

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SIC

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

21. EXPEDIENTE No.

06-74362

54. TITULO: DERIVADOS DE INDAZOL COMO INHIBIDORES DE LIPASAS
SENSIBLES A HORMONAS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

DOMICILIO: FRANKFURT, ALEMANIA

74. APODERADO: LUIS PATIÑO LEYVA

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.: 28 DE JULIO DE 2006

55 -

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 09 - 09 - 06

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

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: ZOLLER Gerhard

Dirección: Höhenstrasse 8,

Nacionalidad o Domicilio: 61137 Schöneck, Alemania

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/000365

Fecha Enero 15 de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/073199 A1

Fecha Agosto 11 de 2005

⑥ Título (54) DERIVADOS DE INDAZOL COMO INHIBIDORES DE LIPASAS SENSIBLES A HORMONAS.

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 231/56 , A61K 31/416

PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

(32) Fecha

Febrero 2 de 2004

(31) Numero de Solicitud

10 2004 005 172.0

⑧ Comprobante de pago No. 06 - 57, 033

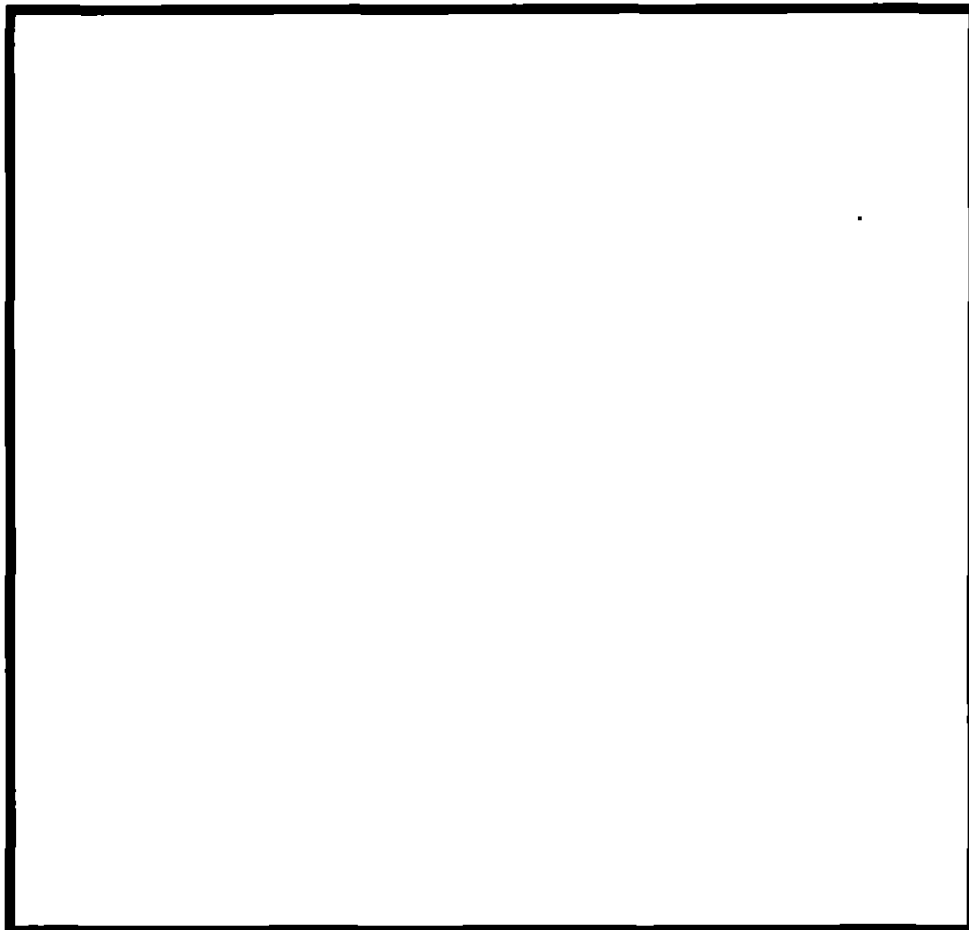
Fecha Julio 27 de 2006

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

ANEXOS

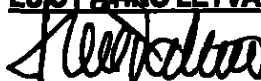
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de 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. 2698

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
PETRY Stefan	Sendelbacher Weg 46,	65779 Kelkheim, Alemania
MÜLLER Günter	Im Haindell 1b,	65843 Sulzbach a. Ts., Alemania
HEUER Hubert	Am Sportfeld 74,	55270 Schwabenheim, Alemania
BARINGHAUS Karl-Heinz	Weingartenstrasse 31,	55270 Schwabenheim, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

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

Copia del formulario PCT/IB306 correspondientes a la notificación de un cambio.

Juego de Reivindicaciones modificadas, con su correspondiente traducción al castellano.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 57,033
FECHA : JULIO 27 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-074367- -00000-0000
Fec: 2006-07-28 18:22:28 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Cve: 379 FASINACIONALII
Act. 411 PRESENTACION
Folios: 102

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
AVC KOLLMANN G	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48146630	27/07/2006	1,506,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

A Ref. 58541

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

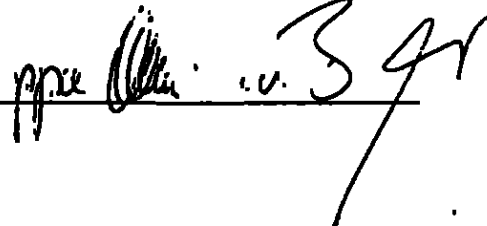
1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial models, as well as their assignments, extensions and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute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

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

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

Signed in on this day of of

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Signature: 

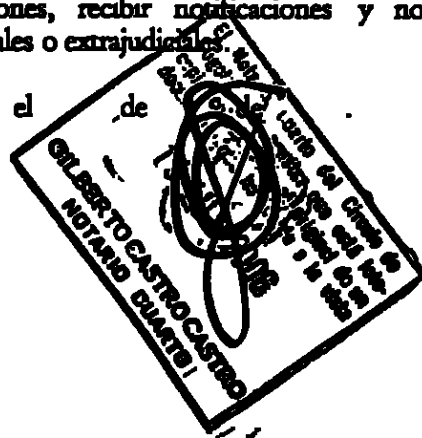
Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

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

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

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

Firmado en



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

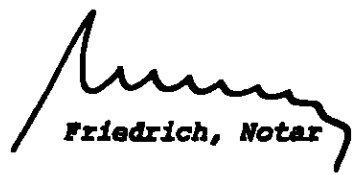
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

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 authorisation, which I have before me.

Frankfurt am Main, den 01. Dezember 2005

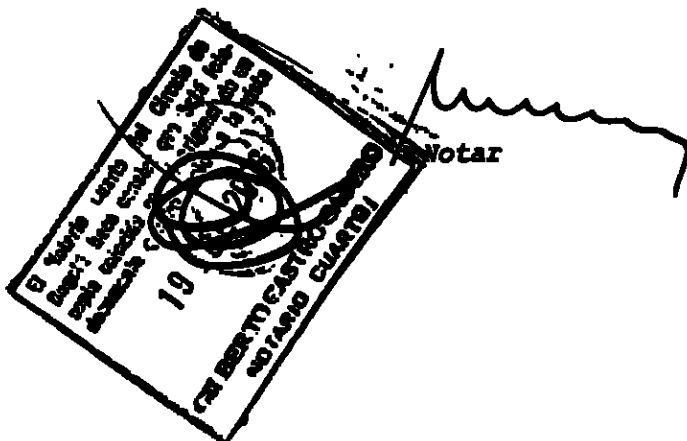



Friedrich, Notar

Kostenrechnung :

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

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





APOSTILLE

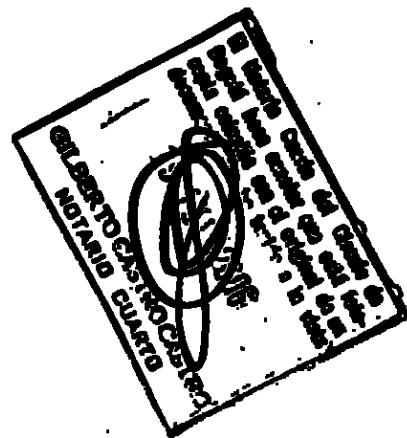
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

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

Bestätigt

5. In Frankfurt/Main
6. am 05.12.05
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 9637
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

I.A. Simon



Registro Notarial Número 1529/2005

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

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

1. Apoderado Dr. Elmar-Michael Wein, domicilio Niedernhausen,
2. Apoderado Dieter Breuer, domicilio Frankfurt,

quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario.

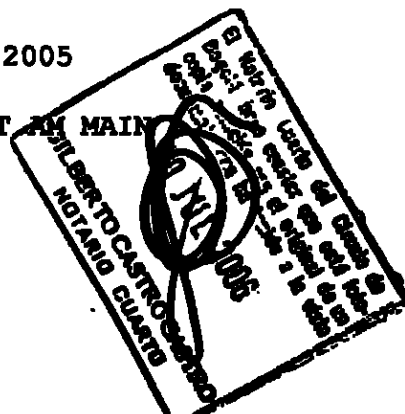
Al mismo tiempo confirmo que las personas señaladas en 1) y 2) se encuentran legalmente autorizados para firmar conjuntamente en nombre y representación de la compañía

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
domiciliada en Frankfurt am Main

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

Frankfurt am Main, 01 de Diciembre de 2005

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

**Nota de gastos:**

Valor del negocio: 10.000,-- EUROS

Impuesto Artículo 141, 32, 45 Disp. Impuestos 13,50 EUROS

Impuesto Artículo 150 Disposición de Impuestos 13,-- EUROS

I.V.A. 16% 4,24 EUROS

Total: 30,74 EUROS

Klaus Peter Friedrich, Notario (Firma)

APOSTILLA

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

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por: Friedrich

3. En su calidad de: Notario nombrado oficialmente

4. Y lleva el sello oficial del: Notario

Confirmado

5. En: Frankfurt am Main

6. El día: 05.12.05

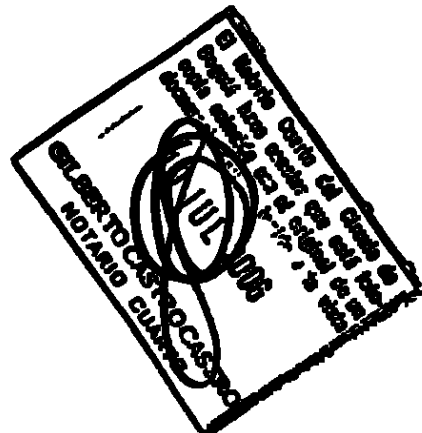
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional

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
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

**CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES**

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

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

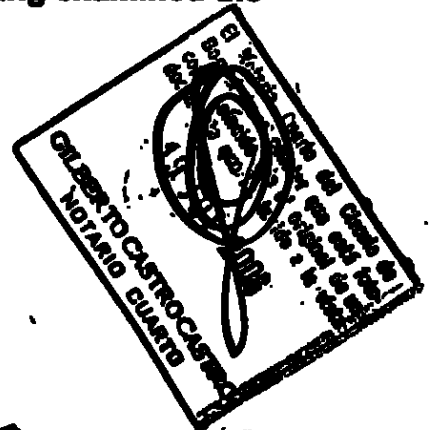
**Certification
Companies**

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

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

Signed in
Frankfurt am Main

on this 19 day _____ of May 2006



Klaus Peter Friedrich
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

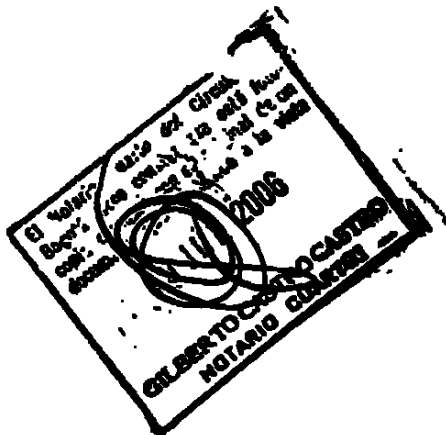
Bestätigt

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

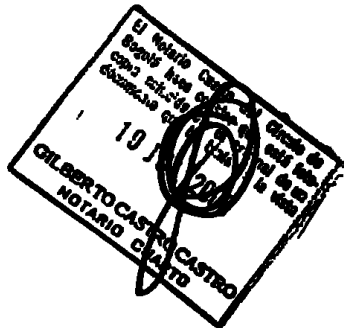
Reg. 971 de Mayo 1988 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

196272
Riguel Ronder
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO-DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES DE

2006 10 18 A 10:59
CUP
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 2005/073199 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 231/56, A61K 31/416, A61P 3/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/000365

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 005 172.0 2. Februar 2004 (02.02.2004) DE

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

(72) Erfinder, und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZOLLER, Gerhard [DE/DE]; Höhenstrasse 8, 61137 Schöneck (DE). PETRY, Stefan [DE/DE]; Sendelbacher Weg 46, 65779 Kelkheim (DE). MÜLLER, Günter [DE/DE]; Im Heindell 1b, 65843 Salzbach a. Ts. (DE). HEUER, Hubert [DE/DE]; Am Sportfeld 74, 55270 Schwabenheim (DE). BARINGHAUS, Karl-Heinz [DE/DE]; Weingartenstrasse 31, 55270 Schwabenheim (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

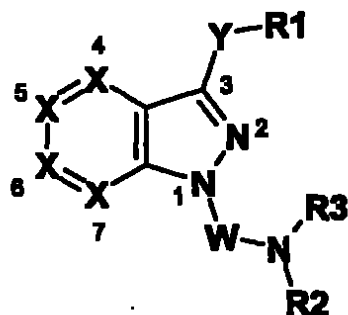
Veröffentlicht:

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

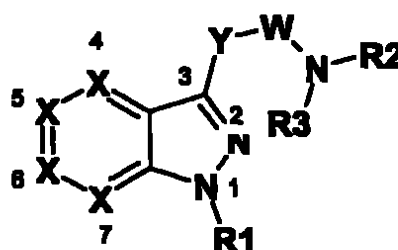
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: INDAZOLE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF HORMONE-SENSITIVE LIPASES

(54) Bezeichnung: INDAZOLDERIVATE ALS INHIBITOREN DER HORMON SENSITIVEN LIPASE



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention relates to indazole derivatives of general formula (I) or (II), with the meanings as given in the description, the pharmaceutically-acceptable salts and use thereof as medicaments.

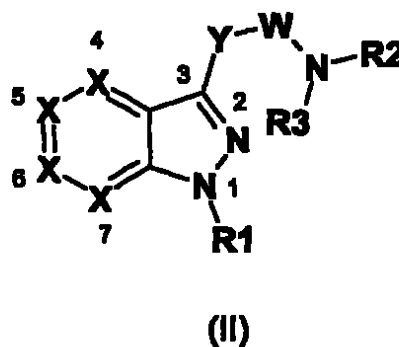
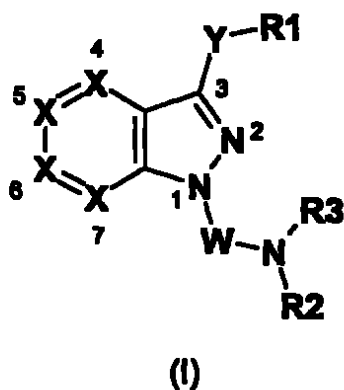
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Indazolderivate der allgemeinen Formeln (I) oder (II) mit den in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen, deren pharmazeutisch anwendbare Salze und deren Verwendung als Arzneistoffe.

Indazolderivate als Inhibitoren der Hormon Sensitiven Lipase

Die vorliegende Erfindung betrifft Indazolderivate der allgemeinen Formeln I oder II, deren pharmazeutisch anwendbare Salze und deren Verwendung als Arzneistoffe.

Indazolderivate zur Stimulierung des Cannabinoid Rezeptors sind in WO 03/035005 und Derivate der 3-Amino-Indazolcarbonsäure in DE 24 58 965 beschrieben. Ferner sind Phenylcarbamoyl-Indazole in WO 2004/046090 und 3-Amino-5-Phenylindazol-1-carbonsäureamid in US 2004/0097485 beschrieben, wobei diese beiden Dokumente erst nach Einreichung der vorliegenden Prioritätsanmeldung veröffentlicht wurden.

Gegenstand der Erfindung sind Indazolderivate der allgemeinen Formeln I oder II,



wobei bedeuten:

- | | | |
|----|---|---|
| 20 | W | - (C=O)-, -(S=O)-, -(SO ₂)-; |
| | X | =C(-R)- oder =N-; |
| | Y | -O- oder -N(R1); |
| 25 | R | Wasserstoff, Halogen, (C ₁ -C ₆)-Alkyl, (C ₁ -C ₃)-Alkyl-O-(C ₁ -C ₃)-alkylen, Hydroxy, (C ₁ -C ₆)-Alkylmercapto, Amino, (C ₁ -C ₆)-Alkylamino, di-(C ₂ -C ₁₂)- |

- Alkylamino, mono-(C₁-C₈)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, COOR₄, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl, Aminosulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfanyl, (C₈-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃, O-CO-(C₁-C₈)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₈)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₈)-Alkylen-CO-NR₂R₃ oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₈)-Alkyloxy;
- R1 H, (C₁-C₈)-Alkyl, Benzyl;
- R2 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-Phenyl, (C₈-C₁₀)-Aryl, wobei Phenyl und Aryl ggf. durch Halogen, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₈)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₈)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₈)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₈)-Alkyloxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Nitro substituiert sein können oder Tetramethyl-tetrahydronaphthalin;
- R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl; oder
- R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 8- bis 14-gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;
- R4 Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, Benzyl;

R5 (C₁-C₈)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen;

sowie deren physiologische verträglichen Salze und tautomeren Formen,

5 unter der Maßgabe, dass in den Verbindungen der Formel (I) mit W = CO

a) R₂ und R₃ zusammen mit dem sie tragenden N-Atom ein monocyclisches oder bicyclische Ringsystem bilden, falls Y = N(R₁) mit R₁ = H oder (C₁-C₈)-Alkyl oder

b) Y-R₁, R₂ und R₃ nicht gleichzeitig nachfolgende Bedeutungen haben können:

10 Y-R₁ = OH, R₂ = gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl und R₃ = H.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formeln I und II, worin

Y für -O- steht

15

oder solche, worin

W für -(C=O)- steht.

20 Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formeln I und II, worin

NR₂R₃ für ein monocyclisches gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem steht, das in 4 Position ein Atom oder Atomglied aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S- enthält

25

Ferner sind bevorzugt Verbindungen der Formeln I und II, worin

X in Position 4, 5 und 7 für =C(-R)- mit R = Wasserstoff steht

30 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formeln I oder II, worin

W -(C=O)-;

X =C(-R)- oder =N-;

Y -O-;

R Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy, Amino, COOR₄, Trifluormethyl, (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfanyl, (C₈-C₁₀)-Aryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃ oder O-CO-(C₁-C₈)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl;

R₁ H, (C₁-C₈)-Alkyl, Benzyl;

R₂ (C₁-C₈)-Alkyl, Benzyl, (C₈-C₁₀)-Aryl oder Tetramethyl-tetrahydronaphthalin;

R₃ H, (C₁-C₈)-Alkyl; oder

R₂ und R₃ zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, - (C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;

R₄ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl oder Benzyl bedeuten;

R₅ (C₁-C₈)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen.

Besonders bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I, worin

- W $-(C=O)-$;
- X $=C(-R)-$ oder $=N-$;
- 5 Y $-O-$;
- R Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy oder (C_1-C_8) -Alkyl;
- R1 H oder (C_1-C_8) -Alkyl;
- 10 R2 (C_1-C_8) -Alkyl, Benzyl oder (C_8-C_{10}) -Aryl;
- R3 (C_1-C_8) -Alkyl; oder
- 15 R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein Atom oder eine Atomgruppe aus der Reihe $-CHR_5-$, $-NR_5-$, -ersetzt sein
- 20 kann; und
- R5 (C_1-C_8) -Alkyl, oder Cyclopropyl bedeuten.

