80	OMe	H	Et	Me	H	H	H		-

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

5 Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

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

- 15 Um die GPa Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen:
- 20 Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β -Glyzerophosphat, pH 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10 μ g Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 μ M mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 μ l dieser Lösung wurden 10 μ l 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL Glykogen, sowie 10 μ l einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 μ g Protein/ml) und 20 μ l Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 μ l Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40
- 30 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	Bsp.	% Hemmung bei 10 µM
3	11		
5	9	44	99
9	5	46	97
10	81	47	99
18	16	48	32
24	37	50	98
26	55	51	96
34	40	53	93
35	91	57	26
41	98	60	4
42	101	68	14

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 42

a) 1-Benzyl-7-chloro-6-hydrazino-4-oxo-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäure

10

Man erhitzte unter Rühren eine Suspension von 154 mg 1-Benzyl-7-chloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäure, 3 ml N-Methylpyrrolidon und 0,12 ml Hydrazinhydrat 3,5 Stunden auf 110°C. Nach dem Abkühlen auf 5°C saugte man den entstandenen Niederschlag ab, wusch mit Diethylether und Aceton und setzte das

15 Rohgemisch ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe um.

Ausbeute: 70 %

b) 1-Benzyl-7-chloro-6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-ylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäure

20

Man erhitzte eine Lösung von 111 mg 1-Benzyl-7-chloro-6-hydrazino-4-oxo-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäure, 1,42 ml Eisessig, 75 µl Hexandion und 8 ml Ethanol 2 Stunden auf 80°C. Das Reaktionsgemisch engte man am Rotationsverdampfer ein. Das reine Produkt wurde aus dem Rohgemisch durch Chromatographie auf einer HPLC-Anlage isoliert. Dabei wurde eine Merck Purospher-RP18 Säule sowie ein Acetonitril:Wasser-Gemisch als Eluent verwendet, der Anfangsgehalt an Acetonitril betrug 30 % und stieg innerhalb von 20 Minuten auf 60 %.

25

Ausbeute: 8 %

30 Die Beispiele 36-41 und 43-51 wurden analog erhalten.

Beispiel 53

5 **7-Chloro-6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-ylamino)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäure-2,2-dimethyl-propionyloxymethylester**

Zu einer Lösung von 21 mg 7-Chloro-6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-ylamino)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinoloncarbonsäure (Beispiel 36) in 3 ml Acetonitril gab man 18 µl 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en und rührte 30 Minuten bei Raumtemperatur.

10 Anschließend gab man 36 µl Chlormethylpivalat hinzu und ließ 5 Tage bei Raumtemperatur reagieren. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und man erhielt 3,3 mg sauberes Produkt.

Beispiel 56

15

1-Ethyl-8-methyl-6-(3-methyl-pyridin-2-ylamino)-4-oxo-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäuremethylester

100 mg 6-Bromo-1-ethyl-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäuremethylester wurden zusammen mit 40 mg 2-Amino-3-methylpyridin, 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
25 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: 23 %

30 Die Beispiele 1-8, 10, 12-17, 20-22, 28, 52, 54-56, 58-60, 64, 67-70, 72-74 und 80 wurden auf analoge Weise erhalten. Die Ausbeuten schwankten zwischen 10 und 30 %.

Beispiel 62**5 1-Ethyl-8-methyl-6-(3-methyl-pyridin-2-ylamino)-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-
10 dihydro-chinolon-3-carbonsäuremethylester (30 mg) in 5 ml Dioxan, versetzte mit 2,5
Äquivalenten einer 1 N NaOH-Lösung und erhitze für 4h auf 60°C. Nach der
Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte zur Reinigung des Produktes eine
Chromatographie auf einer HPLC-Anlage. Das reine Produkt wurde aus der
Reaktionslösung durch Chromatographie auf einer HPLC-Anlage isoliert. Dabei wurde
15 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 %.

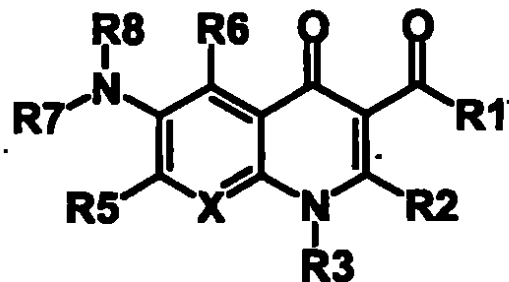
Ausbeute: 75%

20 Die Beispiele 9, 11, 18-19, 23-27, 29-35, 57, 61-63, 65-66, 71 und 75-79 wurden auf
analogem Weg erhalten.

Patenansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

5



worin bedeuten

10

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

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;

25

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, R5, R6 unabhängig voneinander 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;

R7 H oder (C₁-C₈)-Alkyl ;

10 R8 Heterocyclus, wobei der Heterocyclus durch (C₁-C₄)-Alkyl, F, Cl, CF₃, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

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

20 R2 H;

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

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;

30 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-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;

X C-R4 oder N;

5

R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;

10 R6 H;

R7 H;

15 R8 Heterocyclus, wobei der Heterocyclus durch (C₁-C₄)-Alkyl, F, Cl, CF₃, COOH oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R1 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-OCO-(C₁-C₆)-Alkyl;

25 R2 H;

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

30

R9 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-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-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

R11 F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;

10

X C-R4 oder N;

R4 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;

15

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

R6 H;

20

R7 H;

R8 ein stickstoffhaltiger Heterocyclus, wobei der Heterocyclus durch (C₁-C₄)-Alkyl, F, Cl, CF₃, COOH oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

25

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

30

R1 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

- R2** H;
- 5 R3** H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Pyridyl oder Phenyl, wobei Alkyl durch R9 und wobei Pyridyl oder Phenyl durch R10 substituiert sein können;
- 10 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;
- 15 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;
- 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;
- 25 R6** H;
- R7** H;
- 30 R8** ein stickstoffhaltiger Heterocyclus, der ein oder zwei Stickstoffatome enthält, aber keine weiteren Heteroatome, wobei der Heterocyclus durch

(C₁-C₄)-Alkyl, F, Cl, CF₃, COOH oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5

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

10 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.

15

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,

20 PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren,

Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber,

LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase

Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren,

Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylhamstoffe,

25 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-

30 Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen,

5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone,

Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein

2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

- 5 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.
- 10 11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen.
- 15 12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.
13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.
- 20 14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 , dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.
- 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

32

International Application No
PCT/EP2005/000372

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 C07D401/12 A61K31/4375 A61K31/47 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/074513 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BIRCH, ALAN, MARTIN; MORLEY, A) 12 September 2003 (2003-09-12) the whole document	1-14
A	MARTIN W H ET AL: "DISCOVERY OF A HUMAN LIVER GLYCOGEN PHOSPHORYLASE INHIBITOR THAT LOWERS BLOOD GLUCOSE IN VIVO" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 95, no. 4, February 1998 (1998-02), pages 1776-1781, XP001149308 ISSN: 0027-8424 the whole document	1-14
-/-		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

29 March 2005

Date of mailing of the international search report

07/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Stroeter, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2005/000372

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/010147 A (MERCK PATENT GMBH; MOINET, GERARD; CORREC, JEAN-CLAUDE; CHENAULT, JACQ) 6 February 2003 (2003-02-06) the whole document	1-14
A	LINK H ET AL: "Abkömmlinge der 3-Chinolincarbonsäure mit Sauerstoffsubstitution in Stellung 4, 5 und 8" HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 65, no. 8, 1982, pages 2645-2667, XP009045333 cited in the application the whole document	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/000372

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03074513	A	12-09-2003	AU	2003216991 A1		16-09-2003
			EP	1485371 A2		15-12-2004
			WO	03074513 A2		12-09-2003
WO 03010147	A	06-02-2003	FR	2827600 A1		24-01-2003
			WO	03010147 A1		06-02-2003

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D471/04 C07D401/12 A61K31/4375 A61K31/47 A61P3/10

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/074513 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BIRCH, ALAN, MARTIN; MORLEY, A) 12. September 2003 (2003-09-12) das ganze Dokument	1-14
A	MARTIN W H ET AL: "DISCOVERY OF A HUMAN LIVER GLYCOGEN PHOSPHORYLASE INHIBITOR THAT LOWERS BLOOD GLUCOSE IN VIVO" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, Bd. 95, Nr. 4, Februar 1998 (1998-02), Seiten 1776-1781, XP001149308 ISSN: 0027-8424 das ganze Dokument	1-14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. März 2005