Besonders bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel II, worin

- 25 W $-(C=O)-$;
- X $=C(-R)-$ oder $=N-$;
- 30 Y $-O-$;

- R** **Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Amino, COOR₄, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfonyl, (C₈-C₁₀)-Aryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃ oder O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl;**
- 5**
- R₁** **H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Benzyl;**
- R₂** **(C₁-C₆)-Alkyl, (C₈-C₁₀)-Aryl oder Tetramethyl-tetrahydronaphthalin;**
- 10** **R₃** **H, (C₁-C₆)-Alkyl; oder**
- R₂ und R₃** **zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem**
- 15** **bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;**
- 20** **R₄** **Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl ; und**
- R₅** **(C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen bedeuten.**
- 25** **Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel II, worin**
- NR₂R₃** **für Piperidin steht, das in 4 Position das Atomglied CHR₅ enthält.**
- 30** **Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formeln I oder II, in Form ihrer Salze, Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.**

Die Alkylreste in den Substituenten R, R1, R2, R3, R4, R5 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein. Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, besonders für Fluor oder Chlor.

5

Unter Aryl wird ein monocyclisches oder bicyclisches aromatisches Ring-System verstanden, das 6 bis 10 C-Atome im Ring oder in den Ringen enthält und das gegebenenfalls unabhängig voneinander durch ein bis vier Substituenten, bevorzugt ein oder zwei Substituenten - wie hierin beschreiben -substituiert sein kann.

10

Heteroaryl ist ein mono- oder bicyclisches aromatisches Ringsystem mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin mindestens ein Atom im Ringsystem ein Heteroatom aus der Reihe N, O und S ist und die restlichen Atome C-Atome sind.

15

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für

medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche

20

Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure.

25

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

30

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel

Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche

Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I oder II, 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 II oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

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

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

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I oder II" auf Verbindung(en) der Formel I oder II, wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate wie hierin beschrieben.

Verwendung

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder II besitzen eine überraschende hemmende Wirkung an der Hormon Sensitiven Lipase, HSL, einem allosterischen Enzym in Adipozyten, das durch Insulin gehemmt wird und für den Abbau von Fetten in Fettzellen und damit für die Überführung von Fettbestandteilen in die Blutbahn verantwortlich ist. Eine Hemmung dieses Enzyms entspricht also einer insulinähnlichen Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen, die letztlich zu einer Verminderung von freien Fettsäuren im Blut und von Blutzucker führt. Sie können also

eingesetzt werden bei Entgleisungen des Stoffwechsels wie zum Beispiel beim nicht insulinabhängigen Diabetes Mellitus, beim diabetischen Syndrom und bei direkter Schädigung des Pankreas.

5 Besonders geeignet sind solche Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von

1. - Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen
- Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt

10 2. Diabetes mellitus, insbesondere Typ 2 Diabetes einschließlich der Verhinderung der damit verbundenen Folgeerkrankungen.

Besondere Aspekte sind dabei die

- Hyperglykämie,
 - Verbesserung der Insulinresistenz,
 - 15 - Verbesserung der Glucose-Toleranz,
 - Schutz der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse
 - Verhinderung makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen.
- 20 3. Dyslipidämien und deren Folgen, wie z.B. Atherosklerose, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen etc, insbesondere solche (aber nicht beschränkt auf), die durch einen oder mehrerer folgender Faktoren charakterisiert sind:
 - hohe Plasma-Triglycerid-, hohe postprandiale Plasma-Triglycerid-Konzentrationen
 - niedrige HDL-Cholesterin Konzentration
 - 25 - niedrige ApoA Lipoprotein-Konzentrationen
 - hohe LDL-Cholesterin Konzentrationen
 - kleine dichte LDL-Cholesterin Partikel
 - hohe ApoB Lipoprotein-Konzentrationen
 - 30 4. Verschiedene andere Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sein können, sind wie:

- Adipositas (Fettsucht), einschließlich abdominale Adipositas
- Thrombosen, Stadien von Hyperkoagulabilität und Thromboseneigung (arteriell und venös)
- Hoher Blutdruck

5 - Herzinsuffizienz, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) bei Zustand nach Myokardinfarkt, hypertensive Herzerkrankung oder Kardiomyopathie

5. weitere Krankheiten oder Zustände bei welchen zum Beispiel entzündliche Reaktionen oder die Zelldifferenzierung eine Rolle spielt sind:

- 10 - Atherosklerose wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Koronarsklerose einschl. Angina pectoris oder Herzinfarkt, Hirnschlag
- Vaskuläre Restenose oder Reverschluß
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
- 15 - Pankreatitis
- Andere entzündliche Zustände
- Retinopathie
- Fettzell-Tumore (adipose cell tumors)
- Fettzell-Karzinome, wie z.B. Liposarkome
- 20 - solide Tumoren und Neoplasien, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Karzinome des Magen-Darm Traktes, der Leber, der Gallenwege und des Pankreas, endokrine Tumore, Karzinome der Lunge, der Niere und harnableitenden Organe, des Genitaltraktes, Prostata-Karzinome etc.
- akute und chronische myeloproliferative Erkrankungen und Lymphome
- 25 - Angiogenese
- Neurodegenerative Erkrankungen
- Alzheimersche Krankheit
- Multiple Sklerose
- Morbus Parkinson
- 30 - Erythemat-squamöse Dermatosen, wie z.B. Psoriasis (Schuppenflechte)
- Akne vulgaris

- Andere Hautkrankheiten und dermatologische Zustände, die durch PPAR moduliert werden
- Ekzeme und Neurodermitis
- Dermatitis, wie z.B. seborrhoische Dermatitis oder Lichtdermatitis
- 5 - Keratitis und Keratosen, wie z.B. seborrhoische Keratosen, senile Keratosen, aktinische Keratose, photo-induzierte Keratosen oder Keratosis follicularis
- Keloide und Keloid-Prophylaxe
- Warzen, einschließlich Kondylomata oder Kondylomata acuminata
- Human papilloma viral (HPV) Infektionen, wie z.B. venerische Papillomata,
- 10 - virale Warzen, wie z.B. Molluscum contagiosum, Leukoplakie
- Papulöse Dermatosen, wie z.B. Lichen planus
- Hautkrebs, wie z.B. Basalzellkarzinome, Melanome oder kutane T-Zell Lymphome
- Lokalisierte, benigne epidermale Tumore, wie z.B. Keratoderma, epidermale
- 15 - Naevi
- Frostbeulen
- Hoher Blutdruck
- Syndrom X
- Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS)
- 20 - Asthma
- Osteoarthritis
- Lupus erythematoses (LE) oder entzündliche rheumatische Erkrankungen, wie z.B. Rheumatoide Arthritis
- Vaskulitis
- 25 - Auszehrung (Kachexie)
- Gicht
- Ischämie/Reperfusionssyndrom
- Akutes respiratorisches Distress Syndrom (ARDS) („Schocklunge“)
- Lipodystrophie und lipodysstrophische Zustände, auch zur Behandlung von
- 30 - unerwünschten Wirkungen nach Arzneimitteln (z.B. Medikamente zur Behandlung von HIV oder Tumoren)

Galenik

- Die Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung, 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 bis 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 gegebenenfalls als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,05 bis 1000 mg, typischerweise von 0,5 bis 600 mg enthalten.
- Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I oder II selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer erfindungsgemäßer Verbindungen. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

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

Geeignete pharmazeutische Zubereitungen 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 oder II enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersierenden Mitteln in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen

der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale)

- 5 Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I oder II 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.
- 10 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I oder II, 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
- 15 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.
- 20 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I oder II mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in
- 25 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, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen
- 30 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.

Die Verbindungen der Formeln I und II zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckerstoffwechsel positiv, sie senken insbesondere die Spiegel an FFA, Glycerol und Triglyceriden und sind zur Prävention und Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose sowie deren vielfältigen Folgeerkrankungen geeignet.

Kombinationen mit anderen Medikamenten

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen oder damit häufig assoziierte Erkrankungen haben. Solche Medikamente sind zum Beispiel

1. Blutzuckersenkende Medikamente, Antidiabetika,
2. Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemien,
3. Antiatherosklerotische Medikamente,
4. Antiadiposita,
5. Antinflammatorische Wirkstoffe
6. Wirkstoffe zur Behandlung von malignen Tumoren
7. Antithrombotische Wirkstoffe
8. Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck

9. Wirkstoffe zur Behandlung von Herzinsuffizienz sowie

10. Wirkstoffe zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

5 Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder II insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

10

Beispielhaft seien genannt:

Antidiabetika

15 Geeignete Antidiabetika sind z.B. die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 oder USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2003, offenbart. Antidiabetika umfassen alle Insuline und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder Apidra®, sowie andere schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Rezeptor Modulatoren, wie in WO 01/04146 beschrieben, oder
20 auch wie z.B. diejenigen, die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, orale GLP-1-Agonisten, DPP-IV Inhibitoren, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO
25 99/03861 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, die zur Veränderung der Lipidzusammensetzung des Blutes führen, Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme oder Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR - und
30 PXR-Modulatoren und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit Substanzen, die Einfluss haben auf die hepatische

- 5 Glukoseproduktion verabreicht, wie z.B. Glycogen Phosphorylase Inhibitoren (siehe: WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188)

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

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

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

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

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

- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I oder II in
25 Kombination mit einem DPPIV Inhibitor, wie z.B. in WO98/19998, WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, WO01/72280, WO 02/38541, WO03/040174 beschrieben, insbesondere P 93/01 (1-Cyclopentyl-3-methyl-1-oxo-2-

pentanammonium chlorid), P-31/98, LAF237 (1-[2-[3-Hydroxyadamant-1-ylamino)acetyl]pyrrolidin-2-(S)-carbonitril), TS021 ((2S, 4S)-4-Fluoro-1-[[2-(hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-carbonitril monobenzenesulfonat)

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit einem PPARgamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I oder II in
 10 Kombination mit Verbindungen mit inhibitorischer Wirkung auf SGLT-1 und/oder 2, wie z.B. in PCT/EP03/06841, PCT/EP03/13454 und PCT/EP03/13455 direkt oder indirekt offenbart, verabreicht.

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

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

Lipidmodulatoren

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit einem Gallensäureresorptionsinhibitor verabreicht (siehe z.B. US 6,245,744, US 6,221,897, US 6,277,831, EP 0683 773, EP 0683 774).

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

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. in WO 0250027 beschrieben, oder Ezetimibe, Tiquaside, Pamaqueside verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinduktor (siehe z.B. US 6,342,512) verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I oder II 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
25 auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit einem PPARalpha Agonist verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. AZ

242 (Tesaglitazar, (S)-3-(4-[2-(4-Methansulfonyloxyphenyl)ethoxy]phenyl)-2-ethoxypropionsäure), BMS 298585 (N-[(4-Methoxyphenoxy)carbonyl]-N-[[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]methyl]glycin) oder wie in WO 99/62872, WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO96/38428, WO 01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 oder WO 00/64876 beschrieben, verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit Nicotinsäure bzw. Niacin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, z.B. CP- 529, 414 (Torcetrapib), verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit einem Antioxdanz verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit einem Lipoprotein(a) Antagonist verabreicht.

Antiobesita

10

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

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

- 15 Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

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

- 20 Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (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)),
- 25 CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-
- 30

- ethylamino]-ethanol; hydrochloride (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}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. 5 Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyl-oxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-Isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85895)), 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), 10 DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

20

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin, Amphetamin, Mazindol oder Phentermin.

- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit Medikamenten mit Wirkungen auf das Herz-Kreislauf- und das Blutgefäß-System, verabreicht, wie z.B. ACE-Hemmer (z.B. Ramipril), Medikamente, 25 die auf das Angiotensin-Renin-System wirken, Calcium-Antagonisten, Beta-Blocker etc.

- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit anti-entzündlich wirkenden Medikamenten verabreicht. 30

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit Medikamenten, die zur Krebstherapie und Krebsprävention eingesetzt werden, verabreicht.

- 5 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.

0 Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln I oder II wurde an folgendem Enzymtestsystm geprüft:

Substratpräparation:

- 15 Präparation des NAG (NBD-Monoacylglycerid) Substrats:
6 mg Phosphatidylcholin und 6 mg Phosphatidylinositol werden in je 1 ml Chloroform gelöst. 10 mg NAG werden in 1 ml Chloroform gelöst. Zwei Teile Phosphatidylinositol-Lösung (z.B. 83.5 µl) und ein Teil Phosphatidylcholin-Lösung (z.B. 20 41.5 µl) und 100 µl NAG Lösung werden in Plastikszintillationsgefäßen zusammenpipettiert (Endkonzentration im Test: 0.0375 mg Phospholipid/ml; 0.05 mg/ NAG/ml). Das Chloroform (225 µl Gesamtvolumen) wird durch Überblasen mit einem N₂-Strom komplett entfernt. Das getrocknete Substrat kann für bis zu 3 Tagen bei 4°C aufbewahrt werden. Zur Herstellung der Phospholipidvesikel/Micellen mit 25 interkaliertem NAG (am Testtag) wird das getrocknete Substrat in 20 ml Assaypuffer (25 mM Tris/HCl, pH 7.4; 150 mM NaCl) aufgenommen und zwei Ultraschallbehandlungen mit einem Ultraschallstab (Branson Sonifier Type II, Standardmikrospitze): 1. Behandlung Einstellung 2, 2 x 1 min, dazwischen jeweils 1 min auf Eis; 2. Behandlung Einstellung 4, 2 x 1 min, dazwischen jeweils 1 min auf Eis. 30 Während dieser Prozedur verändert sich die Farbe der Substratlösung von gelb (Extinktionsmaximum 481 nm) nach rot (Extinktionsmaximum 550 nm) durch Interkalation von NAG zwischen die Phospholipidmoleküle der Vesikel/Micellen. Vor Benutzung als Substrat (innerhalb der nächsten 2 h) wird die Lösung noch 15 min auf

Eis inkubiert.

Indirekter NAG Assay:

- 5 Der Assay wird in 1.5-ml Eppendorfgefäßen oder 96-Lochplatten für 60 min bei 30°C durchgeführt. Für das Auffinden von Inhibitoren der HSL werden 10 µl der Testsubstanz in Assaypuffer (25 mM Tris/HCl, pH 7.4; 150 mM NaCl) in Gegenwart von 16.6 % DMSO vorgelegt. 180 µl der Substratlösung (20 µg/ml Phosphatidylcholin, 10 µg/ml Phosphatidylinositol, 50 µg/ml NAG in Assaypuffer) werden hinzugegeben.
- 10 Nach einer Vorinkubation für 15 min bei 30°C werden 20 µl der Enzymlösung in Assaypuffer (1- bis 4-fach verdünnt) hinzupipettiert und die Extinktion bei 480 nm in einem Küvettenphotometer (0.5 ml-Küvette) bzw. Mikrotiterplattenlesegerät sofort gemessen. Nach 60 min Inkubation bei 30°C wird die Extinktion erneut gemessen. Die Zunahme der Extinktion bei 480 nm ist ein Maß für die Enzymaktivität. Unter
- 15 Standardbedingungen führen 20 µg partiell gereinigte HSL zu einer Extinktionsänderung von 0.4 = 4000 arb. units.

Direkter NAG Assay:

- 20 Alternativ zur Messung der Extinktionsänderung der Substratlösung werden die Produkte der HSL Reaktion durch Phasentrennung/Dünnschichtchromatographie untersucht. Dazu wird der Inkubationsansatz (200 µl Gesamtvolumen, s. indirekter NAG Assay) in 2 ml Eppendorfgefäßen mit 1.3 ml Methanol/Chloroform/Heptan (10:9:7) und anschließend mit 0.4 ml 0.1 M NaOH versetzt. Nach intensivem Mischen
- 25 (10 sec) wird die Phasentrennung durch Zentrifugation (800xg, 20 min, Raumtemperatur) eingeleitet. Von der wässrigen oberen Phase werden äquivalente Volumen (z. B. 0.4 ml) abgenommen und die Extinktion photometrisch bei 481 nm bestimmt. Zur Dünnschichtchromatographie wird die wässrige Phase getrocknet (SpeedVac) und dann in 50 µl Tetrahydrofuran aufgenommen. 5-µl Proben werden auf
- 30 Silicagel SI-60 Platten (Merck) aufgetragen. Die Chromatographie wird mit 78 ml Diethylether/22 ml Petroläther/1 ml Eisessig als Laufmittel durchgeführt. Die Menge an freigesetzter fluoreszierende NBD-Fettsäure wird durch Phosphorimaging (Molecular

Dynamics, Storm 840 und ImageQuant Software) bei einer Anregungswellenlänge von 460 nm und Emissionswellenlänge von 540-560 nm bestimmt.

Enzympräparation:

5

Präparation der partiell gereinigten HSL:

Isolierte Rattenfettzellen werden aus Nebenhodenfettgewebe von nicht-behandelten männlichen Ratten (Wistar, 220-250 g) durch Kollagenasebehandlung gemäß publizierter Verfahren gewonnen (z.B. S. Nilsson et al., Anal. Biochem. 158, 1986, 399 – 407; G. Fredrikson et al., J. Biol. Chem. 256, 1981, 6311 – 6320; H. Tomquist et al., J. Biol. Chem. 251, 1976, 813 – 819). Die Fettzellen aus 10 Ratten werden dreimal durch Flotation mit jeweils 50 ml Homogenisationspuffer (25 ml Tris/HCl, pH 7.4, 0.25 M Sucrose, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin, 10 µg/ml Antipain, 20 µg/ml Pepstatin) gewaschen und schließlich in 10 ml Homogenisationspuffer aufgenommen.

15 Die Fettzellen werden im Teflon-In-Glas Homogenisator (Braun-Melsungen) durch 10 Hölbe bei 1500 rpm und 15°C homogenisiert. Das Homogenisat wird zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 5000 rpm, 10 min, 4°C). Der Unterstand zwischen der oben liegenden Fettschicht und dem Pellet wird abgenommen und die Zentrifugation wiederholt. Der daraus resultierende Unterstand wird erneut zentrifugiert (Sorvall

20 SM24-Röhrchen, 20000 rpm, 45 min, 4°C). Der Unterstand wird abgenommen und mit 1 g Heparin-Sepharose (Pharmacia-Biotech, CL-6B, 5 x gewaschen mit 25 mM Tris/HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl) versetzt. Nach Inkubation für 60 min bei 4°C (in Intervallen von 15 min aufschütteln) wird der Ansatz zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 3000 rpm, 10 min, 4°C). Der Überstand wird durch Zugabe von Eisessig auf

25 pH 5.2 gebracht und 30 min bei 4°C inkubiert. Die Präzipitate werden durch Zentrifugation (Sorvall SS34, 12000 rpm, 10 min, 4°C) gesammelt und in 2.5 ml 20 mM Tris/HCl, pH 7.0, 1 mM EDTA, 65 mM NaCl, 13 % sucrose, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin/Pepstatin/Antipain suspendiert. Die Suspension wird über Nacht bei 4°C gegen 25 mM Tris/HCl, pH 7.4, 50 % Glycerin, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin,

30 Pepstatin, Antipain dialysiert und dann auf eine Hydroxylapatit-Säule aufgetragen (0.1 g pro 1 ml Suspension, äquilibriert mit 10 mM Kaliumphosphat, pH 7.0, 30 % Glycerin, 1 mM DTT). Die Säule wird mit vier Volumina Äquilibrierungspuffer bei einer Flußrate

von 20 bis 30 ml/h gewaschen. Die HSL wird mit einem Volumen Äquilibriumspuffer, der 0.5 M Kaliumphosphat enthält, eluiert, sodann dialysiert (s.o.) und 5- bis 10-fach konzentriert durch Ultrafiltration (Amicon Diaflo PM 10 Filter) bei 4°C. Die partiell gereinigte HSL kann 4 bis 6 Wochen bei -70°C aufbewahrt werden.

5

Assay:

Für die Herstellung des Substrats werden 25-50 µCi [³H]Trioleoylglycerin (in Toluol), 6.8 µMol unmarkiertes Triooleoylglycerin und 0.6 mg Phospholipide (Phosphatidylcholin/Phosphatidylinositol 3:1 w/v) gemischt, über N₂ getrocknet und dann in 2 ml 0.1 M KPI (pH 7.0) durch Ultraschallbehandlung (Branson 250, Mikrospritze, Einstellung 1-2, 2 x 1 min im 1-min Intervall) aufgenommen. Nach Zugabe von 1 ml KPI und erneuter Ultraschallbehandlung (4 x 30 sec auf Eis in 30-sec Intervallen) wird 1 ml 20% BSA (in KPI) hinzugefügt (Endkonzentration

15 Trioleoylglycerin 1.7 mM). Für die Reaktion werden 100 µl Substratlösung zu 100 µl HSL-Lösung (HSL präpariert wie oben, verdünnt in 20 mM KPI, pH 7.0, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 20 µg/ml Pepstatin, 10 µg/ml Leupeptin) pipettiert und für 30 min bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 3.25 ml Methanol/Chloroform/Heptan (10:9:7) und von 1.05 ml 0.1 M K₂CO₃, 0.1 M Borsäure (pH 10.5) wird gut gemischt

20 und schließlich zentrifugiert (800 x g, 20 min). Nach Phasentrennung wird ein Äquivalent der oberen Phase (1 ml) abgenommen und die Radioaktivität durch Flüssigszintillationsmessung bestimmt.

Auswertung:

25

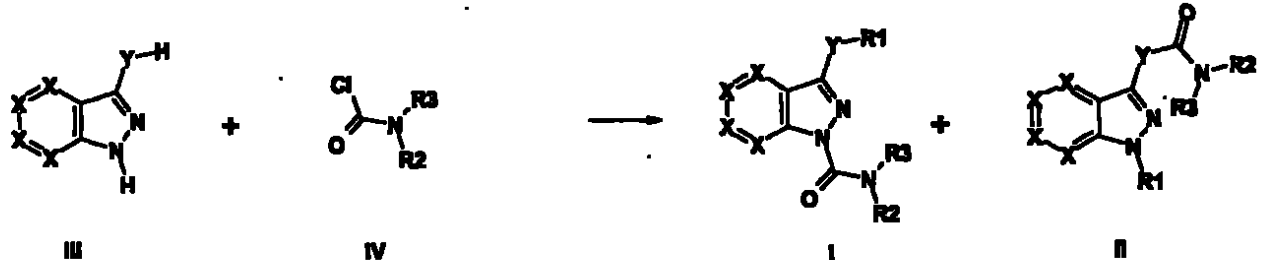
Substanzen werden üblicherweise in vier unabhängigen Ansätzen geprüft. Die Hemmung der enzymatischen Aktivität der HSL durch eine Testsubstanz wird durch den Vergleich mit einer nicht-gehemmten Kontrollreaktion bestimmt. Die Berechnung des IC₅₀-Wertes erfolgt über eine Hemmkurve mit mind. 10 Konzentrationen der

30 Testsubstanz. Für die Analyse der Daten wird das Softwarepaket GRAPHIT, Elsevier-BIOSOFT, benutzt.

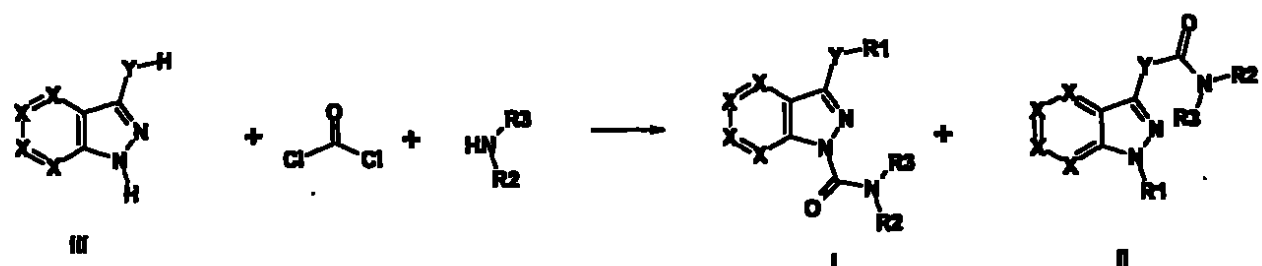
In diesem Test zeigten die Verbindungen der Beispiele 1 bis 103

5 Inhibitionen im Bereich von IC_{50} 1nM - 1 μ M.

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder II erfolgt nach an und für sich bekannten Methoden z.B. durch Acylierung von
- 10 substituierten, bzw. unsubstituiertem Indazolen III mit Carbamoylchloriden IV (Methode A), oder in zwei Stufen durch Umsetzung von Indazolen III mit Phosgen oder Äquivalenten wie Chlorcarbonsäuretrichlormethylester oder Carbonsäureditrichlormethylester und weiterer Umsetzung des erhaltenen
- 15 Indazolcarbonsäurechlorids mit Aminen oder Anilinen (Methode B). Für Verbindungen bei denen R3 Wasserstoff ist, können die Indazole III auch mit den entsprechenden Isocyanaten $R_2-N=C=O$ umgesetzt werden.



20



Da bei diesen Reaktionen in der Regel Säuren freigesetzt werden, empfiehlt es sich zur Beschleunigung Basen wie Pyridin, Triethylamin, Natronlauge oder Alkalcarbonate zu zusetzen. Die Reaktionen können in weiten Temperaturbereichen durchgeführt werden. In der Regel hat es sich als vorteilhaft herausgestellt, bei 0°C bis zum

5 Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels zu arbeiten. Als Lösemittel kommen beispielsweise Methylenchlorid, THF, DMF, Toluol, Essigester, n-Heptan, Dioxan, Diethylether oder Pyridin zum Einsatz. Wenn unter wasserfreien Bedingungen gearbeitet wird, haben sich auch starke Basen wie Lithiumhydrid, Natriumhydrid oder Kalium-tert.-butylat in aprotischen Lösungsmitteln wie THF oder DMF bewährt.

10

Die als Ausgangsverbindungen III eingesetzten Indazole oder entsprechenden Aza-substituierten Derivate sind kommerziell erhältlich oder lassen sich nach Literatur bekannten Verfahren herstellen (z.B. L. Balocchi, G. Corsi Synthesis (1978), 633-648, I. Sekikawa et al. J. Het. Chem. (1973), 931-932).

15

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder II werden nach allgemein bekannten Verfahren durch Chromatographie getrennt und gereinigt.

20

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

25 Beispiele

Beispiel 1:

4-Methyl-piperidine-1-carbonsäure 1H-Indazol-3-yl ester

300 mg (2.24 mmol) 1H-Indazol-3-ol wurden in 25 ml THF gelöst und auf -20°C

30 abgekühlt. Man tropfte 1.3 ml (2.46 mmol) Phosgen in Toluol (20 proz.) zu und rührte 90 min., wobei sich das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmte. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und nochmals mit einigen ml Toluol evakuiert. Der

Rückstand wurde in 15 ml THF gelöst und 265 µl (2.2 mmol) 4-Methyl-piperidin zugetropft, 3 h bei Raumtemperatur gerührt, eingeeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute: 347 mg (60%), M+H+: 260.4.

5

Beispiel 2:**4-Methyl-piperidine-1-carbonyl chloride**

9 g (90.75 mmol) 4-Methyl-piperidin und 13.9 ml (100 mol) Triethylamin wurden in 100 ml THF gelöst und bei -30°C 54.9 ml (100 mmol) Phosgen in Toluol (20 proz.) zugegeben und 2.5 h gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmte. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand mit Methylenchlorid versetzt, abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das Rohprodukt (12.7 g) wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

15 **Beispiel 3:****4-Methyl-piperidine-1-carbonsäure 4-fluoro-1H-indazol-3-yl ester**

100 mg (0.66 mmol) 4-Fluoro-1H-indazol-3-ol und 116.8 mg (0.72 mmol) 4-Methyl-piperidine-1-carbonyl chloride (Beispiel 2) wurden in 10 ml Pyridin 4 h unter Rückfluss erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Nach Zugabe von 24 mg 4-Methyl-piperidine-1-carbonyl chloride wurde nochmals 2 h unter Rückfluss erhitzt, das Pyridin im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute: 56 mg (31%), M+H+: 278.1.

25 **Beispiel 4:****4-Methyl-piperidine-1-carbonsäure 1-methyl-1H-indazol-3-yl ester**

80.1 mg (0.31 mmol) 4-Methyl-piperidine-1-carbonsäure 1H-indazol-3-yl ester (Beispiel 1), 38.1 mg (0.34 mmol) Kallum-tert-butylat und 48.2 mg (0.34 mmol) Iodmethan wurden 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute: 7 mg (8%), M+H+: 274.1.

30

Beispiel 5:

100 mg (0.56 mmol) 6-Nitro-1H-indazol-3-ol und 135.3 mg (0.83 mmol) 4-Methyl-
piperidine-1-carbonyl chloride (Beispiel 2) wurden in 10 ml Pyridin 5 h unter Rückfluss
5 erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Pyridin wurde im Vakuum abdestilliert, der
Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase
wurde eingeeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA)
gereinigt. Ausbeute: 5 mg (3%) A: (3-Hydroxy-6-nitro-indazol-1-yl)-(4-methyl-piperidin-
1-yl)-methanone, M+H+: 305.1 und 64 mg (38%) B: 4-Methyl-piperidine-1-carbonsäure
10 6-nitro-1H-indazol-3-yl ester, M+H+: 305.1.

Beispiel 6:

4-Methyl-piperidine-1-carbonsäure 5-nitro-1H-indazol-3-yl ester
200 mg (1.12 mmol) 5-Nitro-1H-indazol-3-ol und 180.4 mg (1.67 mmol) 4-Methyl-
15 piperidine-1-carbonyl chloride (Beispiel 2) wurden in 20 ml Pyridin 5 h unter Rückfluss
erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Pyridin wurde im Vakuum abdestilliert, der
Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase
wurde eingeeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA)
gereinigt. Ausbeute: 48 mg (14%), M+H+: 304.99.

Beispiel 7:

4-Methyl-piperidine-1-carbonsäure 6-amino-1H-indazol-3-yl ester
30 mg (0.1 mmol) 4-Methyl-piperidine-1-carbonsäure 6-nitro-1H-indazol-3-yl ester
(Beispiel 5B) wurden in 15 ml Ethanol in Gegenwart von 10% Palladium/Kohle bei 2
25 bar Wasserstoffdruck 2.5 h bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wurde
abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Ausbeute: 21 mg (76%), M+H+: 275.2.

Beispiel 8:

Beispiel 1 wurde mit 2 g (14.9 mmol) 1H-indazol-3-ol wiederholt. Dabei konnten neben
30 A: 4-Methyl-piperidine-1-carbonsäure 1H-indazol-3-yl ester auch noch die Isomeren
Produkte B: (3-Hydroxy-indazol-1-yl)-(4-methyl-piperidin-1-yl)-methanone und C: 2-(4-
Methyl-piperidine-1-carbonyl)-1,2-dihydro-indazol-3-one isoliert werden.

Beispiel 9:**4-Methyl-piperidine-1-carbonsäure 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester**

a) 1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-ol: 5 g (26.94 mmol) 2-Chloro-Nicotinsäure ethyl ester
 5 und 4.76 g (80.82 mmol) Hydrazin Hydrat (85 proz.) wurden in 10 ml Ethanol 6 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt. Ausbeute: 3.5g (96%), M+H+: 135.9.

b) 300 mg (2.2 mmol) 1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-ol und 538.2 mg (3.3 mmol) 4-Methyl-piperidine-1-carbonyl chloride (Beispiel 2) wurden in 25 ml Pyridin 4 h unter
 10 Rückfluss erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Nach Zugabe von 24 mg 4-Methyl-piperidine-1-carbonyl chloride wurde nochmals 2 h unter Rückfluss erhitzt, das Pyridin im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute: 99 mg (17%), M+H+: 261.28.

15

Beispiel 10:

500 mg (2.16 mmol) 1H-Indazol-3-ylamine; compound with sulfuric acid und 419.3 mg (2.59 mmol) 4-Methyl-piperidine-1-carbonyl chloride (Beispiel 2) und 300 µl (4.32 mmol) Triethylamin wurden in 30 ml Pyridin 5 h unter Rückfluss erhitzt und über Nacht
 20 stehen gelassen. Nach Zugabe von 302 µl Triethylamin und und 390 mg 4-Methyl-piperidine-1-carbonyl chloride wurde nochmals 2.5 h erhitzt. Pyridin wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute: 55 mg (10%) A: 4-Methyl-
 25 piperidine-1-carbonsäure (1H-indazol-3-yl)-amide, M+H+: 259.1 und 36.4 mg (7%) B: (3-Amino-Indazol-1-yl)-(4-methyl-piperidin-1-yl)-methanone, M+H+: 259.1.

Beispiel 11:**4-Trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl chloride**

30

Carbonic acid ditrichloromethyl ester (840 mg, 2.83 mmol) wurden in 30 ml Methylenchlorid gelöst und im Eisbad langsam mit 2.06 ml (25.24 mmol) Pyridin

versetzt. Nach 30 min. wurden 4-Trifluoromethyl-piperidin-hydrochlorid (1.45 g, 7.85 mmol) langsam portionsweise zugegeben. Nach Entfernen des Eisbades wurde noch 90 min. nachgerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit n-Heptan nachgewaschen und das Filtrat eingeengt. Das erhaltene Produkt (1.9 g) enthält noch etwas Salz und wurde direkt weiter umgesetzt.

Beispiel 12:

4-Trifluoromethyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-hydroxy-4-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester

4-Methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3,6-diol (1 g, 6.05 mmol), 4-Trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl chloride (1.436 g, 6.6 mmol) und Triethylamin (1.68 ml, 12.11 mmol) wurden in 25 ml Pyridin 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 0.5 ml Triethylamin wurde 2 h weitergerührt, eingengt und mit Ethylacetate und Wasser versetzt. Der erhaltene Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 765 mg (37%) 4-Trifluoromethyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-hydroxy-4-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester. Die organische Phase wurde abgetrennt, eingeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute: 96 mg (5 %) 4-Trifluoromethyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-hydroxy-4-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester, M+H+: 345.13; 102 mg (3%) 4-Trifluoromethyl-piperidine-1-carboxylic acid 4-methyl-3-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carboxyloxy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl ester, M+H+: 524.20; 106 mg (3%) 4-Trifluoromethyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-hydroxy-4-methyl-1-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester, M+H+: 524.52; 54 mg (1.3%) 4-Trifluoromethyl-piperidine-1-carboxylic acid 4-methyl-3-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carboxyloxy)-1-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl ester, M+H+: 703.36.

Beispiel 13:

4-Methyl-piperazine-1-carboxylic acid 4-methyl-3-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carboxyloxy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl ester; compound with trifluoro-acetic acid

4-Trifluoromethyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-hydroxy-4-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester (300 mg, 0.87 mmol), 4-Methyl-piperazine-1-carbonyl chloride hydrochlorid (191 mg, 0.96 mmol) und Triethylamin (0.48 ml, 3.48 mmol) wurden in 10 ml Pyridin 5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 0.4 ml Triethylamin und 100 mg 4-Methyl-piperazine-1-carbonyl chloride hydrochlorid wurde 1 h weitergerührt, eingengt und mit Ethylacetat und Wasser versetzt und auf pH 8 gestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt (mehrmalige Extraktion), eingengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute: 125 mg (25 %) 4-Methyl-piperazine-1-carboxylic acid 4-methyl-3-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carboxyloxy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl ester; compound with trifluoro-acetic acid, M+H+: 471.24; 82 mg (13%) 4-Trifluoromethyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-hydroxy-4-methyl-1-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester; compound with trifluoro-acetic acid, M+H+: 471.27.

15 Beispiel14:

6-Nitro-1H-indazol-3-ol

2-Fluoro-4-nitro-benzoic acid methyl ester (5 g, 25.11 mmol) und Hydrazinhydrat (1.34 ml, 27.62 mmol) wurden in 250 ml Ethanol gelöst und 11 h unter Rückfluß erhitzt. Es wurden nochmals 0.26 ml Hydrazinhydrat zugegeben und weitere 6 h unter Rückfluß erhitzt, eingengt und mit Ethylacetat und Wasser versetzt. Der ausgefallene Rückstand wurde abgesaugt und getrocknet. Nach Reinigung über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) erhielt man 1.39 g Produkt, M+H+: 180.05.

25 Beispiel15:

6-Fluoro-1H-indazol-3-ol:

2-Amino-4-fluoro-benzoic acid (25 g, 161.2 mmol) wurden 250 ml Wasser und 39 ml konz. Salzsäure suspendiert. Bei 0°C wurden Natriumnitrit (11.2 g, 161.2 mmol) in 30 ml Wasser unterhalb 10°C zugetropft. Nach 30 min. bei Raumtemp. wurden Natriumsulfit (89 g, 400 mmol) in 250 ml Wasser zugegeben. Nach 2 h Rühren wurden 30 ml konz. Salzsäure zugegeben und über Nacht stehen gelassen. Dann wurde 9 h

unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 5.5 eingestellt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 19.8 g, (81%), M+H+: 152.94.

5

Beispiel 16:**3-Hydroxy-1H-indazole-6-carboxylic acid**

2-Amino-terephthalic acid dimethyl ester (5 g, 23.9 mmol) wurden in 40 ml Wasser und
10 6 ml konz. Salzsäure gelöst. Bei 0°C wurden Natriumnitrit (1.65 g, 23.9 mmol) in 5 ml Wasser unterhalb 10°C zutropft. Nach 30 min. bei Raumtemp. wurden Natriumsulfit (11.02 g, 87.42 mmol) in 40 ml Wasser zugegeben. Nach 1 h Röhren wurden 10 ml konz. Salzsäure zugegeben und über Nacht stehen gelassen. Dann wurde 24 h auf 80°C erhitzt, abgekühlt und mit Natronlauge auf pH 5.5 eingestellt. Der
15 Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 2.29 g, (54%), M+H+: 179.04.

Beispiel 17:**3-Hydroxy-4-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-6-carboxylic acid**

20

5-Amino-2H-pyrazol-3-ol (3.1 g, 31.6 mmol) wurden in 100 ml Methanol suspendiert. Dann wurden Natriummethylat (5.1 g, 95 mmol) und 2,4-Dioxo-pentanoic acid ethyl ester (5 g, 31.6 mmol) zugegeben und 12 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und der Rückstand mit Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt
25 und das Filtrat mit verdünnter Salzsäure auf pH 6 gestellt. Das ausgefallene Produkt (beide Niederschläge) wurde abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 4.9 g (70%), M+H+: 194.09.