Abschließendes Datum des internationalen Recherchenberichts

07/04/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Beauftragter

Stroeter, T

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/010147 A (MERCK PATENT GMBH; MOINET, GERARD; CORREC, JEAN-CLAUDE; CHENAULT, JACQ) 6. Februar 2003 (2003-02-06) das ganze Dokument	1-14
A	LINK H ET AL: "Abkömmlinge der 3-Chinolincarbonsäure mit Sauerstoffsubstitution in Stellung 4, 5 und 8" HELVETICA CHIMICA ACTA, Bd. 65, Nr. 8, 1982, Seiten 2645-2667, XP009045333 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-4

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen
PCT/EP2005/000372

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03074513	A	12-09-2003	AU	2003216991 A1	16-09-2003
			EP	1485371 A2	15-12-2004
			WO	03074513 A2	12-09-2003
WO 03010147	A	06-02-2003	FR	2827600 A1	24-01-2003
			WO	03010147 A1	06-02-2003

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

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

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

(10) **Número de Publicación Internacional**
WO 2005/073230 A1

(51) **Clasificación Internacional de Patentes⁷:** C07D 471/04
(21) **Número de Solicitud Internacional:** PCT/EP2005/000372
(22) **Fecha de Presentación Internacional:** 15 Enero 2005 (15.01.2005)
(25) **Idioma de Presentación:** Alemán
(26) **Idioma de Publicación:** Alemán
(30) **Datos de Prioridad:**
10 2004 004 972.6 31 Enero 2004 (31.01.2004) DE

(71) **Solicitante (para todos los Estados designados excepto US: AVENTIS PHARMA
DEUTSCHLAND GMBH (Alemania/Alemania); Brüningstrasse 50, 65929
Frankfurt, Alemania.**

(72) **Inventores; and**

(75) **Inventores/Solicitantes DEFOSSA Elisabeth; Scheidgraben 10, 65510 Idstein,
(Alemania), KADEREIT Dieter; Freiherr-vom-Stein-Str. 3, 63071 Offenbach,
(Alemania), RUF Sven; Parkstrasse 9, 65439 Flörsheim, (Alemania),
KLABUNDE Thomas; Richard- Biringer-Weg 11, 65929 Frankfurt, (Alemania),
SCHMOLL Dieter; Bolongarostr. 101c, 65929 Frankfurt, (Alemania),
HERLING Andreas; Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg (Alemania),
WENDT Karl-Ulrich; Wolfsgangstrasse 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.**

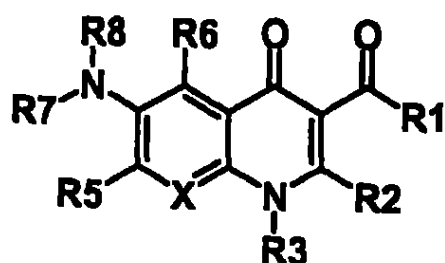
(84) **Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de
protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, 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).**

Publicada:

Con Reporte de Búsqueda Internacional.

(54) **Título: DERIVADOS HETEROCICLICAMENTE SUSTITUIDOS DEL ACIDO 7-
AMINO-4-QUINOLONA-3-CARBOXÍLICO, PROCEDIMIENTO PARA LA
FABRICACIÓN DEL MISMO Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.**

(57) Resumen : La invención se refiere a derivados heterocíclicamente sustituidos del ácido 7-amino-4-quinolona-3-carboxílico así como a sus sales fisiológicamente tolerables y a sus derivados fisiológicamente funcionales. La invención se refiere a compuestos de la fórmula I en donde los radicales tienen los significados citados y sus sales fisiológicamente compatibles. Los compuestos son apropiados para uso por ejemplo como medicamentos para prevenir y tratar la diabetes tipo 2.



(I)

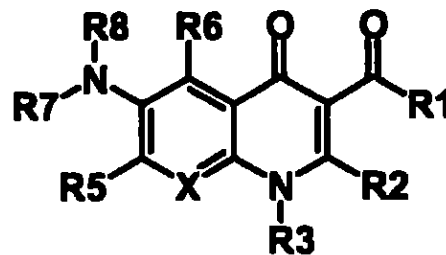
Derivados heterocíclicamente sustituidos del ácido 7-amino-4-quinolona-3-carboxílico, procedimiento para la fabricación del mismo y su uso como medicamentos

La invención se refiere a derivados heterocíclicamente sustituidos del ácido 7-amino-4-quinolona-3-carboxílico y a las sales fisiológicamente toleradas, y a derivados del mismo fisiológicamente funcionales.

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

La invención se basó en el objeto de proporcionar compuestos que muestren un efecto reductor de la glucosa en sangre, terapéuticamente utilizable.

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



(I)

en la que los significados son

- | | |
|-----|--|
| R1 | OH, O-alkilo(C ₁ -C ₈) o O-alkil(C ₁ -C ₈)-OCO-alkulo(C ₁ -C ₈); |
| R2 | H, alkulo(C ₁ -C ₈) o fenilo; |
| R3 | H, alkulo(C ₁ -C ₈), cicloalkulo(C ₃ -C ₇), piridilo o fenilo, donde alkulo |
| 20 | puede ser sustituido por R9 y donde piridilo o fenilo pueden ser sustituidos por R10; |
| R9 | NH ₂ , NH-alkulo(C ₁ -C ₈), N-((alkulo(C ₁ -C ₈)) ₂), COOH, COO-alkulo(C ₁ -C ₈), cicloalkulo(C ₃ -C ₇), heteroalkulo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, donde fenilo y heteroarilo pueden ser sustituidos por R11; |
| 25 | R10 F, Cl, Br, alkulo(C ₁ -C ₈), O-alkulo(C ₁ -C ₈), COOH, COO-alkulo(C ₁ -C ₈), NH ₂ , NH-alkulo(C ₁ -C ₈) o N-((alkulo(C ₁ -C ₈)) ₂); |
| R11 | F, Cl, alkulo(C ₁ -C ₈), O-alkulo(C ₁ -C ₈), NH ₂ , NH-alkulo(C ₁ -C ₈), N-((alkulo(C ₁ -C ₈)) ₂), COOH o COO-alkulo(C ₁ -C ₄); |
| X | C-R4 o N; |

- R4, R5, R6, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo(C₁-C₈) o O-alquilo(C₁-C₈), donde alquilo puede ser sustituido más de una vez por F, Cl o Br;
- R7 H o alquilo(C₁-C₈);
- 5 R8 heterociclo, donde el heterociclo puede ser sustituido por alquilo(C₁-C₄), F, Cl, CF₃, COOH o COO-alquilo(C₁-C₄);
- y sus sales fisiológicamente toleradas.

Se da preferencia a compuestos de la fórmula I, en los que uno o más radicales

10 tienen el siguiente significado:

- R1 OH, O-alquilo(C₁-C₈), NH₂ o O-(C₁-C₈)-OCO-alquilo(C₁-C₈);
- R2 H;
- R3 H, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), piridilo o fenilo, donde alquilo puede ser sustituido por R9 y donde piridilo o fenilo pueden ser
- 15 sustituidos por 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 fenilo y heteroarilo pueden ser sustituidos por R11;
- R10 F, Cl, Br, alquilo(C₁-C₈), O-alquilo(C₁-C₈), COOH, COO-alquilo(C₁-C₈),
- 20 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, R5 independientemente unos de otros, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN,
- 25 alquilo(C₁-C₈) o O-alquilo(C₁-C₈), donde alquilo puede ser sustituido más de una vez por F, Cl o Br;
- R6 H;
- R7 H;
- R8 heterociclo, donde el heterociclo puede ser sustituido por alquilo(C₁-C₄),
- 30 F, Cl, CF₃, COOH o COO-alquilo(C₁-C₄);
- y sus sales fisiológicamente toleradas.

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

- 35 R1 OH, O-alquilo(C₁-C₈) o O-(C₁-C₈)-OCO-alquilo(C₁-C₈);
- R2 H;

- R3 H, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), piridilo o fenilo, donde alquilo puede ser sustituido por R9 y donde piridilo o fenilo pueden ser sustituidos por R10;
- 5 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 fenilo y heteroarilo pueden ser sustituidos por 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);
- 10 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) o O-alquilo(C₁-C₈), donde alquilo puede ser sustituido más de una vez por F, Cl o Br;
- R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo(C₁-C₈) o O-alquilo(C₁-C₈), donde alquilo puede ser sustituido más de una vez por F, Cl o Br;
- 15 R6 H;
- R7 H;
- R8 un heterociclo que contiene nitrógeno, donde el heterociclo puede ser sustituido por alquilo(C₁-C₄), F, Cl, CF₃, COOH o COO-alquilo(C₁-C₄);
- 20 y sus sales fisiológicamente toleradas.