Analog der beschriebenen Beispiele wurden folgende Verbindungen hergestellt:

30

Beispiel	Name	M+H+
18	3-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 1H-indazol-3-yl ester	260.2

19	(3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-hydroxy-indazol-1-yl)-methanone	294.3
20	(3-Hydroxy-indazol-1-yl)-pyrrolidin-1-yl-methanone	232.3
21	(3-Hydroxy-indazol-1-yl)-thiomorpholin-4-yl-methanone	264.4
22	(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-(3-hydroxy-indazol-1-yl)-methanone	294.5
23	3-Hydroxy-indazole-1-carboxylic acid methyl-phenyl-amide	268.3
24	3-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 1-methyl-1H-indazol-3-yl ester	274.4
25	(3-Methoxy-indazol-1-yl)-(3-methyl-piperidin-1-yl)-methanone	274.4
26	3-Hydroxy-indazole-1-carboxylic acid dibutylamide	290.16
27	Diethyl-carbamic acid 1H-indazol-3-yl ester	234.11
28	Diisopropyl-carbamic acid 1H-indazol-3-yl ester	262.13
29	Piperidine-1-carboxylic acid 1H-indazol-3-yl ester	246.10
30	(1,3-Dihydro-isoindol-2-yl)-(3-hydroxy-indazol-1-yl)-methanone	280.12
31	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-trifluoromethyl-1H-indazol-3-yl ester	328.16
32	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	278.13
33	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-chloro-1H-indazol-3-yl ester	294.06
34	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-methyl-1H-indazol-3-yl ester	274.12
35	(6-Chloro-3-hydroxy-indazol-1-yl)-(4-methyl-piperidin-1-yl)-methanone	294.12
36	(3-Hydroxy-indazol-1-yl)-(octahydro-isoindol-2-yl)-methanone	286.16
37	Octahydro-isoindole-2-carboxylic acid 1H-indazol-3-yl ester	286.17
38	3,4-Dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 1H-indazol-3-yl ester	294.13
39	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-chloro-4-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester	309.14
40	(3-Hydroxy-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)-(4-methyl-piperidin-1-yl)-methanone	261.17
41	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 4-methyl-3-(4-methyl-piperidine-1-carboxyloxy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl ester	418.24
42	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-hydroxy-4-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester	291.20

43	(6-Fluoro-3-hydroxy-indazol-1-yl)-(4-methyl-piperidin-1-yl)-methanone	278.18
44	(6-Fluoro-3-hydroxy-indazol-1-yl)-(octahydro-isoindol-2-yl)-methanone	304.20
45	(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-(6-fluoro-3-hydroxy-indazol-1-yl)-methanone	312.17
46	Octahydro-isoindole-2-carboxylic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	304.21
47	Piperidine-1-carboxylic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	264.17
48	Methyl-phenyl-carbamic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	286.17
49	3,4-Dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	312.13
50	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl ester	261.15
51	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-bromo-1H-indazol-3-yl ester	338.08
52	3-(4-Methyl-piperidine-1-carboxyloxy)-1H-indazole-6-carboxylic acid methyl ester	318.17
53	(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-carbamic acid 1H-indazol-3-yl ester	364.8
54	3,4-Dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 6-chloro-4-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester	343.16
55	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-trifluoromethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester	329.19
56	(6-Fluoro-3-methoxy-indazol-1-yl)-(4-methyl-piperidin-1-yl)-methanone	292.20
57	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 5,6-difluoro-1H-indazol-3-yl ester	296.25
58	(3,4-Dihydro-1H-phthalazin-2-yl)-(6-fluoro-3-hydroxy-indazol-1-yl)-methanone	313.15
59	(6-Chloro-3-hydroxy-4-methyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-methanone	343.12
60	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 1-benzyl-6-hydroxy-4-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester	381.27
61	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-methanesulfonyl-1H-indazol-3-yl ester	338.17
62	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester	277.15
63	(3,6-Dihydroxy-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)-(4-methyl-piperidin-1-yl)-methanone	277.15
64	(6-Chloro-3-hydroxy-4-methyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl)-(4-methyl-piperidin-1-yl)-methanone	309.13

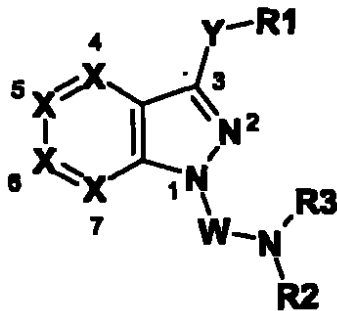
65	Succinic acid methyl ester 4-methyl-3-(4-methyl-piperidine-1-carbonyloxy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl ester	405.26
66	4-Methyl-piperazine-1-carboxylic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester, compound with trifluoro-acetic acid	279.15
67	3,4-Dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester	295.18
68	4,4-Difluoro-piperidine-1-carboxylic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	300.25
69	4,4-Difluoro-piperidine-1-carboxylic acid 4-methyl-3-(4-methyl-piperidine-1-carbonyloxy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl ester	438.31
70	6,7-Dihydro-4H-thieno[3,2-c]pyridine-5-carboxylic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	318.11
71	Piperidine-1,4-dicarboxylic acid 4-benzyl ester 1-(6-fluoro-1H-indazol-3-yl) ester	398.26
72	Thiomorpholine-4-carboxylic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	282.13
73	4-Trifluoromethyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	332.16
74	2,6-Dimethyl-morpholine-4-carboxylic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	294.18
75	4-Phenyl-piperazine-1-carboxylic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	341.21
76	Morpholine-4-carboxylic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	266.15
77	3,4-Dihydro-1H-phthalazine-2-carboxylic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester, compound with trifluoro-acetic acid	313.14
78	4,4-Difluoro-piperidine-1-carboxylic acid 6-hydroxy-4-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester	313.17
79	4,4-Difluoro-piperidine-1-carboxylic acid 6-chloro-4-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester	331.14
80	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 4,6-difluoro-1H-indazol-3-yl ester	296.17
81	Piperidine-1,4-dicarboxylic acid mono-(6-fluoro-1H-indazol-3-yl) ester	308.20
82	4-Fluoro-piperidine-1-carboxylic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	282.10
83	4-Cyclopropyl-piperazine-1-carboxylic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	305.24
84	Piperazine-1,4-dicarboxylic acid benzyl ester 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	399.13
85	4-Fluoro-piperidine-1,4-dicarboxylic acid 4-ethyl ester 1-(6-fluoro-1H-indazol-3-yl) ester	354.13
86	(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-(6-fluoro-3-hydroxy-	305.35

	indazol-1-yl)-methanone	
87	4,4-Dimethyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	292.19
88	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-fluoro-1-methyl-1H-indazol-3-yl ester	292.13
89	4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 1H-indazol-3-yl ester	351.17
90	4-Trifluoromethyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-chloro-4-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester	263.07
91	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 5-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	278.22
92	4-Trifluoromethyl-piperidine-1-carboxylic acid 4-methyl-3-(4-methyl-piperidine-1-carbonyloxy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl ester	470.18
93	4-Cyclopropylidene-piperidine-1-carboxylic acid 6-fluoro-1H-indazol-3-yl ester	302.14
94	4-Cyclopropyl-piperazine-1-carboxylic acid 6-hydroxy-4-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester	318.21
95	Piperidine-1,4-dicarboxylic acid 4-benzyl ester 1-(4-methyl-3-(4-methyl-piperidine-1-carbonyloxy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-yl) ester	536.40
96	3-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-pentafluorosulfanyl 1H-indazol-3-yl ester	386.32
97	4-Methyl-3-(4-methyl-piperidine-1-carbonyloxy)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-6-carboxylic acid	319.17
98	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 4-methyl-6-(4-methyl-piperidine-1-carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester	400.26
99	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 4-methyl-6-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl ester	351.34
100	4-Trifluoromethyl-piperidine-1-carboxylic acid 4,6-difluoro-1H-indazol-3-yl ester	350.11
101	4-Methyl-piperidine-1-carboxylic acid 6-(4-methyl-piperidine-1-carbonyl)-1H-indazol-3-yl ester	385.25
102	6-Chloro-3-hydroxy-indazole-1-carboxylic acid benzylamide	302.10
103	6-Chloro-3-hydroxy-indazole-1-carboxylic acid hexylamide	296.16

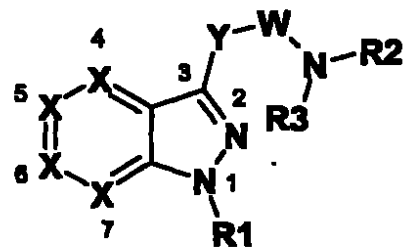
Patentansprüche

1. Indazolderivat der allgemeinen Formeln I oder II,

5



(I)



(II)

wobei bedeuten:

- 10 W $-(C=O)-$, $-(S=O)-$, $-(SO_2)-$;
- X $=C(-R)-$ oder $=N-$;
- Y $-O-$ oder $-N(R1)-$;
- 15 R Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_3) -Alkyl- $O-(C_1-C_3)$ -alkylen, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkylmercapto, Amino, (C_1-C_6) -Aminylamino, di- (C_2-C_{12}) -Alkylamino, mono- (C_1-C_6) -Alkylaminocarbonyl, di- (C_2-C_6) -Alkylaminocarbonyl, $COOR_4$, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -
- 20 Alkylsulfonyl, (C_1-C_6) -Alkylsulfinyl, Aminosulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfonyl, (C_6-C_{10}) -Aryl, (C_5-C_{12}) -Heteroaryl, $CO-NR_2R_3$, $O-CO-NR_2R_3$, $O-CO-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $CO-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $O-CO-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $CO-OH$, $O-CO-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $CO-NR_2R_3$ oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C_1-C_6) -Alkyloxy;
- 25 R1 H, (C_1-C_6) -Alkyl, Benzyl;

- R2** H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-Phenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Phenyl und Aryl ggf. durch Halogen, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₈)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₈)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₈)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₈)-Alkyloxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Nitro substituiert sein können oder Tetramethyl-tetrahydronaphthalin;
- R3** H, (C₁-C₈)-Alkyl; oder
- R2 und R3** zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;
- R4** Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, Benzyl;
- R5** (C₁-C₈)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen;
- sowie deren physiologische verträglichen Salze und tautomeren Formen, unter der Maßgabe, dass in den Verbindungen der Formel (I) mit W = CO
- a) R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden N-Atom ein monocyclisches oder bicyclisches Ringsystem bilden, falls Y = N(R1) mit R1 = H oder (C₁-C₈)-Alkyl oder
- b) YR1, R2 und R3 nicht gleichzeitig nachfolgende Bedeutungen haben können:
YR1 = OH, R2 = gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₀)-Aryl und R3 = H.

2. Indazolderivat der Formel I oder II gemäß Anspruch 1, worin
- Y für -O- steht.
- 5 3. Indazolderivat der Formel I oder II gemäß Anspruch 1 oder 2, worin
- W für -(C=O)- steht.
4. Indazolderivat der Formeln I und II, worin
- 10 NR₂R₃ für ein monocyclisches gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem steht, das in 4 Position ein Atom oder Atomglied aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S- enthält.
- 15 5. Indazolderivat der Formel I oder II gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, worin
- X in Position 4, 5 und 7 für =C(-R)- mit R = Wasserstoff steht.
- 20 6. Indazolderivat der Formel I oder II gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, worin
- W -(C=O)-;
- X =C(-R)- oder =N-;
- 25 Y -O-;
- R Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Amino, COOR₄, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfanyl, (C₈-C₁₀)-Aryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃ oder O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 30

- R1** H, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;
- R2** (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl, (C₈-C₁₀)-Aryl oder Tetramethyl-tetrahydronaphthalin;
- 5** **R3** H, (C₁-C₆)-Alkyl; oder
- R2 und R3** zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, - (C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;
- 10** **R4** Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Benzyl bedeuten;
- 15** **R5** (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen bedeuten.
- 20** **7.** Indazolderivat der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, worin
- 25** **W** -(C=O)-;
- X** =C(-R)- oder =N-;
- Y** -O-;
- 30** **R** Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkyl;
- R1** H oder (C₁-C₆)-Alkyl;

R2 (C₁-C₈)-Alkyl, Benzyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl;

R3 (C₁-C₈)-Alkyl; oder

5 R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein Atom
10 oder eine Atomgruppe aus der Reihe -CHR₅-, -NR₅-, -ersetzt sein können; und

R5 (C₁-C₈)-Alkyl, oder Cyclopropyl bedeuten.

15

8. Indazolderivat der Formel II gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, worin

W -(C=O)-;

20 X =C(-R)- oder =N-;

Y -O-;

25 R Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy, Amino, COOR₄, Trifluormethyl, (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃ oder O-CO-(C₁-C₈)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl;

30 R1 H, (C₁-C₈)-Alkyl oder Benzyl;

R2 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Tetramethyl-tetrahydronaphthallin;

R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl; oder

R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, - (C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;

R4 Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, Benzyl ; und

R5 (C₁-C₈)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen bedeuten.

9. Indazolderivat der Formel II gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 und 8, worin

NR₂R₃ für Piperidin steht, das in 4 Position das Atomglied CHR₅ enthält.

10. Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9.

11. Arzneimittel mit hemmender Wirkung an der hormonsensitiven Lipase enthaltend ein oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9.

12. Arzneimittel mit hemmender Wirkung an der hormonsensitiven Lipase enthaltend ein oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 und einen oder mehrere Wirkstoffe, die günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen oder damit assoziierte Erkrankungen haben.

13. Arzneimittel mit hemmender Wirkung an der hormonsensitiven Lipase
enthaltend ein oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem
oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 und einen oder mehrere Antidiabetika.
- 5 14. Arzneimittel mit hemmender Wirkung an der hormonsensitiven Lipase
enthaltend ein oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem
oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 und einen oder mehrere Lipidmodulatoren.
- 10 15. Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen
des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen.
- 15 16 Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen,
bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.
- 20 17. Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung und/oder Prävention von Diabetes
mellitus und der damit verbundenen Folgeerkrankungen.
- 25 18. Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung und/oder Prävention von
Dyslipidämien und deren Folgen.
- 30 19. Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung und/oder Prävention von Zuständen,
die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sind.
20. Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 9 in Kombination mit mindestens einem weiteren
Wirkstoff zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des
Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen.

21. Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin

5 Resistenz eine Rolle spielt.

22. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem

10 pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2005/000365

35

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D231/56 A61K31/416 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 24 58 965 A1 (BAYER AG; BAYER AG, 5090 LEVERKUSEN) 16 June 1976 (1976-06-16) cited in the application pages 2,18	1
X	WO 03/035005 A (UNIVERSITY OF CONNECTICUT; MAKRIYANNIS, ALEXANDROS; LIU, QIAN) 1 May 2003 (2003-05-01) cited in the application pages 2-5	1-3,5, 10,11
	-/-	

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

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 July 2005

Date of mailing of the international search report

27/07/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Zellner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2005/000365

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LAN ET AL: "Structure-Activity Relationships of Pyrazole Derivatives as Cannabinoid Receptor Antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 42, no. 4, 1999, pages 769-776, XP002145465 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-22
X	WO 03/097610 A (PHARMACIA ITALIA S.P.A; MARTINA, KATIA; BRILL, WOLFGANG) 27 November 2003 (2003-11-27) page 47; table 9	1,10
X	WO 03/068773 A (GLAXO GROUP LIMITED; WITHERINGTON, JASON) 21 August 2003 (2003-08-21) page 6; examples 4-8	1,10
P,X	WO 2004/022544 A (AVENTIS PHARMA S.A) 18 March 2004 (2004-03-18) the whole document	1,3,10
P,X	WO 2004/062662 A (AVENTIS PHARMA S.A) 29 July 2004 (2004-07-29) the whole document	1,3,10
P,A	WO 2004/046090 A (NEUROSEARCH A/S; VALGEIRSSON, JON; NIELSEN, ELSEBET, OESTERGAARD; PETE) 3 June 2004 (2004-06-03) cited in the application page 8, lines 22-34	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/000365

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ **Claims Nos.:**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 15 to 21 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

2. ☐ **Claims Nos.:**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ **Claims Nos.:**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/000365

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2458965	A1	16-06-1976	AT 343653 B AT 939775 A AU 8717075 A BE 836528 A1 CA 1059523 A1 CH 622250 A5 CS 189731 B2 DD 125484 A5 DK 567275 A ,B, ES 443429 A1 FI 753493 A FR 2293928 A1 GB 1490306 A HK 52580 A HU 173557 B IE 42208 B1 IL 48642 A JP 51082266 A KE 3078 A LU 73993 A1 NL 7514521 A NO 754024 A ,B, PL 99858 B1 SE 419645 B SE 7513990 A SU 604487 A3 US 4051252 A YU 315275 A1 ZA 7507777 A	12-06-1978 15-10-1977 09-06-1977 11-06-1976 31-07-1979 31-03-1981 30-04-1979 20-04-1977 14-06-1976 16-04-1977 14-06-1976 09-07-1976 02-11-1977 26-09-1980 28-06-1979 18-06-1980 30-12-1979 19-07-1976 03-10-1980 11-11-1976 15-06-1976 15-06-1976 31-08-1978 17-08-1981 14-06-1976 25-04-1978 27-09-1977 28-02-1982 24-11-1976
WO 03035005	A	01-05-2003	CA 2464333 A1 CN 1589269 A EP 1448557 A2 JP 2005510492 T WO 03035005 A2 US 2004236101 A1	01-05-2003 02-03-2005 25-08-2004 21-04-2005 01-05-2003 25-11-2004
WO 03097610	A	27-11-2003	AU 2003227741 A1 BR 0311291 A CA 2486101 A1 WO 03097610 A1 EP 1506176 A1	02-12-2003 29-03-2005 27-11-2003 27-11-2003 16-02-2005
WO 03068773	A	21-08-2003	AU 2003245700 A1 WO 03068773 A1	04-09-2003 21-08-2003
WO 2004022544	A	18-03-2004	FR 2844267 A1 AU 2003278249 A1 CA 2497351 A1 EP 1537087 A1 WO 2004022544 A1 US 2004110956 A1	12-03-2004 29-03-2004 18-03-2004 08-06-2005 18-03-2004 10-06-2004
WO 2004062662	A	29-07-2004	FR 2848554 A1 AU 2003278250 A1 WO 2004062662 A1 US 2004132794 A1	18-06-2004 10-08-2004 29-07-2004 08-07-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/000365

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2004046090	A	03-06-2004	AU	2003280308 A1	15-06-2004
			WO	2004046090 A2	03-06-2004

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D231/56 A61K31/416 A61P3/10

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß 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, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 24 58 965 A1 (BAYER AG; BAYER AG, 5090 LEVERKUSEN) 16. Juni 1976 (1976-06-16) In der Anmeldung erwähnt Seiten 2,18	1
X	WO 03/035005 A (UNIVERSITY OF CONNECTICUT; MAKRIYANNIS, ALEXANDROS; LIU, QIAN) 1. Mai 2003 (2003-05-01) In der Anmeldung erwähnt Seiten 2-5	1-3,5, 10,11
	-/-	



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

"I" 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 erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer 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

"S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Juli 2005

Abschließendes Datum des internationalen Recherchenberichts

27/07/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Zellner, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	LAN ET AL: "Structure-Activity Relationships of Pyrazole Derivatives as Cannabinoid Receptor Antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 42, Nr. 4, 1999, Seiten 769-776, XP002145465 ISSN: 0022-2623 das ganze Dokument	1-22
X	WO 03/097610 A (PHARMACIA ITALIA S.P.A; MARTINA, KATIA; BRILL, WOLFGANG) 27. November 2003 (2003-11-27) Seite 47; Tabelle 9	1,10
X	WO 03/068773 A (GLAXO GROUP LIMITED; WITHERINGTON, JASON) 21. August 2003 (2003-08-21) Seite 6; Beispiele 4-8	1,10
P,X	WO 2004/022544 A (AVENTIS PHARMA S.A) 18. März 2004 (2004-03-18) das ganze Dokument	1,3,10
P,X	WO 2004/062662 A (AVENTIS PHARMA S.A) 29. Juli 2004 (2004-07-29) das ganze Dokument	1,3,10
P,A	WO 2004/046090 A (NEUROSEARCH A/S; VALGEIRSSON, JON; NIELSEN, ELSEBET, OESTERGAARD; PETE) 3. Juni 2004 (2004-06-03) in der Anmeldung erwähnt Seite 8, Zeilen 22-34	1-22