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

- R1 OH, O-alquilo(C₁-C₈);
- 25 R2 H;
- R3 H, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₇), piridilo o fenilo, donde alquilo puede ser sustituido por R9 y donde piridilo o fenilo pueden ser sustituidos por 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 fenilo y heteroarilo pueden ser sustituidos por R11;
- 30 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);
- 35 X C-R4 o N;

- R4 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo(C₁-C₈) o O-alquilo(C₁-C₈), donde alquilo puede ser sustituido más de una vez por F, Cl o Br;
- R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alquilo(C₁-C₈) o O-alquilo(C₁-C₈), donde alquilo puede ser sustituido más de una vez por F, Cl o Br;
- 5 R6 H;
- R7 H;
- R8 un heterociclo que contiene nitrógeno que comprende uno o dos átomos de nitrógeno pero no heteroátomos adicionales, donde el heterociclo puede ser sustituido por alquilo(C₁-C₄), F, Cl, CF₃, COOH o COO-
- 10 alquilo(C₁-C₄);
- y sus sales fisiológicamente toleradas.

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

15 mezclas.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I en la que R8 es un heterociclo aromático. Particularmente preferidos son los compuestos de la fórmula I en la que R8 es un heterociclo aromático que comprende hasta tres átomos de nitrógeno.

Los radicales alquilo de los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9,

20 R10 y R11 pueden ser de cadena tanto lineal como ramificada.

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

Debido a que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos

25 iniciales o básicos, las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención adecuadas son sales de ácidos inorgánicos como ácido hidrocórico, hidrobromico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y

30 ácido sulfúrico, y de ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y ácido tartárico. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas son las sales de amonio, las sales de metales alcalinos (como las sales de

35 sodio y de potasio), las sales de metales alcalinotérreos (como las sales de magnesio y de calcio), trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina

o etilendiamina.

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

La expresión "derivado fisiológicamente funcional" utilizada en esta memoria, se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de la fórmula I de la invención, por ejemplo un éster, el cual, tras la administración a un mamífero 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 los profármacos de los compuestos de la invención. Dichos profármacos se pueden metabolizar *in vivo* a un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser ellos mismos activos o no serlo.

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

Todas las referencias al "compuesto o a los compuestos de la fórmula I" en lo sucesivo se refieren al compuesto o a los compuestos de la fórmula I tal como han sido descritos anteriormente, y a sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales tal como se describe en esta memoria.

Heterociclo o radical heterocíclico significa sistemas de anillos que, además del carbono, también comprenden heteroátomos como, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Esta definición también incluye sistemas de anillo en los que el heterociclo o el radical heterocíclico está condensado con núcleos de benceno.

"Anillos heterocíclicos" o "radicales heterocíclicos" adecuados son acridínilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotlofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, bencimidazalinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbollinilo, quinazolinilo, quinollnlo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinollnlo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofurano, furilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinnlo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfollnlo,

naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatlinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, 5 pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoxazoles, piridolimidazoles, piridotiazoles, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo y xantenilo.

10 Piridilo representa 2-, 3- y 4-piridilo. Tienilo representa 2- y 3-tienilo. Furilo significa 2- y 3-furilo.

También están incluidos los correspondientes N-óxidos de estos compuestos, es decir, por ejemplo, 1-oxi-2-, 3- o 4-piridilo.

También están incluidos los derivados de estos heterociclos que están 15 condensados con el radical benzo una o más veces.

Los anillos heterocíclicos o radicales heterocíclicos pueden estar sustituidos una o más veces con grupos apropiados como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alkilo(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alkilo(C₁-C₆), CON[alkilo(C₁-C₆)]₂, 20 alkilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆), alquililo(C₂-C₆), O-alkilo(C₁-C₆), donde uno, más de uno, o todo hidrógeno o todos los hidrógenos en los radicales alkilo pueden ser reemplazados por flúor;

PO₃H₂, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NH-alkilo(C₁-C₆), SO₂N[alkilo(C₁-C₆)]₂, S-alkilo(C₁-C₆), S-(CH₂)_n-fenilo, SO-alkilo(C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-fenilo, SO₂-alkilo(C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n- 25 fenilo, donde n puede ser 0-6, y el radical fenilo puede estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alkilo(C₁-C₆), alkilo(C₁-C₆), NH₂; C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alkilo(C₁-C₆), N((alkilo(C₁-C₆))₂), NH-alcilo(C₁-C₇), fenilo, O-(CH₂)_n-fenilo, donde n puede ser 0-6, y donde el anillo fenilo puede estar sustituido una a 3 veces por F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alkilo(C₁-C₆), alkilo(C₁-C₆), NH₂, NH-alkilo(C₁-C₆), N((alkilo(C₁-C₆))₂), SO₂-CH₃, COOH, COO-alkilo(C₁-C₆) 30 o CONH₂.

El compuesto o los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse también junto con ingredientes activos adicionales.

La cantidad de un compuesto de la fórmula I necesaria para lograr el efecto biológico deseado, depende de una serie de factores, por ejemplo, del compuesto 35 específico elegido, del empleo pretendido, del modo de administración y del estado clínico del paciente. La dosis diaria se sitúa generalmente en el intervalo de 0,3 mg a

100 mg (típicamente de 3 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar adecuadamente en forma de infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones adecuadas para infusión para estos propósitos, pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis simples pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. Así, las ampollas para inyecciones pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de dosis simples que se pueden administrar por vía oral, como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 800 mg. Para la terapia de los estados antes mencionados, los compuestos de la fórmula I se pueden usar como el propio compuesto, pero preferiblemente están en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable, en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición, y no ser nocivo para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una dosis simple, por ejemplo, en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso de ingrediente activo. Igualmente pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos de la fórmula I.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

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

Los compuestos farmacéuticos adecuados para la administración por vía oral pueden presentarse en forma de unidades separadas como, por ejemplo, cápsulas, obleas, pastillas para chupar o comprimidos, cada una de las cuales contiene una

cantidad definida del compuesto de la fórmula I; en forma de polvos o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Estas composiciones, como ya se ha mencionado, se pueden preparar por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que se ponen en contacto el ingrediente activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales). En general, las composiciones se producen por mezcla uniforme y homogénea del ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual el producto se moldea si es necesario. Por lo tanto, se puede preparar un comprimido, por ejemplo, por compresión o moldeo de un polvo o de gránulos del compuesto, según sea adecuado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos pueden ser producidos por compresión del compuesto en forma fluida tal como, por ejemplo, un polvo o gránulos, cuando proceda, mezclado con un aglutinante, fluidificante, diluyente inerte y/o uno o más agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s), en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeo del compuesto, que está en forma de polvo y se humedece con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

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

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

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico en la piel están,

preferiblemente, en forma de una pomada, crema, loción, pasta, pulverizador, aerosol o aceite. Los vehículos que se pueden usar son vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El ingrediente activo está presente, generalmente, en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo, de 0,5 a 2%.

También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos, pueden estar en forma de emplastos individuales que son adecuados para un contacto íntimo de larga duración con la epidermis del paciente. Dichas escayolas contienen, adecuadamente, el ingrediente activo en una solución acuosa que, cuando se necesita, está tamponada, disuelta y/o dispersa en un adhesivo o dispersa en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo es, aproximadamente, de 1% a 35%, preferiblemente de aproximadamente 3% a 15%. Una posibilidad particular es que el ingrediente activo sea liberado por electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986).

Ingredientes activos adicionales adecuados para productos de combinación son: todos los antidiabéticos mencionados en la Rote Liste 2001, capítulo 12. Estos se pueden combinar con los compuestos de la fórmula I de la invención, en particular para una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación del ingrediente activo se puede realizar por administración separada de los ingredientes activos al paciente, o en forma de productos de combinación, en los que en una preparación farmacéutica hay una pluralidad de ingredientes activos. La mayoría de los ingredientes activos listados a continuación en este documento están descritos en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopela, Rockville 2001.

Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina 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 como, por ejemplo, los descritos en el documento WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S, e ingredientes activos hipoglucémicos eficaces por vía oral.