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/000365

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 15-21 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP2005/000365

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2458965 A1	16-06-1976	AT 343653 B	12-06-1978
		AT 939775 A	15-10-1977
		AU 8717075 A	09-06-1977
		BE 836528 A1	11-06-1976
		CA 1059523 A1	31-07-1979
		CH 622250 A5	31-03-1981
		CS 189731 B2	30-04-1979
		DD 125484 A5	20-04-1977
		DK 567275 A ,B,	14-06-1976
		ES 443429 A1	16-04-1977
		FI 753493 A	14-06-1976
		FR 2293928 A1	09-07-1976
		GB 1490306 A	02-11-1977
		HK 52580 A	26-09-1980
		HU 173557 B	28-06-1979
		IE 42208 B1	18-06-1980
		IL 48642 A	30-12-1979
		JP 51082266 A	19-07-1976
		KE 3078 A	03-10-1980
		LU 73993 A1	11-11-1976
		NL 7514521 A	15-06-1976
		NO 754024 A ,B,	15-06-1976
		PL 99858 B1	31-08-1978
		SE 419645 B	17-08-1981
		SE 7513990 A	14-06-1976
		SU 604487 A3	25-04-1978
		US 4051252 A	27-09-1977
		YU 315275 A1	28-02-1982
		ZA 7507777 A	24-11-1976
WO 03035005 A	01-05-2003	CA 2464333 A1	01-05-2003
		CN 1589269 A	02-03-2005
		EP 1448557 A2	25-08-2004
		JP 2005510492 T	21-04-2005
		WO 03035005 A2	01-05-2003
		US 2004236101 A1	25-11-2004
WO 03097610 A	27-11-2003	AU 2003227741 A1	02-12-2003
		BR 0311291 A	29-03-2005
		CA 2486101 A1	27-11-2003
		WO 03097610 A1	27-11-2003
		EP 1506176 A1	16-02-2005
WO 03068773 A	21-08-2003	AU 2003245700 A1	04-09-2003
		WO 03068773 A1	21-08-2003
WO 2004022544 A	18-03-2004	FR 2844267 A1	12-03-2004
		AU 2003278249 A1	29-03-2004
		CA 2497351 A1	18-03-2004
		EP 1537087 A1	08-06-2005
		WO 2004022544 A1	18-03-2004
		US 2004110956 A1	10-06-2004
WO 2004062662 A	29-07-2004	FR 2848554 A1	18-06-2004
		AU 2003278250 A1	10-08-2004
		WO 2004062662 A1	29-07-2004
		US 2004132794 A1	08-07-2004

**(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 2005/073199 A1

(51)	Clasificación Internacional de Patentes⁷:	C07D 231/56
(21)	Número de Solicitud Internacional:	PCT/EP2005/000365
(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 005 172.0	2 Febrero 2004 (02.02.2004) 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 ZOLLER Gerhard ; Höhenstrasse 8, 61137 Schöneck (Alemania), PETRY Stefan ; Sendelbacher Weg 46, 65779 Kelkheim (Alemania) MÜLLER Günter ; Im Haindell 1b, 65843 Sulzbach a. Ts. (Alemania), HEUER Hubert; Am Sportfeld 74, 55270 Schwabenheim (Alemania), BARINGHAUS Karl-Helz; Weingartenstrasse 31, 55270 Schwabenheim (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.**

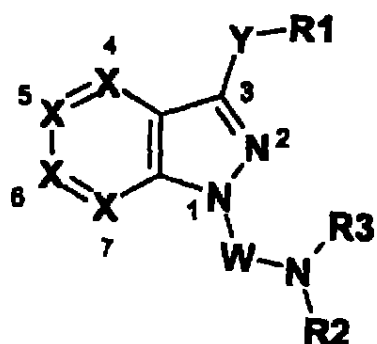
(84) **Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,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

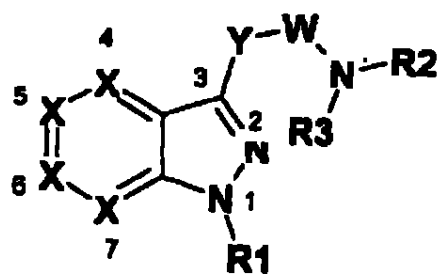
Con Reporte de Búsqueda Internacional.

(54) Título: DERIVADOS DE INDAZOL COMO INHIBIDORES DE LIPASAS SENSIBLES A HORMONAS.

(57) Resumen : La presente invención se refiere a derivados de indazol de las fórmulas generales I o II que tienen los significados indicados en la descripción, a las sales de éstos útiles desde un punto de vista farmacéutico y a la utilización de estos como medicamentos.



(I)



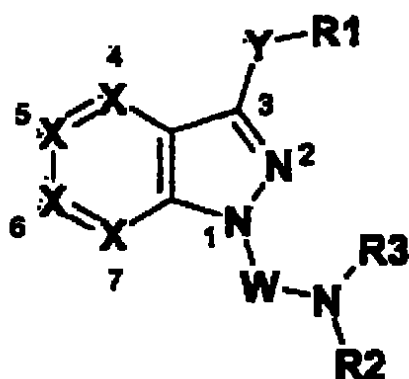
(II)

Derivados de indazol como Inhibidores de lipasas sensibles a hormonas

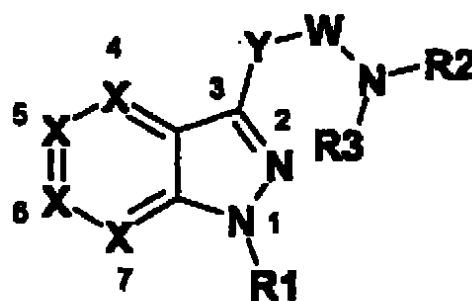
La presente invención se refiere a derivados de indazol de las fórmulas generales I o II, a las sales de éstos útiles desde un punto de vista farmacéutico y al uso de éstos como fármacos.

Derivados de indazol para estimular el receptor de cannabinoides están descritos en WO 03/035005 y derivados del ácido 3-amino-indazolcarboxílico se describen en DE 24 58965. Existen también descripciones de fenilcarbamoilindazoles en WO 2004/046090 y de 3-amino-5-fenilindazol-1-carboxamida en US 2004/0097485, habiéndose publicado estos dos documentos sólo después de haber presentado la presente solicitud prioritaria.

La invención se refiere a derivados de indazol de las fórmulas generales I o II,



(I)



(II)

en las que los significados son:

- | | | |
|----|---|---|
| 15 | W | -(C=O)-, -(S=O)-, -(SO ₂)-; |
| | X | =C(-R)- o =N-; |
| | Y | -O- o -N(R1)-; |
| 20 | R | hidrógeno, halógeno, alquilo-(C ₁ -C ₈), alquiloxi-(C ₁ -C ₃)-alquilo-(C ₁ -C ₃), hidroxí, alquil-(C ₁ -C ₈)-mercapto, amino, alquil-(C ₁ -C ₈)-amino, di-alquil-(C ₂ -C ₁₂)-amino, mono-alquil-(C ₁ -C ₈)-aminocarbonilo, di-alquil-(C ₂ -C ₈)-aminocarbonilo, COOR ₄ , clano, trifluorometilo, alquil-(C ₁ -C ₈)-sulfonilo, alquil-(C ₁ -C ₈)-sulfinilo, amino-sulfonilo, nitro, pentafluorosulfonilo, arilo-(C ₆ -C ₁₀), heteroarilo-(C ₅ -C ₁₂), CO-NR ₂ R ₃ , O-CO-NR ₂ R ₃ , O-CO-alquilen-(C ₁ -C ₈)-CO- |
| 25 | | O-alquilo-(C ₁ -C ₈), O-CO-alquilen-(C ₁ -C ₈)-CO-OH, O-CO- alqui- |

len-(C₁-C₈)-CO-, NR₂R₃ o alquiloxi-(C₁-C₈) sin sustituir o mono-
o poli-sustituido en F;

5 R1 H, alquilo-(C₁-C₈), bencilo;

 R2 H, alquilo-(C₁-C₈), alquil-(C₁-C₄)-fenilo; arilo-(C₆-C₁₀), donde el
fenilo o el arilo pueden estar sustituidos, de manera opcional,
con un halógeno, alquilo-(C₁-C₈), alquiloxi-(C₁-C₃), hidroxil, alquil-
(C₁-C₈)-mercapto, amino, alquil-(C₁-C₈)-amino, di-alquil-(C₂-C₁₂)-
amino, mono-alquil-(C₁-C₈)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₂-C₈)-
aminocarbonilo, alcoxi-(C₁-C₈)-carbonilo, ciano, trifluorometilo,
10 trifluorometiloxil, alquil-(C₁-C₈)-sulfonilo, aminosulfonilo, nitro; o
tetrametil-tetrahidronaftaleno;

 R3 H, alquilo-(C₁-C₈); o

 R2 y R3 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un
sistema de anillo de 4 a 7 miembros monocíclico saturado o par-
cialmente insaturado o un sistema de anillo de 8 a 14 miembros
bicíclico saturado o parcialmente insaturado, en los que los
miembros individuales de los sistemas de anillo pueden reem-
plazarse por uno a dos átomos o grupos atómicos de las series -
CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -
15 SO₂-, con la condición de que dos unidades de las series -O-, -
S-, -SO-, -SO₂- puedan no ser adyacentes;

 R4 hidrógeno, alquilo-(C₁-C₈), bencilo;

 R5 alquilo-(C₁-C₈), halógeno, trifluorometilo, COOR₄, ciclopropilo,
ciclopropileno;

25 y las sales de éstos toleradas fisiológicamente así como sus formas tautoméri-
cas, con la condición de que en los compuestos de la fórmula (I) con W = CO

 a) R2 y R3 formen, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un
sistema de anillo monocíclico o bicíclico si Y = N(R₁) con R₁ = H o
alquilo-(C₁-C₈) o

30 b) Y-R₁, R2 y R3 no puedan tener, de manera simultánea, los significa-
dos siguientes:
 Y-R₁ = OH, R2 = arilo-(C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido y R3 = H.

Compuestos preferidos de las fórmulas I y II son aquellos en los que
Y es -O-,
35 o aquellos en los que

W es -(C=O)-.

Compuestos preferidos de las fórmulas I y II son además aquellos en los que

NR2R3 es un sistema de anillo de 5 a 6 miembros monocíclico saturado que comprende en la posición 4 un átomo o un miembro atómico de las series -CHR5-, -CR5R5-, -(C=R5)-, -NR5-, -O-, -S-.

5

Compuestos preferidos adicionales de las fórmulas I y II son aquellos en los que

X en las posiciones 4, 5 y 7 es =C(-R)- con R = hidrógeno.

Compuestos particularmente preferidos de la fórmula I o II son aquellos en los

10 que

W es -(C=O)-;

X es =C(-R)- o =N-;

Y es -O-;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo-(C1-C8), hidroxilo, amino, COOR4, trifluorometilo, alquil-(C1-C8)-sulfonilo, nitro, pentafluorosulfanilo, arilo-(C6-C10), CO-NR2R3, O-CO-NR2R3 u O-CO-alquilen-(C1-C8)-CO-O-alquilo-(C1-C8);

15

R1 es H, alquilo-(C1-C8), bencilo;

R2 es alquilo-(C1-C8), bencilo, arilo-(C6-C10) o tetrametil-tetrahidronaftaleno;

20

R3 es H, alquilo-(C1-C8); o

R2 y R3 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un sistema de anillo de 5 a 6 miembros monocíclico saturado o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros bicíclico saturado o parcialmente insaturado en los que los miembros individuales de los sistemas de anillo pueden reemplazarse por uno a dos átomos o grupos atómicos de las series -CHR5-, -CR5R5-, -(C=R5)-, -NR5-, -O-, -S-, con la condición de que dos unidades de las series -O-, -S- puedan no ser adyacentes;

25

R4 es hidrógeno, alquilo-(C1-C8) o bencilo;

R5 es alquilo-(C1-C8), halógeno, trifluorometilo, COOR4, ciclopropilo, ciclopropileno.

Compuestos particularmente preferidos de la fórmula I son, de manera adicional, aquellos en los que

35 W es -(C=O)-;

	X	es =C(-R)- o =N-;
	Y	es -O-;
	R	es hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxil o alquilo-(C ₁ -C ₈);
	R1	es H o alquilo-(C ₁ -C ₈);
5	R2	es alquilo-(C ₁ -C ₈), bencilo o arilo-(C ₆ -C ₁₀);
	R3	es alquilo-(C ₁ -C ₈), o
	R2 y R3	pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un sistema de anillo de 5 a 6 miembros monocíclico saturado o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros bicíclico saturado o parcialmente insaturado en los que los miembros individuales de los sistemas de anillo pueden reemplazarse por un átomo o un grupo atómico de las series -CHR ₅ -, -NR ₅ -; y
10	R5	es alquilo-(C ₁ -C ₈), o ciclopropilo.
	Compuestos particularmente preferidos de la fórmula II también son aquellos	
15	en los que	
	W	es -(C=O)-;
	X	es =C(-R)- o =N-;
	Y	es -O-;
	R	es hidrógeno, halógeno, alquilo-(C ₁ -C ₈), hidroxil, amino, COOR ₄ , trifluorometilo, alquil-(C ₁ -C ₈)-sulfonilo, nitro, pentafluorosulfanilo, arilo-(C ₆ -C ₁₀), CO-NR ₂ R ₃ , O-CO-NR ₂ R ₃ o O-CO-alquilen-(C ₁ -C ₈)-CO-O-alquilo-(C ₁ -C ₈);
20	R1	es H, alquilo-(C ₁ -C ₈) o bencilo;
	R2	es alquilo-(C ₁ -C ₈), arilo-(C ₆ -C ₁₀) o tetrametil-tetrahidronaftaleno;
25	R3	es H, alquilo-(C ₁ -C ₈); o
	R2 y R3	pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un sistema de anillo de 5 a 6 miembros monocíclico saturado o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros bicíclico saturado o parcialmente insaturado en los que los miembros individuales de los sistemas de anillo pueden reemplazarse por uno o dos átomos o grupos atómicos de las series -CHR ₅ -, -CR ₅ R ₅ -, -(C=R ₅)-, -NR ₅ -, -O-, -S-, con la condición de que dos unidades de las series -O-, -S- puedan no ser adyacentes;
30	R4	es hidrógeno, alquilo-(C ₁ -C ₈), bencilo; y

R5 es alquilo-(C₁-C₈), halógeno, trifluorometilo, COOR₄, ciclopropilo, ciclopropileno.

Compuestos muy particularmente preferidos de la fórmula I son aquellos en los que

5 NR₂R₃ es piperidina que comprende el miembro atómico CHR₅ en la posición 4.

La invención se refiere a compuestos de las fórmulas I o II en forma de sus sales, racematos, mezclas racémicas y enantiómeros puros, y a sus diastereómeros y a la mezclas de éstos.

10 Los radicales alquilo en los sustituyentes R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ pueden tener cadena lineal o ramificada. Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor o cloro,

Arilo significa un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico con 6 a 10 átomos en el anillo o en los anillos que puede estar sustituido, de manera independiente, con uno a cuatro sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes - como se describe en la presente memoria.

20 Sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico son, debido a que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos iniciales o básicos, particularmente adecuadas para las aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un anión o catión aceptable desde un punto de vista farmacéutico. Sales de adición de ácido de los compuestos de la invención adecuadas aceptables desde un punto de vista farmacéutico son sales de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico y ácido sulfúrico, y de ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido lactoblónico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido p-toluensulfónico y ácido tartárico. Sales básicas adecuadas aceptables desde un punto de vista farmacéutico son sales de amonio, sales de metales alcalinos (como sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (como sales de magnesio y calcio) y sales de trometamol (2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.

35 Sales con un anión no aceptable desde un punto de vista farmacéutico son, dentro del marco de la invención, intermedios útiles para la preparación o purificación de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico y/o para utilizarse en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo, en aplicaciones in vitro.

La expresión "derivado funcional desde un punto de vista fisiológico" que se utiliza en la presente memoria, se refiere a cualquier derivado de un compuesto de la fórmula I o II de la invención que se tolera desde un punto de vista fisiológico, por ejemplo un éster, que cuando se administra a un mamífero, como por ejemplo a un ser humano, es capaz de formar (de manera directa o indirecta) un compuesto de la fórmula I o II o un metabolito activo de éstos.

Derivados funcionales desde un punto de vista fisiológico incluyen profármacos de los compuestos de la invención como, por ejemplo, los descritos en H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Estos profármacos pueden metabolizarse in vivo para dar lugar a un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser activos o no en sí mismos.

Los compuestos de la invención también pueden existir en varias formas polimorfas, por ejemplo, como formas polimorfas amorfas o cristalinas. Todas las formas polimorfas de los compuestos de la invención se engloban en el marco de la invención y son un aspecto adicional de la invención.

Todas las referencias a "compuesto(s) de fórmula I o II" de aquí en adelante en la presente memoria se refieren a compuesto(s) de la fórmula I o II como se ha descrito más arriba, y a sus sales, solvatos y derivados funcionales desde un punto de vista fisiológico como se describe en la presente memoria.

20

Uso

Los compuestos de la invención de las fórmulas generales I o II tienen un efecto inhibitorio sorprendente sobre la lipasa sensible a hormonas, HSL, una enzima alostérica en adipocitos que se inhibe por insulina y que es responsable de la degradación de grasas en las células adiposas y, por lo tanto, de transferir los constituyentes de las grasas al torrente sanguíneo. Por lo tanto, la inhibición de esta enzima es equivalente a un efecto semejante al de la insulina de los compuestos de la invención, que da lugar finalmente a una reducción de ácidos grasos libres en la sangre y de glucosa sanguínea. Por lo tanto, pueden utilizarse en alteraciones metabólicas como, por ejemplo, en la diabetes mellitus no dependiente de insulina, en el síndrome diabético y en daño directo del páncreas.