En los ingredientes activos hipoglucémicos eficaces por vía oral se incluyen, preferiblemente, sulfonilureas, biguanidinas, meglitinidas, oxazolidinodionas, tiazolidinodionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1, agentes de apertura del canal de potasio 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 implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o de la glucogenólisis, moduladores de la absorción de glucosa, compuestos que alteran el metabolismo de los lípidos, como ingredientes activos antihiperlipidémi-
5 cos e ingredientes activos antilipidémi-
cos, compuestos que reducen la ingestión de alimentos, agonistas de PPAR y PXR e ingredientes activos que actúan en el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la HMGCoA-reductasa como
10 sinvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina y 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 como, por ejemplo, ezetimiba, tiquesida y pamaquesida.

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

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista de alfa PPAR como, por ejemplo, GW
20 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 alfa/gamma-PPAR 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.

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

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

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

35 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de CETP 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 polímero como, por ejemplo, colestiramina y colessevelam.

5 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) como, por ejemplo, HMR1171, HMR1586.

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

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

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

15 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de ATP-citrato-lyasa 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 como, por ejemplo, BMS-188494.

20 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un antagonista de la lipoproteína (a) 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 la lipasa como, por ejemplo, orlistat.

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

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

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

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

35 En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una tiazolidinodiona como, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos en el documento WO 97/41097

de la Dr. Reddy's Research Foundation, en particular 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi)fenil]metil]-2,4-tiazolidinodiona.

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

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

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

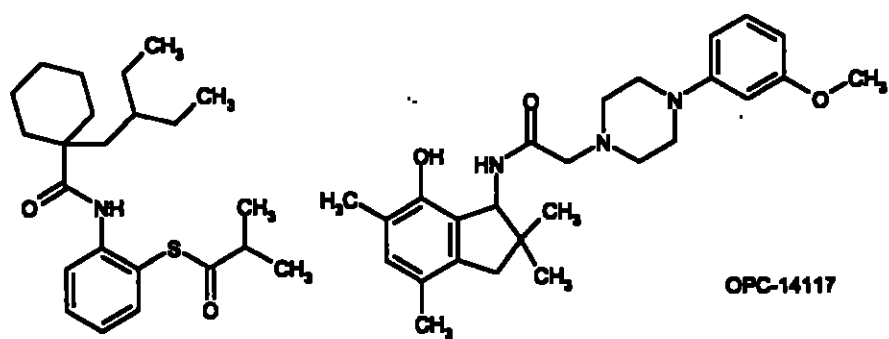
En una realización adicional, los compuestos de la fórmula I se administran en
15 combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript Influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, por ejemplo, {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida del ácido naftalen-1-sulfónico; hidrocloreto (CGP
20 71683A)), agonistas de MC4 (por ejemplo, [2-(3 α -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-tetrahidronaftalen-2-carboxílico; (WO 01/91752)), antagonistas de orexina (p. ej. 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea; hidrocloreto (SB-334867-A)), agonistas H3 (sal del ácido 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-
25 c]piridin-5-il)propan-1-ona-oxálico (WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas del CRF (por ejemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585)), antagonistas de BP CRF (por ejemplo, urocortina), agonistas de urocortina, agonistas β -3 (por ejemplo, hidrocloreto de 1-(4-cloro-3-metansulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-il-oxi)etilamino]-etanol (WO
30 01/83451)), agonistas de la 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-ilcarbamol]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (WO 99/15525)), inhibidores de reabsorción de serotonina (por ejemplo, dexfenfluramina), compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos (por ejemplo, WO 00/71549),
35 agonistas de 5HT, por ejemplo, sal del ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazin-oxálico (WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas del

crecimiento (por ejemplo, hormona del crecimiento humana), compuestos del éster ter-butílico del ácido (6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (WO 01/85695) que liberan la hormona del crecimiento, agonistas de la TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 482 884), moduladores 2 ó 3 de la proteína de desacoplamiento, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. "Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity". *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, Doprexina), Inhibidores de la lipasa/amilasa (por ejemplo, WO 00/40589), moduladores de PPAR (por ejemplo, 10 WO 00/78312), moduladores de RXR o agonistas de TR- β .

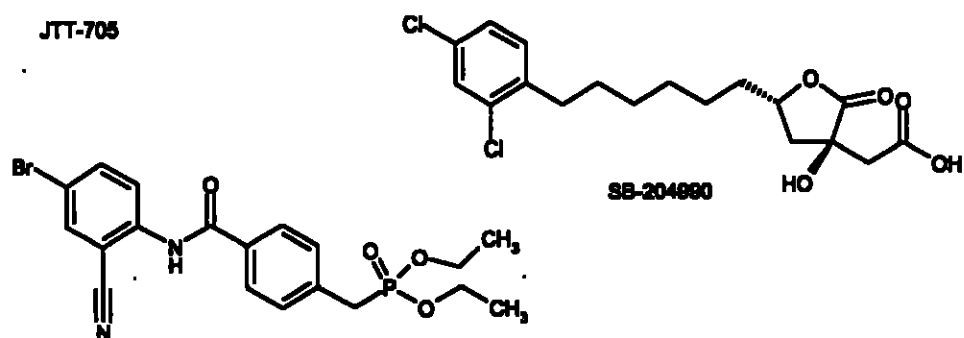
En una realización de la invención, el otro ingrediente activo es leptina; véase, por ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2 (10), 1615-1622.

15 En una realización, el otro ingrediente activo es dexanfetamina o anfetamina.
En una realización, el otro ingrediente activo es fenfluramina o dexfenfluramina.
En otra realización, el otro ingrediente activo es sibutramina.
En otra realización, el otro ingrediente activo es orlistat.
En una realización, el otro ingrediente activo es mazindol o fentermina.
20 En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con agentes de carga, preferiblemente agentes de carga 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 25 Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). Se puede combinar con Caromax[®] en una preparación, o se pueden administrar por separado los compuestos de la fórmula I y Caromax[®]. En relación con esto, Caromax[®] se puede administrar también en forma de productos alimenticios como, por ejemplo, en productos de panadería o barras de muesli.

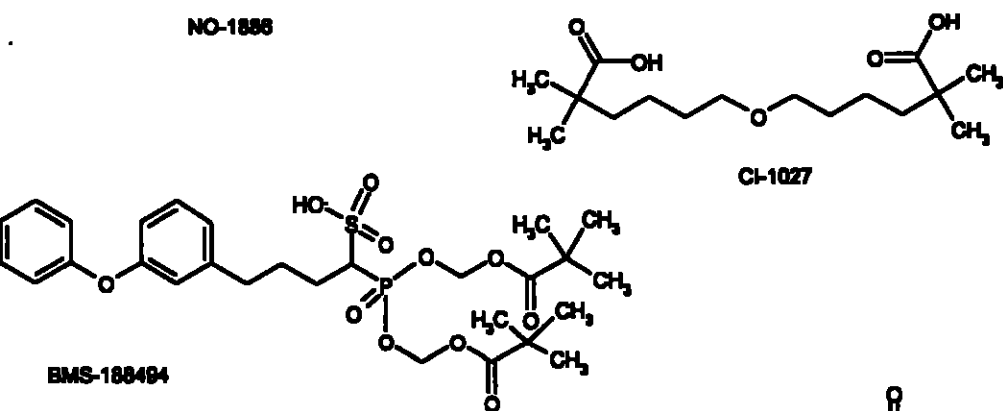
30 Se observará que se considera que están dentro de la protección conferida por la presente invención cada una de las combinaciones adecuadas de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos antes mencionados y, opcionalmente, una o más sustancias adicionales farmacológicamente activas.