30

Compuestos de este tipo son particularmente adecuados para el tratamiento y/o prevención de

1. - trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y trastornos de utilización de la glucosa

- trastornos en los que está implicada resistencia a la insulina

2. Diabetes mellitus, especialmente diabetes tipo 2, que incluye la prevención de las secuelas asociadas a ésta.

Aspectos particulares a este respecto son

- hiperglucemia,

- mejoría en la resistencia a la insulina,

- mejoría en la tolerancia a la glucosa,

10 - protección de las células β pancreáticas

- prevención de los trastornos macro y microvasculares

3. Dislipidemias y sus secuelas como, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedades coronarias, trastornos cerebrovasculares, etc., especialmente aquellos (pero no restringidos a éstos) que se caracterizan por uno o más de los factores siguientes:

15 - concentraciones plasmáticas de triglicéridos altas, concentraciones plasmáticas postprandiales de triglicéridos altas,

- concentración de colesterol HDL baja

- concentraciones de lipoproteína ApoA bajas

- concentraciones de colesterol LDL altas

20 - partículas de colesterol LDL pequeñas densas

- concentraciones de lipoproteína ApoB altas

4. Otros estados diferentes que pueden estar asociados con el síndrome metabólico, como:

- obesidad (peso excesivo), que incluye obesidad central

25 - trombosis, estados de hipercoagulación y protrombóticos (arteriales y venosos)

- presión sanguínea alta

- fallo cardíaco como, por ejemplo (pero no restringido a), el que sigue a infarto de miocardio, trastorno cardíaco con hipertensión o cardiomiopatía

30 5. Otros trastornos o estados en los que pueden estar implicadas, por ejemplo, reacciones inflamatorias o diferenciación celular son:

- aterosclerosis como, por ejemplo (pero no restringidos a), esclerosis coronaria que incluye angina de pecho o infarto de miocardio, apoplejía

- restenosis vascular o reoclusión

- trastornos inflamatorios crónicos del intestino como, por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
- pancreatitis
- otros estados inflamatorios
- 5 - retinopatía
- tumores de células adiposas
- carcinomas lipomatosos como, por ejemplo, liposarcomas
- tumores sólidos y neoplasmas como, por ejemplo (pero no restringido a), carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, del tracto biliar y del páncreas, tumores endocrinos, carcinomas de los pulmones, de los riñones y del tracto urinario, del tracto genital, carcinomas de próstata etc
- 10 - trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos y linfomas
- angiogénesis
- trastornos neurodegenerativos
- 15 - enfermedad de Alzheimer
- esclerosis múltiple
- enfermedad de Parkinson
- dermatosis eritemato-escamosas como, por ejemplo, psoriasis
- acné vulgar
- 20 - otros trastornos de la piel y condiciones dermatológicas que están moduladas por PPAR
- eczemas y neurodermatitis
- dermatitis como, por ejemplo, dermatitis seborreica o fotodermatitis
- queratitis y queratosis como, por ejemplo, queratosis seborreica, queratosis senil, queratosis actínica, queratosis inducida por la luz o queratosis foli-
cular
- 25 - queloides y profilaxis de queloides
- verrugas que incluyen condilomata o condilomata acuminata
- infecciones del virus del papiloma humano (HPV) como, por ejemplo, papilomata venérea, verrugas víricas como, por ejemplo, molluscum contagiosum, leucoplaquia
- 30 - dermatosis papular como, por ejemplo, liquen plano
- cáncer de piel como, por ejemplo, carcinomas de células basales, melanomas o linfomas cutáneos de células T

- tumores epidérmicos benignos localizados como, por ejemplo, queratoderma, naevi epidérmico
- sabañones
- presión sanguínea alta
- 5 - síndrome X
- síndrome del ovario poliquístico (PCOS)
- asma
- osteoartritis
- lupus eritematoso (LE) o trastornos inflamatorios reumáticos como, por
- 10 ejemplo, artritis reumatoide
- vasculitis
- caquexia
- gota
- síndrome de isquemia/reperfusión
- 15 - síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS)
- lipodistrofia y estados lipodistróficos, también para tratar efectos adversos de los medicamentos (por ejemplo, después de medicamentos para tratar VIH o tumores)

20 **Formulaciones**

La cantidad necesaria de un compuesto de la invención para lograr el efecto biológico deseado depende de varios factores, por ejemplo, del compuesto específico elegido, de la utilización que se pretende, de la vía de administración y de la condición

25 clínica del paciente. La dosis diaria está 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 puede administrarse, de manera adecuada, como una infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las disoluciones de infusión

30 adecuadas para estos propósitos pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis individuales pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. Por lo tanto, ampollas para las inyecciones pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de dosis únicas que pueden administrarse oralmente como, por ejemplo, comprimidos o cápsu-

35 las, pueden contener, por ejemplo, de 0,05 a 1.000 mg, típicamente de 0,5 a 600 mg.

En el caso de la terapia de las condiciones mencionadas anteriormente, los compuestos de fórmula I o II pueden utilizarse como el compuesto en sí mismo, pero preferiblemente están en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable en el sentido de que sea compatible con los demás ingredientes de la composición y de que no sea perjudicial para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido o ambos y, preferiblemente, está formulado con el compuesto como una dosis única, por ejemplo, como un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del ingrediente activo. También pueden estar presentes otras sustancias activas desde un punto de vista farmacéutico, que incluyen otros compuestos de la invención. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden producirse mediante uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que consisten esencialmente en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes aceptables desde un punto de vista farmacológico.

Composiciones farmacéuticas de la invención son aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica, peroral por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque la vía de administración más adecuada depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad de la condición que se va a tratar y de la naturaleza del compuesto de fórmula I o II utilizado en cada caso. Las formulaciones recubiertas y las formulaciones recubiertas de liberación lenta también se encuentran en el marco de la invención. Se da preferencia a las formulaciones resistentes a ácidos y a los jugos gástricos. Los recubrimientos adecuados resistentes a los jugos gástricos comprenden acetato ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos del ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Compuestos farmacéuticos adecuados para administración oral pueden estar en la forma de unidades individuales como, por ejemplo, cápsulas, comprimidos que se chupan o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula I o II; como polvos o gránulos; como disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Como se ha mencionado anteriormente, estas composiciones pueden prepararse mediante cualquier método farmacéutico adecuado que incluye una etapa en la que el ingrediente activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales) se ponen en contacto. Generalmente, las composiciones se producen mediante una mezcla uniforme y homogénea del ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido dividido finamente, después de lo cual el producto se moldea si resul-

ta necesario. Así, por ejemplo, se puede producir un comprimido mediante la compresión o el moldeo de un polvo o de gránulos del compuesto, cuando resulte apropiado, con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos prensados pueden producirse mediante el prensado del compuesto en fluencia suave, por ejemplo, a partir de un polvo o de gránulos, cuando resulte apropiado mezclados con un ligante, diluyente

5 polvo o de gránulos, cuando resulte apropiado mezclados con un ligante, diluyente inerte y/o uno o más agentes tensoactivos/dispersantes en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados pueden producirse mediante el moldeo del compuesto, que está en forma de polvo y se humedece con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

10 Composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración peroral (sublingual) comprenden comprimidos que se chupan que contienen un compuesto de fórmula I o II con un saporífero, normalmente sacarosa y goma arábiga o de tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábiga.

15 Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden, preferiblemente, preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula I o II, que son preferiblemente isotónicas con la sangre del receptor. Estas preparaciones se administran, preferiblemente, por vía intravenosa, aunque también pueden administrarse mediante inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica.

20 Preferiblemente, estas preparaciones pueden producirse mediante la mezcla del compuesto con agua y esterilizando la disolución resultante y haciéndola isotónica con la sangre. Generalmente, las composiciones inyectables de la invención contienen de 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

25 Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal están, preferiblemente, en la forma de supositorios de dosis única. Éstos pueden producirse mediante la mezcla de un compuesto de la fórmula I o II con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, mantequilla de cacao, y mediante el moldeo de la mezcla resultante.

30 Composiciones farmacéuticas adecuadas para utilización tópica en la piel están, preferiblemente, en la forma de pomada, crema, loción, pasta, pulverizador, aerosol o aceite. Vehículos que pueden utilizarse son vaselina, lanolina, glicoles de polietileno, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. Generalmente, el ingrediente activo está presente en una concentración de desde 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo, desde 0,5 a 2%.

También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para utilizaciones transdérmicas pueden estar en la forma de parches individuales que son adecuados para un contacto cercano con la epidermis del paciente durante un periodo de tiempo largo. Dichos parches contienen, de manera adecuada, el ingrediente activo en una disolución acuosa que está tamponada cuando resulte apropiado, disueltos y/o dispersos en un adhesivo o dispersos en un polímero. Una concentración adecuada del ingrediente activo es aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente, aproximadamente 3% a 15%. Una posibilidad particular es que el ingrediente activo se libere mediante electrotransporte o iontoforesis como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986).

Los compuestos de las fórmulas I y II se caracterizan por tener efectos favorables en los trastornos metabólicos. Influyen de manera beneficiosa en el metabolismo de los lípidos y de los azúcares, en particular, disminuyen el nivel de triglicéridos y resultan adecuados para la prevención y tratamiento de la diabetes tipo II y de la arteriosclerosis y de las secuelas diversas de éstas.

Combinaciones con otros medicamentos

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con una o más sustancias adicionales activas desde un punto de vista farmacológico que tienen, por ejemplo, efectos favorables en alteraciones o trastornos metabólicos que están asociados frecuentemente con ellas. Los ejemplos de estos medicamentos son

1. medicamentos que disminuyen la glucosa sanguínea, antidiabéticos,
2. ingredientes activos para el tratamiento de dislipidemias,
3. medicamentos antiateroscleróticos,
4. agentes antiobesidad,
5. ingredientes activos antiinflamatorios
6. ingredientes activos para el tratamiento de los tumores malignos
7. ingredientes activos antitrombóticos
8. ingredientes activos para el tratamiento de la presión sanguínea alta
9. ingredientes activos para el tratamiento de fallo cardíaco e
10. ingredientes activos para el tratamiento y/o prevención de las complicaciones producidas por la diabetes o asociadas con la diabetes.

Pueden combinarse con los compuestos de la invención de la fórmula I o II, en particular, para conseguir una mejoría sinérgica el efecto. La administración de la combinación del ingrediente activo puede tener lugar mediante administración separada al paciente de los ingredientes activos o en la forma de productos combinados en los que están presentes una pluralidad de ingredientes activos en una preparación farmacéutica.

Ejemplos que pueden mencionarse son:

Antidiabéticos

Antidiabéticos adecuados están descritos, por ejemplo, en la Lista Rote 2001, Capítulo 12 o en el Diccionario USP de USAN e International Drug Names, Farmacopea de EE.UU., Rockville 2001. Antidiabéticos incluyen todas las insulinas y los derivados de la insulina como, por ejemplo, Lantus® (véase www.lantus.com) o Apidra, y otras insulinas de acción rápida (véase US 6.221.633), moduladores del receptor GLP-1 como se describe en WO 01/04146 o también, por ejemplo, los que se describen en WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S.

Los ingredientes activos orales que son hipoglucemiantes eficaces incluyen, preferiblemente, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinedionas, tiazolidinedionas, inhibidores de la glucosidasa, antagonistas del glucagón, agonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-IV, compuestos que abren los canales de potasio, por ejemplo, los descritos en WO 97/26265 y WO 99/03881, sensibilizadores de la insulina, inhibidores de las enzimas hepáticas que están implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o de la glucogenólisis, moduladores de la captación de la glucosa, compuestos que alteran el metabolismo lipídico y que dan lugar a un cambio en la composición lipídica de la sangre, compuestos que reducen la ingesta de alimentos, moduladores 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 o II se administran en combinación con insulina.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con sustancias que influyen en la producción hepática de glucosa como, por ejemplo, inhibidores de la glucógeno fosforilasa (véanse: WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188).

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

En una realización, los compuestos de la fórmula I o II 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, glibenciamida, glipicida, glimepirida o repaglinida.

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

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

10 En una realización, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con una tiazolidinediona como, por ejemplo, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos en WO 97/41097 de la Research Foundation del Dr. Reddy, en particular 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi]-fenil]etil]-2,4-tiazolidindiona.

15 En una realización, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con un inhibidor de DPPIV como se describe, por ejemplo, en WO 98/19998, WO 99/61431, WO 99/67278, WO 99/67279, WO 01/72290, WO 02/38541, WO 03/040174, en particular, P 93/01 (cloruro de 1-ciclopentil-3-metil-1-oxo-2-pentanamonio), P-31/98, LAF237 (1-[2-[3-hidroxiadamant-1-ilamino)acetil]pirrolidina-2-(S)-carbonitrilo), TS021 (monobencenosulfonato de (2S, 4S)-4-fluoro-1-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]-acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo).

20

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con un agonista de PPAR γ como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona.

25 En una realización, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con compuestos que tienen un efecto inhibitorio sobre SGLT-1 y/o 2, como se describe directa o indirectamente, por ejemplo, en PCT/EP03/06841, PCT/EP03/13454 y PCT/EP03/13455.

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

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

35

Moduladores de lípidos

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

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de los ácidos biliares (véanse, por ejemplo, US 6.245.744, US 6.221.897, US 6.277.831, EP 0683 773, EP 0683 774).

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

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol como se describe, por ejemplo, en WO 0250027, o ezetimiba, tiquesida, pamaquesida.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con un inductor de los receptores de LDL (véase, por ejemplo, US 6.342.512).

En una realización, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con agentes conferidores de voluminosidad, preferiblemente agentes conferidores de voluminosidad insolubles (véase, por ejemplo, algarrobo/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 algarrobo de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Main)). La combinación con Caromax® es posible en una preparación o mediante la administración separada de los compuestos de la fórmula I y de Caromax®. A este respecto, Caromax® también puede administrarse en la forma de productos alimenticios como, por ejemplo, en productos panificables o en barras de muesli.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con un agonista de PPARalfa.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con un agonista mixto PPAR alfa/gama como, por ejemplo, AZ 242 (Tesaglitazar, ácido (S)-3-(4-[2-(4-metanosulfoniloxifenil)etoxi]-fenil)-2-

etoxipropiónico), BMS 298585 (N-[(4-metoxifenoxi)carbonil]-N-[4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi]fenil]metil]glicina) o como se describe en WO 99/62872, WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO 96/38428, WO 01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 o WO 00/64876.

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

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con ácido nicotínico o niacina.

10 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con un inhibidor de CETP, por ejemplo, CP-529.414 (torcetrapib).

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con un inhibidor de ACAT.

15 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con un inhibidor de MTP como, por ejemplo, implitapida.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con un antioxidante.

20 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con un inhibidor de la lipoproteína lipasa.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con un inhibidor de la ATP citrato liasa.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con un inhibidor de la escualeno sintetasa.

25 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína (a).

Agentes antiobesidad

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

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

En otra realización, el ingrediente activo adicional es sibutramina.

En una realización adicional, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), con antagonistas de NPY, por ejemplo, hidrocloreuro de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]-ciclohexilmetil}amida del ácido naftalen-1-sulfónico (CGP 71683A)), con agonistas de MC4 (por ejemplo, [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazol[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), con antagonistas de orexina (por ejemplo, hidrocloreuro de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A)), con agonistas de H3 (sal del ácido 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona oxálico (WO 00/63208)); con agonistas de TNF, con antagonistas de CRF (por ejemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafuoren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585)), con antagonistas de CRF BP (por ejemplo, urocortina), con agonistas de urocortina, con agonistas $\beta 3$ (por ejemplo, hidrocloreuro de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-Indol-6-iloxi)etilamino]-etanol (WO 01/83451)), con agonistas de MSH (hormona estimulante de los melanocitos), con agonistas de CCK-A (por ejemplo, ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexil-etil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il} acético sal del ácido trifluoroacético (WO 99/15525)), con inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo, dexfecluramina), con compuestos serotoninérgicos y noreadrenérgicos mixtos (por ejemplo, WO 00/71549), con agonistas de 5HT por ejemplo, sal del ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperacina oxálico (WO 01/09111), con agonistas de bombesina, con antagonistas de galanina, con hormona de crecimiento (por ejemplo, hormona de crecimiento humana), con compuestos que liberan hormona de crecimiento (éster de t-butilo del ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetil-carbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (WO 01/85695)), con agonistas de TRH (véase, por ejemplo, EP 0 462 884), con moduladores 2 ó 3 desacopladores de proteínas, con agonistas de leptina (véanse, 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), con agonistas de DA (bromocriptina, Doprexina), con inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo, WO 00/40569), con moduladores de PPAR (por ejemplo, WO 00/78312), con moduladores de RXR o con agonistas de TR- β .

En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es leptina.

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

En una realización, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con medicamentos que tienen efectos en la circulación coronaria y en el sistema vascular como, por ejemplo, inhibidores de ACE (por ejemplo, ramipril), con medicamentos que actúan en el sistema angiotensina-renina, con antagonistas de calcio, con bloqueantes beta etc.

En una realización, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con medicamentos que tienen un efecto antiinflamatorio.

En una realización, los compuestos de la fórmula I o II se administran en combinación con medicamentos que se utilizan en la terapia del cáncer y en la prevención del cáncer.

Debe apreciarse que cada combinación adecuada de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos mencionados anteriormente y, de manera opcional, con una o más de otras sustancias activas desde un punto de vista farmacológico, se considera que se encuentra en la protección conferida por la presente invención.

La actividad de los compuestos de la invención de las fórmulas I o II se ensayó en el sistema de ensayo enzimático siguiente:

20

Preparación del sustrato:

Preparación del sustrato NAG (NBD monoacil glicérido):

Se disolvieron 6 mg de fosfatidilcolina y 6 mg de fosfatidilinositol en 1 ml de cloroformo, cada uno. Se disolvieron 10 mg de NAG en 1 ml de cloroformo. Se pipetearon conjuntamente dos partes de la disolución de fosfatidilinositol (por ejemplo, 83,5 μ l) y una parte de la disolución de fosfatidilcolina (por ejemplo, 41,5 μ l) y 100 μ l de la disolución de NAG en recipientes de centelleo de plástico (concentración final en el ensayo: 0,0375 mg de fosfolípido/ml; 0,05 mg/NAG/ml). El cloroformo (volumen total 225 μ l) se eliminó completamente pasando sobre él una corriente de N₂. El sustrato seco puede almacenarse a 4°C hasta durante 3 días. Para preparar las vesículas/micelas de fosfolípido con NAG intercalado (en el día del ensayo), se disolvió el sustrato seco en 20 ml del tampón de ensayo (25 mM Tris/HCl, pH 7,4; 150 mM NaCl) y con dos tratamientos de ultrasonidos con una sonda ultrasónica (Branson Sonifier Tipo II, micropunta estándar): 1^{er} tratamiento ajuste 2, 2 x 1 min, entremedias 1 min en hielo ca-

35

da tiempo; 2º tratamiento ajuste 4, 2 x 1 min, entremedias 1 min en hielo cada tiempo. Durante este procedimiento, el color de la disolución del sustrato cambia de amarillo (máximo de extinción 481 nm) a rojo (máximo de extinción 550 nm) permitiendo la intercalación de NAG entre las moléculas de fosfolípido en las vesículas/micelas. Antes
5 de utilizarse como sustrato (en las 2 h siguientes), la disolución se incubó en hielo durante 15 min.

Ensayo de NAG indirecto:

10 El ensayo se llevó a cabo en recipientes Eppendorf de 1,5 ml o en placas de 96 pocillos a 30°C durante 60 min. Con el fin de encontrar inhibidores de HSL, se introdujeron 10 µl de la sustancia a ensayar en el tampón del ensayo (25 mM Tris/HCl, pH 7,4; 150 mM NaCl) en presencia de 16,6% DMSO. Se añadieron 180 µl de la disolu-
15 ción del sustrato (20 µg/ml fosfatidilcolina, 10 µg/ml fosfatidilinositol, 50 µg/ml NAG en el tampón del ensayo). Después de una preincubación a 30°C durante 15 min se pipetearon 20 µl de la disolución de la enzima en el tampón del ensayo (diluida 1 a 4 veces), y se midió inmediatamente la extinción a 480 nm en una cubeta de fotómetro (cubeta de 0,5 ml) o en un lector de microplacas. Después de incubación a 30°C durante
20 60 min, se midió de nuevo la extinción. El incremento en la extinción a 480 nm es una medida de la actividad enzimática. Bajo condiciones estándar, 20 µg de HSL purificado parcialmente dan lugar a un cambio de 0,4 = 4.000 unidades arb. en la extinción.