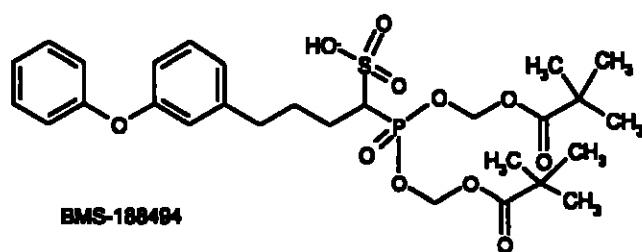
JTT-705



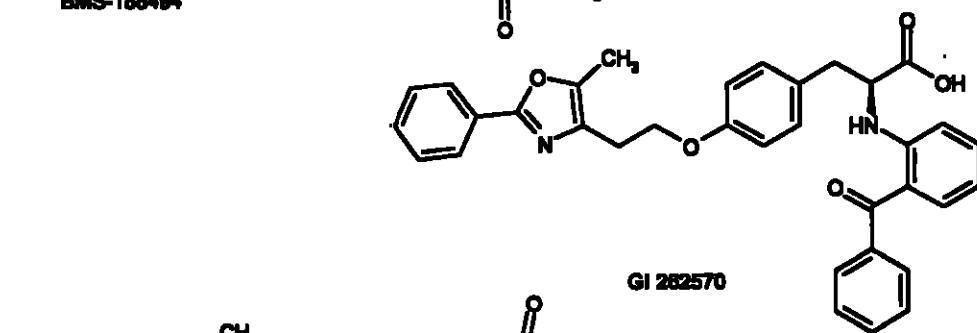
NO-1888



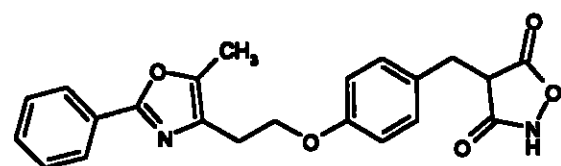
CI-1027



BMS-188484



GI 282570



JTT-501

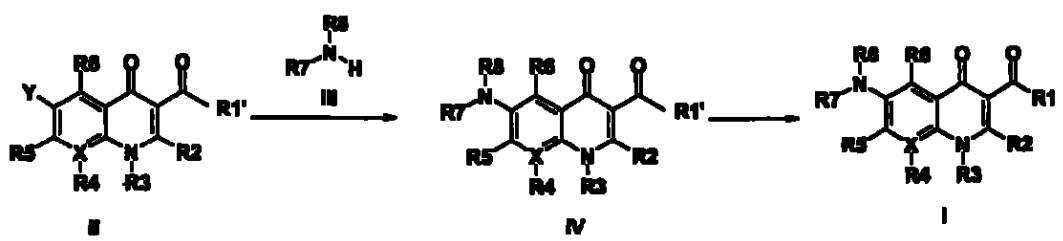


La preparación de los compuestos de la fórmula I se describe en los siguientes esquemas:

Los compuestos de la fórmula II pueden hacerse reaccionar en condiciones Buchwald con aminas de la fórmula III para dar compuestos de la fórmula IV en los que R8 no corresponde a pirrol-1-il y R1' tiene el significado de un éster. En este caso, Y es Br, I o triflato. Con estas condiciones Buchwald se pueden 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 NaO(t-Bu) como bases. Disolventes que pueden ser usados son, por ejemplo, tolueno, DME, dioxano, THF o DMF. Las condiciones de reacción pueden ser escogidas a partir de calentamiento convencional o de calentamiento y reacción en un microondas (Bibliografía: Buchwald, *Acc. Chem. Res.* 1998, 31, 805).

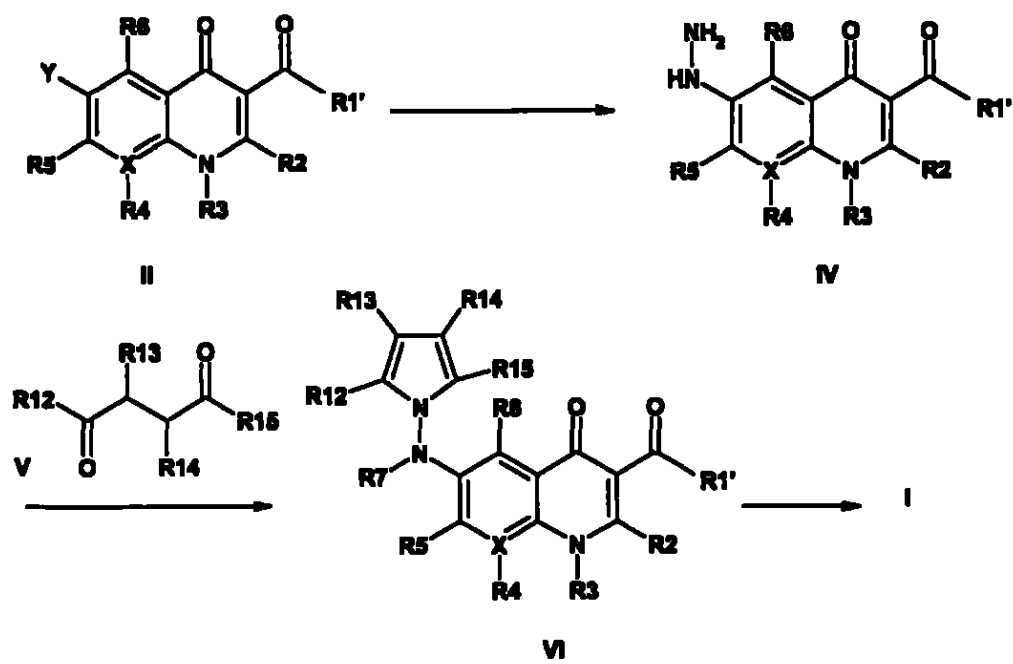
La opcional hidrólisis posterior de los compuestos de la fórmula IV y la opcional transformación en diferentes amidas o ésteres lleva a compuestos de la fórmula I.

Esquema 1:



Los compuestos de la fórmula I en los que R8 corresponde a pirrol-1-il pueden ser preparados haciendo reaccionar compuestos de la fórmula II en la que Y es flúor o bromo con hidrazina y reacción posterior con compuestos dicetónicos de la fórmula V para dar compuestos de la fórmula VI, posterior desdoblamiento del éster y opcional transformación en diferentes amidas o ésteres.

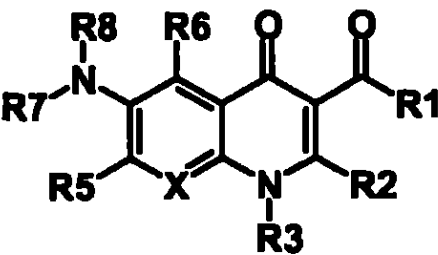
Esquema 2:



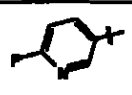
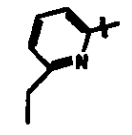
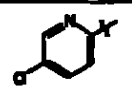
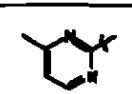
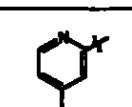
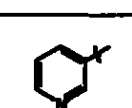
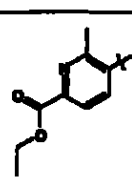
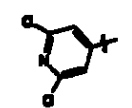
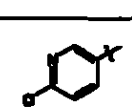
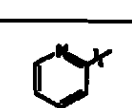
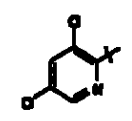
Los ejemplos que se detallan a continuación sirven para ilustrar la invención, pero sin limitarla.

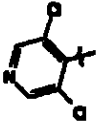
5

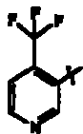
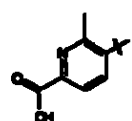
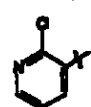
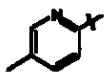
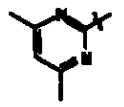
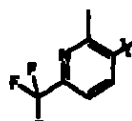
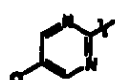
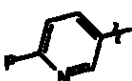
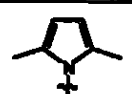
Tabla 1:

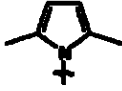
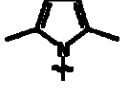
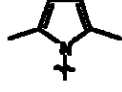
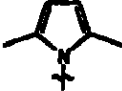
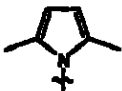
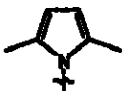
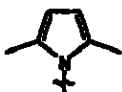
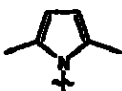
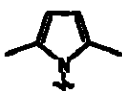
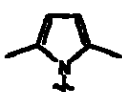


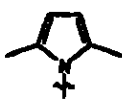
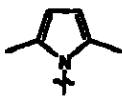
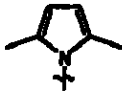
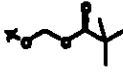
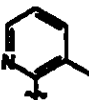
Ejemplo	R1	R2	R3	X	R5	R6	R7	R8	Sal
1	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
2	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-

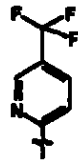
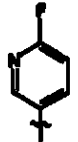
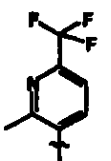
3	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
4	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
5	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
6	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
7	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
8	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
9	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
10	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
11	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
12	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
13	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
14	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-