Ensayo de NAG directo:

25 Como una alternativa a la medida del cambio en la extinción de la disolución del sustrato, se investigaron los productos de la reacción de HSL mediante separación de fases/cromatografía en capa fina. Para este propósito, se añadieron 1,3 ml de metanol/cloroformo/heptano (10:9:7) y después 0,4 ml de NaOH 0,1 M a la mezcla de incubación (volumen total 200 µl, véase el ensayo de NAG indirecto) en recipientes
30 Eppendorf de 2 ml. Después de mezclar vigorosamente (10 s), se inició la separación de fases mediante centrifugación (800 x g, 20 min, temperatura ambiente). Se tomaron volúmenes equivalentes (por ejemplo, 0,4 ml) de la fase superior acuosa, y se determinó la extinción a 481 nm en un fotómetro. En el caso de la cromatografía en capa fina, la fase acuosa se secó (SpeedVac) y se disolvió en 50 µl de tetrahidrofurano. Se
35 cargaron muestras de 5 µl en placas de gel de sílice Si-60 (Merck). La cromatografía

se llevó a cabo con 78 ml de dietiléter/22 ml de éter de petróleo/1 ml de ácido acético glacial como fase móvil. La cantidad de NBD-ácido graso fluorescente liberado se determinó mediante Phosphorimaging (Molecular Dynamics, Storm 840 e ImageQuant Software) a una longitud de onda de excitación de 460 nm y a una longitud de onda de emisión de 540-560 nm.

Preparación de la enzima:

Preparación de HSL parcialmente purificada:

Se obtienen células adiposas de rata a partir de tejido adiposo epididimal de ratas macho sin tratar (Wistar, 220-250 g) mediante tratamiento con colagenasa de acuerdo con métodos publicados (por ejemplo, S. Nilsson et al., Anal. Biochem. 158, 1986, 399-407; G. Fredrikson et al., J. Biol. Chem. 256, 1981, 6311-6320; H. Tomquist et al., J. Biol. Chem. 251, 1976, 813-819). Las células adiposas de 10 ratas se lavan tres veces mediante flotación con 50 ml de tampón de homogeneización (25 ml Tris/HCl, pH 7,4, 0,25 M sacarosa, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 10 µg/ml leupeptina, 10 µg/ml antipaina, 20 µg/ml pepstatina) cada vez y finalmente se resuspenden en 10 ml de tampón de homogeneización. Las células adiposas se homogeneizan en un homogeneizador de Teflon y vidrio (Braun-Melsungen) mediante 10 golpes a 1.500 rpm a 15°C. El homogenado se centrifuga (tubos SM24 Sorvall, 5.000 rpm, 10 min, 4°C). El subnadante entre la capa de grasa en la parte superior y el sedimento se recoge y se repite la centrifugación. El subnadante resultante se centrifuga de nuevo (tubos SM24 Sorvall, 20.000 rpm, 45 min, 4°C). El subnadante se recoge y se añade 1 g de Sefarosa-heparina (Pharmacia-Biotech, CL-6B, lavada 5x con 25 mM Tris/HCl, pH 7,4, 150 mM NaCl). Después de incubar a 4°C durante 60 min (con agitación a intervalos de 15 min), se centrifuga la mezcla (tubos SM24 Sorvall, 3.000 rpm, 10 min, 4°C). El sobrenadante se ajusta a pH 5,2 mediante la adición de ácido acético glacial y se incuba a 4°C durante 30 min. Los precipitados se recogen mediante centrifugación (Sorvall SS34, 12.000 rpm, 10 min, 4°C) y se resuspenden en 2,5 ml de 20 mM Tris/HCl, pH 7,0, 1 mM EDTA, 65 mM NaCl, 13% sacarosa, 1 mM DTT, 10 µg/ml leupeptina/pepstatina/antipaina. La suspensión se dializa frente a 25 mM Tris/HCl, pH 7,4, 50% glicerol, 1 mM DTT, 10 µg/ml leupeptina, pepstatina, antipaina a 4°C durante toda la noche y después se carga en una columna de hidroxipatito (0,1 g por 1 ml de suspensión, equilibrada con 10 mM fosfato potásico, pH 7,0, 30% glicerol, 1 mM DTT). La columna se lava con cuatro volúmenes de tampón de equilibrado a una velocidad de

flujo de 20 a 30 ml/h. La HSL se eluye con un volumen de tampón de equilibrio que contenía 0,5 M fosfato potásico y después se dializa (véase más arriba) y se concentra 5 a 10 veces mediante ultrafiltración (Filtro Amicon Diaflo PM 10) a 4°C. La HSL parcialmente purificada puede almacenarse a -70°C durante 4 a 6 semanas.

5

Ensayo:

Con el fin de preparar el sustrato, se mezclan 25-50 μ Cl de [3H]trioleoilglicerol (en tolueno), 6,8 μ moles de trioleoilglicerol sin marcar y 0,6 mg de fosfolípidos (fosfatidilcolina/fosfatidilinositol 3:1 p/v), se secan con N₂ y después se resuspenden en 2 ml de KPi 0,1 M (pH 7,0) mediante tratamiento con ultrasonidos (Branson 250, micropunta, ajuste 1-2, 2 x 1 min con un intervalo de 1 min). Después de añadir 1 ml de KPi y de un nuevo tratamiento con ultrasonidos (4 x 30 seg en hielo con intervalos de 30 s), se añade 1 ml de BSA al 20% (en KPi) (concentración final de trioleoilglicerol 1,7 mM).

15 Para esta reacción, se pipetea 100 μ l de la disolución del sustrato en 100 μ l de la disolución de HSL (HSL preparada como se ha descrito más arriba, diluida en 20 mM KPi, pH 7,0, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, BSA al 0,02%, 20 μ g/ml pepstatina, 10 μ g/ml leupeptina) y se incuba a 37°C durante 30 min. Después de la adición de 3,25 ml de metanol/cloroformo/heptano (10:9:7) y de 1,05 ml de K₂CO₃ 0,1 M, ácido bórico 0,1 M

20 (pH 10,5) se mezcla conienzudamente y se centrifuga (800 x g, 20 min). Después de la separación de las fases, se recoge un equivalente de la fase superior (1 ml) y se determina la radiactividad mediante determinación de centelleo líquido.

Evaluación:

25

Normalmente, las sustancias se ensayan en cuatro mezclas independientes. La inhibición de la actividad enzimática de HSL por una sustancia de ensayo se determina mediante la comparación con una reacción control sin inhibición. La CI₅₀ se calcula a partir de una representación de la inhibición con los min. 10 concentraciones de la sustancia a ensayar. Para analizar los datos se utiliza el paquete informático GRAPHIT, Elsevier-BIOSOFT.

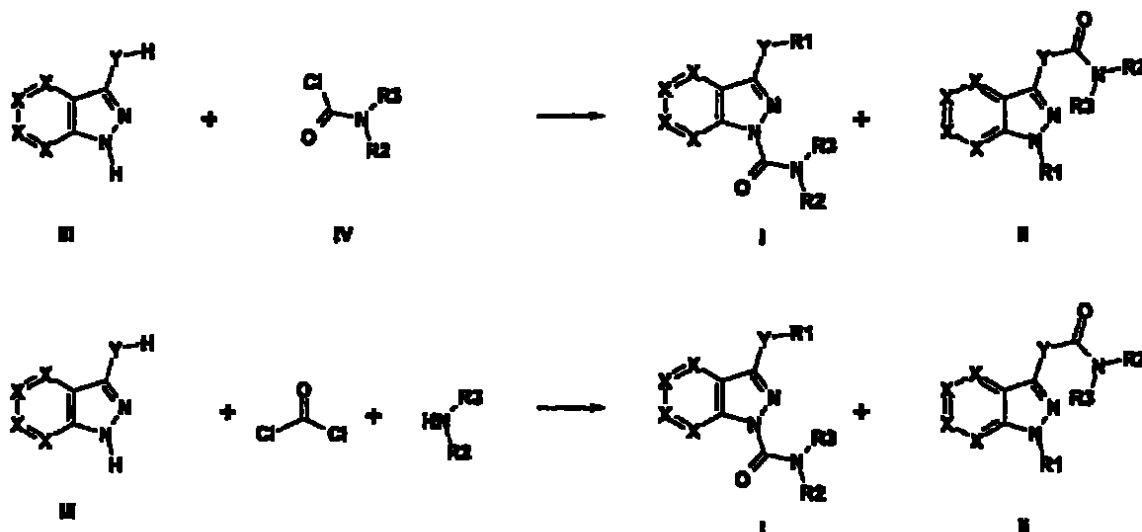
30

Los compuestos de los Ejemplos 1 a 103 muestran inhibiciones en el intervalo de CI₅₀ de 1 nM-1 μ M en este ensayo.

Los compuestos de la invención de las fórmulas generales I o II se preparan mediante métodos conocidos por sí mismos, por ejemplo mediante la acilación de In-

35

dazoles III sustituidos o no sustituidos con cloruros de carbamilo (método A), o en dos etapas mediante la reacción de indazoles III con fosfógeno o equivalentes como clorocarbonato de triclorometilo o carbonato de ditriclorometilo y reacción adicional del cloruro de indazolcarbonilo resultante con aminas o anilinas (método B). En el caso de los compuestos en los que R3 es hidrógeno, los indazoles III también pueden hacerse reaccionar con los isocianatos apropiados R2-N=C=O.



Como en estas reacciones normalmente se liberan ácidos, es recomendable añadir bases como piridina, trietilamina, disolución de hidróxido sódico o carbonatos de metales alcalinos para acelerarlas. Las reacciones pueden llevarse a cabo en unos intervalos de temperatura amplios. Se ha comprobado que normalmente es ventajoso operar a 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado. Ejemplos de disolventes empleados son cloruro de metileno, THF, DMF, tolueno, acetato de etilo, n-heptano, dioxano, dietil-éter o piridina. Si se utilizan condiciones anhidras, se ha demostrado que también son adecuadas bases fuertes como hidruro de litio, hidruro sódico o t-butoxido de potasio en disolventes apróticos como THF o DMF.

Los indazoles empleados como compuestos de partida III, o los derivados aza-sustituidos correspondientes, se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante procesos conocidos de la bibliografía (por ejemplo, L. Baiocchi, G. Corsi *Sintesis* (1978), 633-648, I. Sekikawa et al., *J. Het. Chem.* (1973), 931-932).

Los compuestos de las fórmulas generales I y II se separan y se purifican mediante métodos cromatográficos conocidos por sí mismos.

Los ejemplos que se detallan más abajo sirven para ilustrar la invención, sin embargo, no la restringen.

Ejemplos

Ejemplo 1:

1H-Indazol-3-il 4-metilpiperidina-1-carboxilato

- 5 Se disolvieron 300 mg (2,24 mmol) de 1H-Indazol-3-ol en 25 ml de THF y se enfriaron hasta -20°C : se añadieron 1,3 ml (2,46 mmol) de fosfógeno en tolueno (20 por ciento) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 90 min, durante los cuales se templó hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se lavó una vez más con unos pocos ml de tolueno. El residuo se disolvió
- 10 en 15 ml de THF, se añadieron 265 μl (2,2 mmol) de 4-metilpiperidina gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativo (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Rendimiento: 347 mg (60%), M+H+: 260,4.

15 Ejemplo 2:

Cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo

- Se disolvieron 9 g (90,75 mmol) de 4-metilpiperidina y 13,9 ml (100 mol) de trietilamina en 100 ml de THF, a -30°C , se añadieron 54,9 ml (100 mmol) de fosfógeno en tolueno (20 por ciento), y la mezcla se agitó durante 2,5 h, durante las cuales se templó hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, el
- 20 residuo se mezcló con cloruro de metileno y se filtró, y el filtrado se concentró. El producto bruto (12,7 g) se hizo reaccionar sin purificación adicional.

Ejemplo 3:

25 4-Fluoro-1H-Indazol-3-il 4-metilpiperidina-1-carboxilato

- Se calentaron a reflujo 100 mg (0,66 mmol) de 4-fluoro-1H-indazol-3-ol y 116,8 mg (0,72 mmol) de cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo (Ejemplo 2) en 10 ml de piperidina durante 4 h y se dejó durante toda la noche. Después de la adición de 24 mg de cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo se calentó a reflujo durante 2 h adicionales mientras la piperidina se destiló en vacío, y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante
- 30 HPLC preparativo (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Rendimiento: 56 mg (31%), M+H+: 278,1.

35 Ejemplo 4:

1-Metil-1H-indazol-3-il-4-metilpiperidina-1-carboxilato

Se agitaron 80,1 mg (0,31 mmol) de 1H-indazol-3-il-4-metilpiperidina-1-carboxilato (Ejemplo 1), 38,1 mg (0,34 mmol) de t-butoxido potásico y 48,2 mg (0,34 mmol) de yodometano a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se eliminó por destilación en vacío, y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativo (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Rendimiento: 7 mg (8%), M+H+: 274,1.

Ejemplo 5:

Se calentaron a reflujo 100 mg (0,56 mmol) de 6-nitro-1H-indazol-3-ol y 135,3 mg (0,83 mmol) de cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo (Ejemplo 2) en 10 ml de piridina durante 5 h y se dejaron toda la noche. La piridina se eliminó por destilación en vacío, y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Rendimiento: 5 mg (3%) de A: (3-hidroxi-6-nitroindazol-1-il)-(4-metilpiperidin-1-il)metanona, M+H+: 305,1 y 64 mg (38%) de B: 6-nitro-1H-indazol-3-il-4-metilpiperidina-1-carboxilato, M+H+: 305,1.

Ejemplo 6:

5-Nitro-1H-indazol-3-il 4-metilpiperidina-1-carboxilato

Se calentaron a reflujo 200 mg (1,12 mmol) de 5-nitro-1H-indazol-3-ol y 180,4 mg (1,67 mmol) de cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo (Ejemplo 2) en 20 ml de piridina durante 5 h y se dejaron toda la noche. La piridina se eliminó por destilación en vacío, y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Rendimiento: 48 mg (14%), M+H+: 304,99.

Ejemplo 7:

6-Amino-1H-indazol-3-il 4-metilpiperidina-1-carboxilato

Se hidrogenaron 30 mg (0,1 mmol) de 6-nitro-1H-indazol-3-il 4-metilpiperidina-1-carboxilato (Ejemplo 5B) en 15 ml de etanol en presencia de 10% paladio/carbono bajo una presión de hidrógeno de 2 bares a temperatura ambiente durante 2,5 h. El catalizador se eliminó por filtración con succión, y el filtrado se concentró. Rendimiento: 21 mg (76%), M+H+: 275,2.

Ejemplo 8:

El Ejemplo 1 se repitió con 2 g (14,9 mmol) de 1H-indazol-3-ol. En este caso, fue posible aislar A: 1H-indazol-3-il 4-metilpiperidina-1-carboxilato y los productos isoméricos B: (3-hidroindazol-1-il)-(4-metilpiperidin-1-il)metanona y C: 2-(4-metilpiperidina-1-carbonil)-1,2-dihidroindazol-3-ona.

Ejemplo 9:

1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-3-il 4-metilpiperidina-1-carboxilato

a) Se calentaron a reflujo 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol: 5 g (26,94 mmol) de 2-cloronicotinato de etilo y 47,6 g (80,82 mmol) de hidrato de hidrazina (85 por ciento) en 10 ml de etanol durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró. Rendimiento: 3,5 g (96%), M+H+: 135,9.

b) Se calentaron a reflujo 300 mg (2,2 mmol) de 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ol y 538,2 mg (3,3 mmol) de cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo (Ejemplo 2) en 25 ml de piridina durante 4 h y se dejaron toda la noche. Después de añadir 24 mg de cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo se calentó a reflujo durante 2 h adicionales, la piridina se eliminó por destilación en vacío, y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativo (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Rendimiento: 99 mg (17%), M+H+: 261,28.

Ejemplo 10:

Se calentaron a reflujo 500 mg (2,16 mmol) de 1H-indazol-3-ilamina; compuesto con ácido sulfúrico y 419,3 mg (2,59 mmol) de cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo (Ejemplo 2) y 300 µl (4,32 mmol) de trietilamina en 30 ml de piridina durante 5 h y se dejó toda la noche. Después de añadir 302 µl de trietilamina y 390 mg de cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo se calentó durante 2,5 h adicionales. La piridina se eliminó por destilación en vacío y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Rendimiento: 55 mg (10%) de A: (1H-indazol-3-il)amida del ácido 4-metilpiperidina-1-carboxílico, M+H+: 259,1 y 36,4 mg (7%) de B: (3-aminoindazol-1-il)-(4-metilpiperidin-1-il)metanona, M+H+: 259,1.

Ejemplo 11:

Cloruro de 4-trifluorometilpiperidina-1-carbonilo

Se disolvió éster de ditriclorometilo del ácido carbónico (840 mg, 2,83 mmol) en 30 ml de cloruro de metileno y, en un baño de hielo, se añadieron lentamente 2,06 ml (25,24 mmol) de piridina. Después de 30 min, se añadió lentamente en partes hidroclo-
 5 ruo de 4-trifluorometilpiperidina (1,45 g, 7,65 mmol). Después de sacarlo del baño de hielo, se continuó la agitación durante 90 min, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con n-heptano, y el filtrado se concentró. El producto resultante (1,9 g) todavía contenía algo de sal y se hizo reaccionar directamente.

Ejemplo 12:

10 Éster de 6-hidroxi-4-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 4-trifluorometilpiperidina-1-carboxílico

Se agitaron 4-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3,6-diol (1 g, 6,05 mmol), cloruro de 4-trifluorometilpiperidina-1-carbonilo (1,436 g, 6,6 mmol) y trietilamina (1,68 ml, 12,11 mmoles) en 25 ml de piridina a temperatura ambiente durante 1 h. Después de
 15 la adición de 0,5 ml de trietilamina se agitó durante 2 h, se concentró y se añadieron acetato de etilo y agua. El precipitado resultante se filtró con succión y se secó. Rendimiento: 765 mg (37%) de éster de 6-hidroxi-4-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 4-trifluorometilpiperidina-1-carboxílico. La fase orgánica se separó, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Ren-
 20 dimiento: 96 mg (5%) de éster de 6-hidroxi-4-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 4-trifluorometilpiperidina-1-carboxílico. M+H+: 345,13; 102 mg (3%) de éster de 4-metil-3-(4-trifluorometilpiperidina-1-carbonilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo del áci-
 do 4-trifluorometilpiperidina-1-carboxílico, M+H+: 524,20; 106 mg (3%) de éster de 6-hidroxi-4-metil-1-(4-trifluorometilpiperidina-1-carbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del
 25 ácido 4-trifluorometilpiperidina-1-carboxílico, M+H+: 524,52; 54 mg (1,3%) de éster 4-metil-3-(4-trifluorometilpiperidina-1-carbonilo)-1-(4-trifluorometilpiperidina-1-carbonil)-
 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo del ácido 4-trifluorometilpiperidina-1-carboxílico, M+H+: 703,36.

30 Ejemplo 13:

Éster de 4-metil-3-(4-trifluorometilpiperidina-1-carbonilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo del ácido 4-metilpiperacina-1-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético

Se agitaron éster de 6-hidroxi-4-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 4-trifluoropiperidina-1-carboxílico (300 mg, 0,87 mmol), hidrocloreto-cloruro de 4-metilpiperazina-1-carbonilo (191 mg, 0,96 mmol) y trietilamina (0,48 ml, 3,48 mmol) en 10 ml de piridina a temperatura ambiente durante 5 h. Después de añadir 0,4 ml de trietilamina y 100 mg de hidrocloreto-cloruro de 4-metilpiperazina-1-carbonilo se agitó durante 1 h, se concentró y se añadieron acetato de etilo y agua y se ajustó a pH 8. La fase orgánica se separó (extracción múltiple), se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Rendimiento: 125 mg (25%) de éster de 4-metil-3-(4-trifluorometilpiperidina-1-carboniloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo del ácido 4-metilpiperacina-1-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético, M+H+: 471,24; 82 mg (13%) de éster de 6-hidroxi-4-metil-1-(4-metilpiperacina-1-carbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 4-trifluorometilpiperidina-1-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético, M+H+: 471,27.