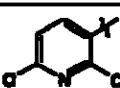
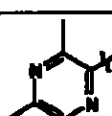
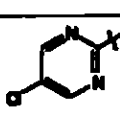
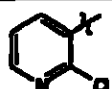
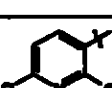
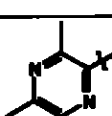
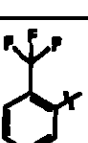
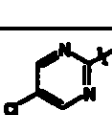
15	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
16	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
17	OEt	H	Et	N	Me	H	H		-
18	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
19	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
20	OEt	H	Et	N	Me	H	H		TFA
21	OEt	H	Et	N	Me	H	H		TFA
22	OEt	H	Et	N	Me	H	H		TFA
23	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
24	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
25	OH	H	Et	N	Me	H	H		-

26	OH	H	Et	N	Me	H	H		TFA
27	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
28	OEt	H	Et	N	Me	H	H		TFA
29	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
30	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
31	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
32	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
33	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
34	OH	H	Et	N	Me	H	H		TFA
35	OH	H	Et	N	Me	H	H		-
36	OH	H	Et	CH	Cl	H	H		-

37	OH	H	Et	CH	Cl	H	H		TRIS
38	OEt	H	Et	CH	H	H	H		-
39	OMe	H	Et	CH	H	H	H		-
40	OH	H	Me	CH	Cl	H	H		-
41	OH	H	Me	CH	Cl	H	H		TRIS
42	OH	H		CH	Cl	H	H		-
43	OH	H		CH	Cl	H	H		-
44	OH	H		CH	Cl	H	H		TRIS
45	OH	H	n-Pr	CH	Cl	H	H		-
46	OH	H	n-Pr	CH	Cl	H	H		TRIS
47	OH	H	n-Bu	CH	Cl	H	H		-
48	OH	H	Et	CH	H	H	Me		-

49	OH	H	Et	CH	H	H	H		-
50	OH	H	Et	C-OMe	H	H	H		-
51	OH	H	Et	CH	CF3	H	H		-
52	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
53		H	Et	CH	Cl	H	H		-
54	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
55	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
56	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
57	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		-
58	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
59	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-

60	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
61	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		-
62	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		-
63	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		-
64	OEt	H	Et	C-Me	H	H	H		-
65	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		-
66	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		-
67	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
68	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
69	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-

70	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		-
71	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		-
72	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		TFA
73	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		TFA
74	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H		TFA
75	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		TFA
76	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		TFA
77	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		TFA
78	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		TFA
79	OH	H	Et	C-Me	H	H	H		TFA
80	OMe	H	Et	Me	H	H	H		-

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

Prueba de actividad de la glucógeno-fosforilasa a

5 El efecto de compuestos sobre la actividad de la forma activa de la glucógeno-

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

Para medir la actividad de la enzima GPa en la dirección Inversa, se midió la transformación de glucosa-1-fosfato en el glucógeno y en el fosfato inorgánico por el
10 método general de Engers et al. (Engers HD, Shechoosky S, Madsen NB, Can J Biochem, julio, 1970; 48(7):746-754) con las siguientes modificaciones: glucógeno-fosforilasa a humana (conteniendo, por ejemplo, 0,76 mg de proteína/ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), disuelta en solución tampón E (β -glicerofosfato 25 mM, pH 7,0, AEDT 1 mM y dltiotreitol 1 mM) se diluyó hasta una concentración de 10 μ g de
15 proteína/ml con tampón T (50 mM de Hepes, pH 7,0, KCl 100 mM, AEDT 2,5 mM, $MgCl_2 \cdot 6 H_2O$ 2,5 mM) y adición de 5 mg/ml de glucógeno. Las sustancias de ensayo se prepararon en forma de una solución de DMSO 10 mM y se diluyeron hasta 50 μ M con solución tampón T. A 10 μ l de esta solución se añadieron 10 μ l de glucosa 37,5 mM disueltos en solución tampón T y 5 mg/ml de glucógeno, y también 10 μ l de una
20 solución de glucógeno-fosforilasa a humana (10 μ g de proteína/ml) y 20 μ l de glucosa-1-fosfato 2,5 mM. El valor base de la actividad de 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 determinó por el método general de Drueckes et al. (Drueckes
25 P., Schinzel R., Palm D., *Anal. Biochem.* 1995 Sep.1; 230(1):173-177) con las siguientes modificaciones: A 50 μ l de la mezcla de la enzima se añadieron 50 μ l de una solución de retención de molibdato de amonio 7,3 mM, acetato de cinc 10,9 mM, ácido ascórbico al 3,6% y SDS al 0,9% . Tras incubar a 45°C durante 60 minutos, la absorción se midió a 820 nm. Para determinar la absorción de fondo, la solución de
30 retención se añadió inmediatamente después de la adición de la solución de glucosa-1-fosfato en una mezcla separada.

Este ensayo se llevó a cabo con una concentración de 10 μ M de la sustancia de ensayo, para determinar la inhibición respectiva de glucógeno-fosforilasa a por la sustancia de ensayo in vitro.

35

Tabla 2: Actividad biológica

Ej.	% inhibición a 10 µM
33	11
5	9
9	5
10	81
18	16
24	37
26	55
34	40
35	91
41	98
42	101

Ej.	% inhibición a 10 µM
44	99
46	97
47	99
48	32
50	98
51	98
53	93
57	26
60	4
68	14

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

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

Parte experimental:

Ejemplo 42

10

a) ácido 1-bencil-7-cloro-6-hidracin-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico

Una suspensión de 154 mg de ácido 1-bencil-7-cloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico, 3 ml de N-metilpirrolidona y 0,12 ml de hidracina-hidrato se calentó a 110°C con agitación durante 3,5 horas. Después de enfriar a 5°C,

15

el precipitado resultante se separó por filtración con succión y se lavó con éter dietílico y acetona, y la mezcla en crudo se hizo reaccionar en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 70%

20

b) ácido 1-bencil-7-cloro-6-(2,5-dimetilpirrol-1-ilamino)-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico

Una solución de 111 mg de ácido 1-bencil-7-cloro-6-hidracin-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxílico, 1,42 ml de ácido acético glacial, 75 µl de hexanodiona

y 8 ml de etanol se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El producto puro se aisló a partir de la mezcla cruda por cromatografía en un sistema de HPLC. Para esto se usó una columna Purospher RP-18 de Merck y, como eluyente, una mezcla de acetonitrilo:agua; el contenido de acetonitrilo inicial era de 30% y alcanzó el 60% en el transcurso de 20 minutos.

Rendimiento 8%.

Los Ejemplos 36-41 y 43-51 se obtuvieron de forma análoga.

10

Ejemplo 53

7-cloro-6-(2,5-dimetilpirrol-1-ilamino)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropioniloximetilo

18 µl de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno se añadieron a una solución de 21 mg de ácido 7-cloro-6-(2,5-dimetilpirrol-1-ilamino)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-carboxílico (Ejemplo 36) en 3 ml de acetonitrilo y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añadieron 36 µl de pivalato de clorometilo, y se dejó que tuviera lugar la reacción a temperatura ambiente durante 5 días. El precipitado resultante se separó por filtración con succión para dar 3,3 mg de producto puro.

20

Ejemplo 56

1-etil-8-metil-6-(3-metilpiridin-2-ilamino)-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxilato de metilo

100 mg de 6-bromo-1-etil-8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carboxilato de metilo se transfirieron junto con 40 mg de 2-amino-3-metilpiridina, 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. La mezcla se calentó luego 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 vinculó el empleo de una columna Purospher RP-18 de Merck y una mezcla de acetonitrilo:agua como eluyente; el contenido inicial de acetonitrilo era de 15% y alcanzó el 95% en el transcurso de 20 minutos.

30

Rendimiento: 23%

35 De manera análoga se obtuvieron los ejemplos 1-8, 10, 12-17, 20-22, 28, 52, 54-56, 58-60, 64, 67-70, 72-74 y 80. Los rendimientos variaron entre el 10 y el 30%.

Ejemplo 62

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

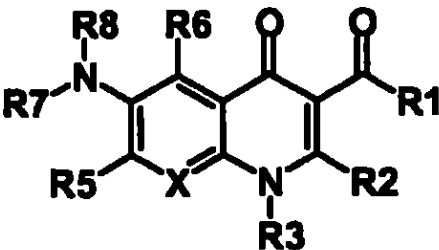
- 5 carboxilato de metilo (30 mg) se disolvió en 5 ml de dioxano, se añadieron 2,5
equivalentes de una solución de NaOH 1 N, y la mezcla se calentó a 80°C durante 4 h.
La separación del disolvente en vacío se siguió por cromatografía en un sistema de
HPLC para purificar el producto. El producto puro se aisló a partir de la solución de la
reacción por cromatografía en un sistema de HPLC. Esto vinculó el empleo de una
10 columna Purospher RP-18 de Merck y una mezcla de acetonitrilo:agua como eluyente;
el contenido inicial de acetonitrilo era de 15% y alcanzó el 95% en el transcurso de 20
minutos.

Rendimiento: 75%

- 15 De manera análoga se obtuvieron los ejemplos 9, 11, 18-19, 23-27, 29-35, 57, 61-63,
65-66, 71 y 75-79.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



5 (I)

en la que los significados son

- R1 OH, O-alkilo(C₁-C₈) o O-alkil(C₁-C₈)-OCO-alkilo(C₁-C₈);
- R2 H, alkilo(C₁-C₈) o fenilo;
- 10 R3 H, alkilo(C₁-C₈), cicloalkilo(C₃-C₇), piridilo o fenilo, donde alkilo puede ser sustituido por R9 y donde piridilo o fenilo pueden ser sustituidos por R10;
- R9 NH₂, NH-alkilo(C₁-C₈), N-((alkilo(C₁-C₈))₂), COOH, COO-alkilo(C₁-C₈), cicloalkilo(C₃-C₇), heteroalkilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, donde
- 15 fenilo y heteroarilo pueden ser sustituidos por R11;
- R10 F, Cl, Br, alkilo(C₁-C₈), O-alkilo(C₁-C₈), COOH, COO-alkilo(C₁-C₈), NH₂, NH-alkilo(C₁-C₈) o N-((alkilo(C₁-C₈))₂);
- R11 F, Cl, alkilo(C₁-C₈), O-alkilo(C₁-C₈), NH₂, NH-alkilo(C₁-C₈), N-((alkilo(C₁-C₈))₂), COOH o COO-alkilo(C₁-C₄);
- 20 X C-R4 o N;
- R4, R5, R6, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alkilo(C₁-C₈) o O-alkilo(C₁-C₈), donde alkilo puede ser sustituido más de una vez por F, Cl o Br;
- R7 H o alkilo(C₁-C₈);
- 25 R8 heterociclo, donde el heterociclo puede ser sustituido por alkilo(C₁-C₄), F, Cl, CF₃, COOH o COO-alkilo(C₁-C₄);

y sus sales fisiológicamente toleradas.

2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el

30 que los significados son:

- R1 OH, O-alkilo(C₁-C₈), O-(C₁-C₈)-OCO-alkilo(C₁-C₈);
- R2 H;
- 5 R3 H, alkilo(C₁-C₈), cicloalkilo(C₃-C₇), piridilo o fenilo, donde alkilo puede ser sustituido por R9 y donde piridilo o fenilo pueden ser sustituidos por R10;
- R9 NH₂, NH-alkilo(C₁-C₈), N-((alkilo(C₁-C₈))₂), COOH, COO-alkilo(C₁-C₈), cicloalkilo(C₃-C₇), heteroalkilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, donde fenilo y heteroarilo pueden ser sustituidos por R11;
- 10 R10 F, Cl, Br, alkilo(C₁-C₈), O-alkilo(C₁-C₈), COOH, COO-alkilo(C₁-C₈), NH₂, NH-alkilo(C₁-C₈) o N-((alkilo(C₁-C₈))₂);
- R11 F, Cl, alkilo(C₁-C₈), O-alkilo(C₁-C₈), NH₂, NH-alkilo(C₁-C₈), N-((alkilo(C₁-C₈))₂), COOH o COO-alkilo(C₁-C₄);
- 15 X C-R4 o N;
- R4, R5 independientemente unos de otros, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alkilo(C₁-C₈) o O-alkilo(C₁-C₈), donde alkilo puede ser sustituido más de una vez por F, Cl o Br;
- R6 H;
- 20 R7 H;
- R8 heterociclo, donde el heterociclo puede ser sustituido por alkilo(C₁-C₄), F, Cl, CF₃, COOH o COO-alkilo(C₁-C₄);
- y sus sales fisiológicamente toleradas.

25 3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que los significados son:

- R1 OH, O-alkilo(C₁-C₈) o O-(C₁-C₈)-OCO-alkilo(C₁-C₈);
- R2 H;
- 30 R3 H, alkilo(C₁-C₈), cicloalkilo(C₃-C₇), piridilo o fenilo, donde alkilo puede ser sustituido por R9 y donde piridilo o fenilo pueden ser sustituidos por R10;
- R9 NH₂, NH-alkilo(C₁-C₈), N-((alkilo(C₁-C₈))₂), COOH, COO-alkilo(C₁-C₈), cicloalkilo(C₃-C₇), heteroalkilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, donde fenilo y heteroarilo pueden ser sustituidos por R11;
- 35

	R10	F, Cl, Br, alquilo(C ₁ -C ₈), O-alquilo(C ₁ -C ₈), COOH, COO-alquilo(C ₁ -C ₈), NH ₂ , NH-alquilo(C ₁ -C ₈) o N-((alquilo(C ₁ -C ₈)) ₂ ;
	R11	F, Cl, alquilo(C ₁ -C ₈), O-alquilo(C ₁ -C ₈), NH ₂ , NH-alquilo(C ₁ -C ₈), N-((alquilo(C ₁ -C ₈)) ₂ , COOH o COO-alquilo(C ₁ -C ₄);
5	X	C-R4 o N;
	R4	H, F, Cl, Br, OH, NO ₂ , CN, alquilo(C ₁ -C ₈) o O-alquilo(C ₁ -C ₈), donde alquilo puede ser sustituido más de una vez por F, Cl o Br;
	R5	H, F, Cl, Br, OH, NO ₂ , CN, alquilo(C ₁ -C ₈) o O-alquilo(C ₁ -C ₈), donde alquilo puede ser sustituido más de una vez por F, Cl o Br;
10	R6	H;
	R7	H;
	R8	un heterociclo que contiene nitrógeno, donde el heterociclo puede ser sustituido por alquilo(C ₁ -C ₄), F, Cl, CF ₃ , COOH o COO-alquilo(C ₁ -C ₄);
	y sus sales fisiológicamente toleradas.	

15

4. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los significados son

	R1	OH, O-alquilo(C ₁ -C ₈);
20	R2	H;
	R3	H, alquilo(C ₁ -C ₈), cicloalquilo(C ₃ -C ₇), piridilo o fenilo, donde alquilo puede ser sustituido por R9 y donde piridilo o fenilo pueden ser sustituidos por R10;
	R9	NH ₂ , NH-alquilo(C ₁ -C ₈), N-((alquilo(C ₁ -C ₈)) ₂ , COOH, COO-alquilo(C ₁ -C ₈), cicloalquilo(C ₃ -C ₇), heteroalquilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, donde fenilo y heteroarilo pueden ser sustituidos por R11;
25	R10	F, Cl, Br, alquilo(C ₁ -C ₈), O-alquilo(C ₁ -C ₈), COOH, COO-alquilo(C ₁ -C ₈), NH ₂ , NH-alquilo(C ₁ -C ₈) o N-((alquilo(C ₁ -C ₈)) ₂ ;
	R11	F, Cl, alquilo(C ₁ -C ₈), O-alquilo(C ₁ -C ₈), NH ₂ , NH-alquilo(C ₁ -C ₈), N-((alquilo(C ₁ -C ₈)) ₂ , COOH o COO-alquilo(C ₁ -C ₄);
30	X	C-R4 o N;
	R4	H, F, Cl, Br, OH, NO ₂ , CN, alquilo(C ₁ -C ₈) o O-alquilo(C ₁ -C ₈), donde alquilo puede ser sustituido más de una vez por F, Cl o Br;
	R5	H, F, Cl, Br, OH, NO ₂ , CN, alquilo(C ₁ -C ₈) o O-alquilo(C ₁ -C ₈), donde alquilo puede ser sustituido más de una vez por F, Cl o Br;
35	R6	H;

R7 H;

R8 un heterociclo que contiene nitrógeno que comprende uno o dos átomos de nitrógeno pero no más heteroátomos, donde el heterociclo puede ser sustituido por alquilo(C₁-C₄), F, Cl, CF₃, COOH o COO-alquilo(C₁-C₄);

5 y sus sales fisiológicamente toleradas.

5. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para usar como medicamento.

6. Un medicamento, que comprende uno o más de los compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4.

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, en el que el otro ingrediente activo comprende uno o más

antidiabéticos, ingredientes activos hipoglucémicos, inhibidores de HMGCoA reductasa, inhibidores de la absorción del colesterol, agonistas gamma PPAR, agonistas alfa PPAR, agonistas alfa/gamma PPAR, fibratos, inhibidores de MTP, inhibidores de la absorción de ácido biliar, inhibidores de CETP, adsorbentes de ácidos biliares polímeros, inductores del receptor de LDL, inhibidores de ACAT, antioxidantes, inhibidores de lipoproteína lipasa, inhibidores de ATP-citrato liasa, inhibidores de escualeno sintetasa, antagonistas de lipoproteína(a), inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidinodionas, inhibidores de α -glucosidasa, ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, agonistas de CART, agonistas de NPY, agonistas de MC4, agonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas de BP CRF, agonistas de urocortina, agonistas de β 3, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK, inhibidores de la reabsorción de serotonina, compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas de crecimiento, compuestos liberadores de la hormona humana del crecimiento, agonistas de TRH, moduladoras 2 ó 3 de la proteína desacoplante, agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, Doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR- β o anfetaminas.

- 9. El uso de los compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4 para preparar un medicamento que disminuya la glucosa en sangre.
- 5 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 perturbaciones del metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono.
- 10 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 arteroescleróticas.
- 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 resistencia
- 15 a la insulina.
- 14. Un procedimiento 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 transformar esta mezcla en una forma adecuada para administrar.

PCT

ANTRAG

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

PCT/EP 2005 / 0 0 0 3 7 2

Internationales Aktenzeichen

15.01.2005

Internationales Anmeldedatum

15 JAN 2005

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) 2004/0005

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

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

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt

Deutschland

Telefonnr.:
(069) 305-12104

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber.:

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☒ Alle Bestimmungsstaaten

☒ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Die im Zustellfeld angegebenen Staaten

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

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

DEFOSSA, Elisabeth
Scheldgraben 10
65510 Idstein
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

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

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

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 Zustellfeld angegebenen Staaten

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

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

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

☐ Anwalt

☐ gemeinsamer Vertreter

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

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

Telefonnr.:

(069) 305-12104

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber.:

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

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

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

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

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

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

RUF, Sven
Parkstraße 9
65439 Flörsheim
Deutschland

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

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

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

SCHMOLL, Dieter
Bolongarostr. 101C
65929 Frankfurt
Deutschland

Diese Person ist:

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

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

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

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) HERLING, Andreas Am Walberstüch 5 65520 Bad Camberg Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig) Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) WENDT, Karl-Ulrich Wolfgangstr. 21 60433 Frankfurt 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 Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig) Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig) Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig) Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

Feld Nr. V BESTIMMUNGEN

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

Dennoch wird

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

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

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldesamt
Item(1) 31. January 2004 (31.01.2004)	102004004972.6	DE		
Item(2)				
Item(3)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldesamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldesamt ist):

- ☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Weitere, siehe Zusatzfeld

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

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

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

ISA /

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

Datum (Tag/Monat/Jahr): Aktenzeichen: Staat(oder regionales Amt):

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

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

Anzahl der
Erklärungen

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

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE		
Diese internationale Anmeldung enthält: (a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter: Antrag (inklusive Erklärungsblätter): : 5 Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil): : 35 Ansprüche: : 7 Zusammenfassung: : 1 Zeichnungen: : : Teilanzahl: : 48 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: : 48 (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 Zellennummer(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 (einseln auflisten): : : Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch	Anzahl
Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterschreibt. Aventis Pharma Deutschland GmbH ppa  i.V.  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 Recherchengebühr aufgeschoben		
Vom Anmeldeamt auszufüllen Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:		

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 1)

To:

SANOPI-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)	Eng.: 21. Dez. 2005	RI
Applicant's or agent's file reference 2004/0005	☐ ww. ☐ ablegen ☐ Vert. u. w. Vert. eingereicht	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2005/000372	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 SANOPI-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) 338.70.80	Authorized officer V. BLANC Telephone No. (41-22) 338 9688
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 09 March 2005 (09.03.2005)	
Applicant's or agent's file reference 2004/0005	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2005/000372	International filing date (day/month/year) 15 January 2005 (15.01.2005)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 31 January 2004 (31.01.2004)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH et al	

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

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
31 Janu 2004 (31.01.2004)	10 2004 004 972.6	DE	07 Febr 2005 (07.02.2005)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Bruno LE FEUVRE
Facsimile No. (41-22) 338.70.80	Telephone No. (41-22) 338 7098

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: **SANOI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: Brünigstrasse 50,
65929 Frankfurt, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual

Número 2.930.616 TP 2698

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **DEFOSSA Elisabeth**

Dirección: Scheidgraben 10,

Nacionalidad o Domicilio: 65510 Idstein, Alemania

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/000372

Fecha Enero 15 de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/073230 A1

Fecha Agosto 11 de 2005

⑥ Título (54) DERIVADOS HETEROCÍCLICAMENTE SUSTITUIDOS DEL ACIDO 7-AMINO-4-QUINOLONA-3-CARBOXÍLICO, PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DEL MISMO Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, A61K 31/4375, A61P 3/10

⑧

PRIORIDAD:

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Numero de Solicitud

SI ☒ NO ☐

Alemania

Enero 31 de 2004

10 2004 004 972.6

⑨

Comprobante de pago No. 06-56752

Fecha Julio 26 de 2006

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

7a

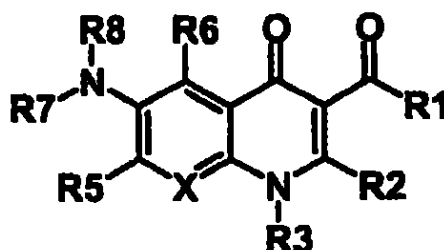
Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

r (PEA)
de las
ismo titu

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
KADEREIT Dieter	Freiherr-vom-Stein-Str. 3,	63071 Offenbach, Alemania
RUF Sven	Parkstrasse 9,	65439 Flörsheim, Alemania
KLABUNDE Thomas	Richard-Biringer-Weg 11,	65929 Frankfurt, Alemania
SCHMOLL Dieter	Bolongarostr. 101c,	65929 Frankfurt, Alemania
HERLING Andreas	Am Walberstlück 5,	65520 Bad Camberg, Alemania
WENDT Karl-Ulrich	Wolfsgangstrasse 21,	60433 Frankfurt, Alemania

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



5

(I)

en la que los significados son

- R1 OH, O-alkilo(C₁-C₈) o O-alkil(C₁-C₈)-OCO-alkilo(C₁-C₈);
- R2 H, alkilo(C₁-C₈) o fenilo;
- 10 R3 H, alkilo(C₁-C₈), cicloalkilo(C₃-C₇), piridilo o fenilo, donde alkilo puede ser sustituido por R9 y donde piridilo o fenilo pueden ser sustituidos por R10;
- R9 NH₂, NH-alkilo(C₁-C₈), N-((alkilo(C₁-C₈))₂), COOH, COO-alkilo(C₁-C₈), cicloalkilo(C₃-C₇), heteroalkilo, heteroarilo, O-fenilo o fenilo, donde
- 15 fenilo y heteroarilo pueden ser sustituidos por R11;
- R10 F, Cl, Br, alkilo(C₁-C₈), O-alkilo(C₁-C₈), COOH, COO-alkilo(C₁-C₈), NH₂, NH-alkilo(C₁-C₈) o N-((alkilo(C₁-C₈))₂);
- R11 F, Cl, alkilo(C₁-C₈), O-alkilo(C₁-C₈), NH₂, NH-alkilo(C₁-C₈), N-((alkilo(C₁-C₈))₂), COOH o COO-alkilo(C₁-C₄);
- 20 X C-R4 o N;
- R4, R5, R6, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, alkilo(C₁-C₈) o O-alkilo(C₁-C₈), donde alkilo puede ser sustituido más de una vez por F, Cl o Br;
- R7 H o alkilo(C₁-C₈);
- 25 R8 heterociclo, donde el heterociclo puede ser sustituido por alkilo(C₁-C₄), F, Cl, CF₃, COOH o COO-alkilo(C₁-C₄);

y sus sales fisiológicamente toleradas.

2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el
- 30 que los significados son:

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

27

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

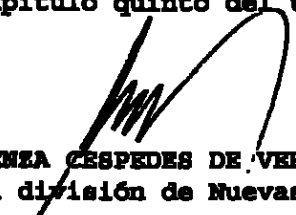
REFERENCIA	Radicación No.	6 73781
	Solicitud internacional	EP2005/000372
	Fecha inicio fase nacional	31/08/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11106

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 CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

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