Ejemplo 14:
6-Nitro-1H-indazol-3-ol

Se disolvieron éster metílico del ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico (5g, 25,11 mmol) e hidrato de hidrazina (1,34 ml, 27,62 mmol) en 250 ml de etanol y se calentó a reflujo durante 11 h. Se añadieron 0,26 ml adicionales de hidrato de hidrazina y se calentó a reflujo durante 6 h más, y la mezcla se concentró y se añadieron acetato de etilo y agua. El residuo precipitado se filtró con succión y se secó. La purificación mediante HPLC preparativa (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%) resultó en 1,39 g de producto, M+H+: 180,05.

Ejemplo 15:
6-Fluoro-1H-Indazol-3-ol

Se resuspendió ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (25 g, 161,2 mmol) en 250 ml de agua y 39 ml de ácido clorhídrico concentrado. A 0°C, se añadió nitrito sódico (11,2 g, 161,2 mmol) gota a gota en 30 ml de agua por debajo de 10°C. Después de 30 min a temperatura ambiente, se añadió sulfito sódico (69 g, 400 mmol) en 250 ml de agua. Después de agitar durante 2 h, se añadieron 30 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se dejó toda la noche. Después se calentó a reflujo durante 9 h, se enfrió y

se ajustó a pH 5,5 con bicarbonato sódico. El precipitado se filtró con succión y se secó. Rendimiento: 19,8 g, (81%), M+H+: 152,94.

Ejemplo 16:

5 Ácido 3-hidroxi-1H-indazol-6-carboxílico

Se disolvió éster dimetílico del ácido 2-aminotereftálico (5 g, 23,9 mmol) en 40 ml de agua y 6 ml de ácido clorhídrico concentrado. A 0°C, se añadió nitrito sódico (1,65 g, 23,9 mmol) gota a gota en 5 ml de agua por debajo de 10°C. Después de 30
10 min a temperatura ambiente, se añadió sulfito sódico (11,02 g, 87,42 mmol) en 40 ml de agua. Después de agitar durante 1 h, se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se dejó toda la noche. Después se calentó a 80°C durante 24 h, se enfrió y se ajustó a pH 5,5 con una disolución de hidróxido sódico. El precipitado se filtró con succión y se secó. Rendimiento: 2,29 g, (54%), M+H+: 179,04.

15

Ejemplo 17:

Ácido 3-hidroxi-4-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-6-carboxílico

Se resuspendió 5-amino-2H-pirazol-3-ol (3,1 g, 31,6 mmol) en 100 ml de metanol. Después se añadieron metóxido sódico (5,1 g, 95 mmol) y éster etílico del ácido 2,4-dioxopentanoico (5 g, 31,6 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. El disolvente se eliminó en un evaporador rotativo, se añadió agua al residuo, el precipitado se filtró con succión, y el filtrado se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico diluido. El producto precipitado (ambos precipitados) se filtró con succión y se secó. Rendimiento: 4,9 g (70%), M+H+: 194,09.

25

Los compuestos siguientes se prepararon de manera análoga a los ejemplos descritos:

Ejemplo	Nombre	M+H+
18	Éster de 1H-Indazol-3-ilo del ácido 3-metilpiperdina-1-carboxílico	260,2
19	(3,4-Dihidro-2H-quinolin-1-il)-(3-hidroxi-indazol-1-il)-metanona	294,3
20	(3-Hidroxi-indazol-1-il)-pirrolidin-1-il-metanona	232,3
21	(3-Hidroxi-Indazol-1-il)-tiomorfolin-4-il-metanona	264,4

22	(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(3-hidroxi-indazol-1-il)-metanona	294,5
23	Metil-fenil-amida del ácido 3-hidroxi-indazol-1-carboxílico	268,3
24	Éster de 1-metil-1H-indazol-3-ilo del ácido 3-metil-piperidina-1-carboxílico	274,4
25	(3-Metoxi-indazol-1-il)-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona	274,4
26	Dibutilamida del ácido 3-hidroxi-indazol-1-carboxílico	290,16
27	Éster de 1H-Indazol-3-ilo del ácido dietil-carbámico	234,11
28	Éster de 1H-indazol-3-ilo del ácido diisopropil-carbámico	262,13
29	Éster de 1H-indazol-3-ilo del ácido piperidina-1-carboxílico	246,10
30	(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-(3-hidroxi-indazol-1-il)-metanona	280,12
31	Éster de 6-trifluorometil-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	328,16
32	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	278,13
33	Éster de 6-cloro-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	294,06
34	Éster de 6-metil-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	274,12
35	(6-Cloro-3-hidroxi-indazol-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona	294,12
36	(3-Hidroxi-indazol-1-il)-(octahidro-isoindol-2-il)-metanona	286,16
37	Éster de 1H-indazol-3-ilo del ácido octahidro-isoindol-2-carboxílico	286,17
38	Éster de 1H-Indazol-3-ilo del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	294,13
39	Éster de 6-cloro-4-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	309,14
40	(3-Hidroxi-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona	281,17
41	Éster de 4-metil-3-(4-metil-piperidina-1-carbonilo)-1H-	416,24

	pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	
42	Éster de 6-hidroxi-4-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	291,20
43	(6-Fluoro-3-hidroxi-indazol-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona	278,18
44	(6-Fluoro-3-hidroxi-indazol-1-il)-(octahidro-isoindol-2-il)-metanona	304,20
45	(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(6-fluoro-3-hidroxi-indazol-1-il)-metanona	312,17
46	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido octahidro-isoindol-2-carboxílico	304,21
47	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido piperidina-1-carboxílico	264,17
48	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido metil-fenil-carbámico	286,17
49	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	312,13
50	Éster de 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	261,15
51	Éster de 6-bromo-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	338,08
52	Éster metílico del ácido 3-(4-metil-piperidina-1-carbonilo)-1H-indazol-6-carboxílico	318,17
53	Éster de 1H-indazol-3-ilo del ácido (5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico	364,8
54	Éster de 6-cloro-4-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	343,16
55	Éster de 6-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	329,19
56	(6-Fluoro-3-metoxi-indazol-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona	292,20
57	Éster de 5,6-difluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	296,25

58	(3,4-Dihidro-1H-ftalacin-2-il)-(6-fluoro-3-hidroxi-indazol-1-il)-metanona	313,15
59	(6-Cloro-3-hidroxi-4-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona	343,12
60	Éster de 1-bencil-6-hidroxi-4-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	381,27
61	Éster de 6-metanosulfonil-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	338,17
62	Éster de 6-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	277,15
63	(3,6-Dihidroxi-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-(4-metil-piridin-1-il)-metanona	277,15
64	(6-Cloro-3-hidroxi-4-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona	309,13
65	Éster de 4-metil-3-(4-metil-piperidina-1-carboniloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo éster metílico del ácido succínico	405,26
66	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-metil-piperacina-1-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	279,15
67	Éster de 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	295,18
68	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido 4,4-difluoro-piperidina-1-carboxílico	300,25
69	Éster de 4-metil-3-(4-metil-piperidina-1-carboniloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo del ácido 4,4-difluoro-piperidina-1-carboxílico	438,31
70	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridina-5-carboxílico	318,11
71	Éster de 1-(6-fluoro-1H-indazol-3-ilo) éster de 4-bencil del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico	398,26
72	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido tiomorfolin-4-carboxílico	282,13
73	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-	332,16

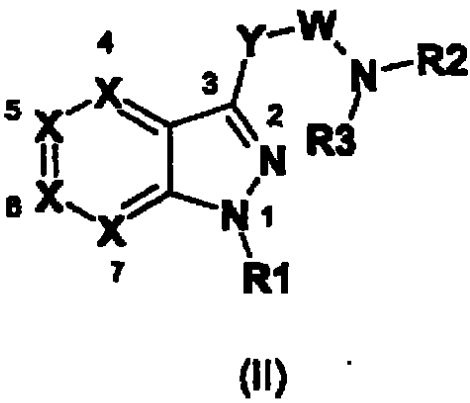
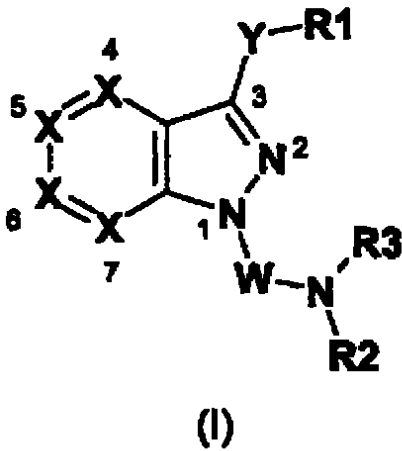
	trifluorometil-piperidina-1-carboxílico	
74	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido 2,6-dimetil-morfolin-4-carboxílico	294,18
75	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-fenil-piperacina-1-carboxílico	341,21
76	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido morfolin-4-carboxílico	266,15

77	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido 3,4-dihidro-1H-ftalacina-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	313,14
78	Éster de 6-hidroxi-4-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 4,4-difluoro-piperidina-1-carboxílico	313,17
79	Éster de 6-cloro-4-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 4,4-difluoro-piperidina-1-carboxílico	331,14
80	Éster de 4,6-difluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	296,17
81	Éster de mono-(6-fluoro-1H-indazol-3-ilo) del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico	308,20
82	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-fluoro-piperidina-1-carboxílico	282,10
83	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-ciclopropil-piperacina-1-carboxílico	305,24
84	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo éster de bencilo del ácido piperacina-1,4-dicarboxílico	399,13
85	Éster de 1-(6-fluoro-1H-indazol-3-ilo) éster de 4-etilo del ácido 4-fluoro-piperidina-1,4-dicarboxílico	354,13
86	(4-Ciclopropil-piperacin-1-il)-(6-fluoro-3-hidroxi-indazol-1-il)-metanona	305,35
87	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido 4,4-dimetil-piperidina-1-carboxílico	292,19
88	Éster de 6-fluoro-1-metil-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	292,13
89	Éster de 1H-indazol-3-ilo del ácido 4-(3,4-dimetil-fenil)-piperacina-1-carboxílico	351,17
90	Éster de 6-cloro-4-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 4-trifluorometil-piperidina-1-carboxílico	263,07
91	Éster de 5-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	278,22
92	Éster de 4-metil-3-(4-metil-piperidina-1-carboniloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo del ácido 4-trifluorometil-piperidina-1-carboxílico	470,18

93	Éster de 6-fluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-ciclopropiliden-piperidina-1-carboxílico	302,14
94	Éster de 6-hidroxi-4-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 4-ciclopropil-piperidina-1-carboxílico	318,21
95	Éster de 1-[4-metil-3-(4-metil-piperidina-1-carbonilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ilo] éster de 4-bencilo del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico	536,40
96	Éster de 6-pentafluorosulfanil-1H-indazol-3-ilo del ácido 3-metil-piperidina-1-carboxílico	386,32
97	Ácido 4-metil-3-(4-metil-piperidina-1-carbonilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-6-carboxílico	319,17
98	Éster de 4-metil-6-(4-metil-piperidina-1-carbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico	400,26
99	Éster de 4-metil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	351,34
100	Éster de 4,6-difluoro-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-trifluorometil-piperidina-1-carboxílico	350,11
101	Éster de 6-(4-metil-piperidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-ilo del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico	385,25
102	Bencilamida del ácido 6-cloro-3-hidroxi-indazol-1-carboxílico	302,10
103	Hexilamida del ácido 6-cloro-3-hidroxi-indazol-1-carboxílico	296,16

REVINDICACIONES

1. Un derivado de indazol de las fórmulas I o II



5	en los que los significados son:
	W -(C=O)-, -(S=O)-, -(SO ₂)-;
	X =C(-R)- o =N-;
	Y -O- o -N(R1);
10	R hidrógeno, halógeno, alquilo-(C ₁ -C ₈), alquiloxi-(C ₁ -C ₃)-alquilo-(C ₁ -C ₃), hidroxí, alquil-(C ₁ -C ₈)-mercapto, amino, alquil-(C ₁ -C ₈)-amino, di-alquil-(C ₂ -C ₁₂)-amino, mono-alquil-(C ₁ -C ₈)-aminocarbonilo, di-alquil-(C ₂ -C ₈)-aminocarbonilo, COOR ₄ , ciano, trifluorometilo, alquil-(C ₁ -C ₈)-sulfonilo, alquil-(C ₁ -C ₈)-sulfinilo, aminosulfonilo, nitro, pentafluorosulfonilo, arilo-(C ₆ -C ₁₀), heteroarilo-(C ₆ -C ₁₂), CO-NR ₂ R ₃ , O-CO-NR ₂ R ₃ , O-CO-alquilen-(C ₁ -C ₈)-CO-O-alquilo-(C ₁ -C ₈), O-CO-alquilen-(C ₁ -C ₈)-CO-OH, O-CO-alquilen-(C ₁ -C ₈)-CO-, NR ₂ R ₃ o alquiloxi-(C ₁ -C ₈) sin sustituir o mono- o poli-sustituido en F;
	R1 H, alquilo-(C ₁ -C ₈), bencilo;
20	R2 H, alquilo-(C ₁ -C ₈), alquil-(C ₁ -C ₄)-fenilo, arilo-(C ₆ -C ₁₀), donde el fenilo o el arilo pueden estar sustituidos, de manera opcional, con un halógeno, alquilo-(C ₁ -C ₈), alquiloxi-(C ₁ -C ₃), hidroxí, alquil-(C ₁ -C ₈)-mercapto, amino, alquil-(C ₁ -C ₈)-amino, di-alquil-(C ₂ -C ₁₂)-amino, mono-alquil-(C ₁ -C ₈)-aminocarbonilo, di-alquil-(C ₂ -C ₈)-aminocarbonilo, alcoxi-(C ₁ -C ₈)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil-(C ₁ -C ₈)-sulfonilo, aminosulfonilo, nitro; o tetrametil-tetrahidronaftaleno;
25	

5 R3 H, alquilo-(C₁-C₆); o
 R2 y R3 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un
 sistema de anillo de 4 a 7 miembros monocíclico saturado o par-
 cialmente insaturado o un sistema de anillo de 8 a 14 miembros
 bicíclico saturado o parcialmente insaturado, en los que los
 miembros individuales de los sistemas de anillo pueden reem-
 plazarse por uno a tres átomos o grupos atómicos de las series -
 CHR5-, -CR5R5-, -(C=R5)-, -NR5-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -
 SO₂-, con la condición de que dos unidades de las series -O-, -
 10 S-, -SO-, -SO₂- puedan no ser adyacentes;
 R4 hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), bencilo;
 R5 alquilo-(C₁-C₆), halógeno, trifluorometilo, COOR₄, ciclopropilo,
 ciclopropileno;
 y las sales de éstos toleradas fisiológicamente así como sus formas tautoméri-
 15 cas, con la condición de que en los compuestos de la fórmula (I) con W = CO
 a) R2 y R3 formen, junto al átomo de nitrógeno al que están unidos, un sistema
 de anillo monocíclico o bicíclico si Y = N(R1) con R1 = H o alquilo-(C₁-C₆) o
 b) Y-R1, R2 y R3 no tienen, de manera simultánea, los significados siguientes:
 Y-R1 = OH, R2 = arilo-(C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido y R3 = H.
 20
 2. Un derivado de indazol de la fórmula I o II según la reivindicación 1, en el
 que
 Y es -O-.
 25
 3. Un derivado de indazol de la fórmula I o II según cualquiera de las reivindi-
 caciones 1 ó 2, en el que
 W es -(C=O).
 30
 4. Un derivado de indazol de las fórmulas I y II, en el que
 NR₂R₃ es un sistema de anillo de 5 a 6 miembros monocíclico saturado
 que comprende en la posición 4 un átomo o un miembro atómico
 de las series -CHR5-, -CR5R5-, -(C=R5)-, -NR5-, -O-, -S-.
 35 5. Un derivado de indazol de la fórmula I o II según las reivindicaciones 1 a 4,
 en el que

X en las posiciones 4, 5 y 7 es =C(-R)-, con R = hidrógeno.

6. Un derivado de indazol de la fórmula I o II según las reivindicaciones 1 a 5, en el que
- | | | |
|----|---------|---|
| 5 | W | es -(C=O)-; |
| | X | es =C(-R)- o =N-; |
| | Y | es -O-; |
| | R | es hidrógeno, halógeno, alquilo-(C ₁ -C ₈), hidroxilo, amino, COOR ₄ , trifluorometilo, alquil-(C ₁ -C ₈)-sulfonilo, nitro, pentafluorosulfanilo, arilo-(C ₈ -C ₁₀), CO-NR ₂ R ₃ , O-CO-NR ₂ R ₃ u O-CO- alquilen-(C ₁ -C ₈)-CO-O-alquilo-(C ₁ -C ₈); |
| 10 | R1 | es H, alquilo-(C ₁ -C ₈), bencilo; |
| | R2 | es alquilo-(C ₁ -C ₈), bencilo, arilo-(C ₈ -C ₁₀) o tetrametil-tetrahidronaftaleno; |
| 15 | R3 | es H, alquilo-(C ₁ -C ₈); o |
| | R2 y R3 | pueden formar, junto al átomo de nitrógeno que los porta, un sistema de anillo de 5 a 6 miembros monocíclico saturado o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros bicíclico saturado o parcialmente insaturado en los que los miembros individuales de los sistemas de anillo pueden reemplazarse por uno a dos átomos o grupos atómicos de las series -CHR ₅ -, -CR ₅ R ₅ -, -(C=R ₅)-, -NR ₅ -, -O-, -S-, con la condición de que dos unidades de las series -O-, -S- puedan no ser adyacentes; |
| 20 | R4 | es hidrógeno, alquilo-(C ₁ -C ₈) o bencilo; |
| 25 | R5 | es alquilo-(C ₁ -C ₈), halógeno, trifluorometilo, COOR ₄ , ciclopropilo, ciclopropileno. |

7. Un derivado de indazol de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 6, en el que
- | | | |
|----|----|---|
| 30 | W | es -(C=O)-; |
| | X | es =C(-R)- o =N-; |
| | Y | es -O-; |
| | R | es hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo o alquilo-(C ₁ -C ₈); |
| | R1 | es H o alquilo-(C ₁ -C ₈); |
| 35 | R2 | es alquilo-(C ₁ -C ₈), bencilo o arilo-(C ₈ -C ₁₀); |

	R3	es alquilo-(C ₁ -C ₈); o
	R2 y R3	pueden formar, junto al átomo de nitrógeno que los porta, un sistema de anillo de 5 a 6 miembros monocíclico saturado o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros bicíclico saturado o parcialmente insaturado en los que los miembros individuales de los sistemas de anillo pueden reemplazarse por un átomo o un grupo atómico de las series -CHR ⁵ -, -NR ⁵ -; y
5	R5	es alquilo-(C ₁ -C ₈), o ciclopropilo.
10	8. Un derivado de indazol de la fórmula II según las reivindicaciones 1 a 6, en el que	
	W	es -(C=O)-;
	X	es =C(-R)- o =N-;
	Y	es -O-;
15	R	es hidrógeno, halógeno, alquilo-(C ₁ -C ₈), hidroxi, amino, COOR ⁴ , trifluorometilo, alquil-(C ₁ -C ₈)-sulfonilo, nitro, pentafluorosulfanilo, arilo-(C ₆ -C ₁₀), CO-NR ² R ³ , O-CO-NR ² R ³ u O-CO-alquilen-(C ₁ -C ₈)-CO-O-alquilo-(C ₁ -C ₈);
	R1	es H, alquilo-(C ₁ -C ₈) o bencilo;
20	R2	es alquilo-(C ₁ -C ₈), arilo-(C ₆ -C ₁₀) o tetrametil-tetrahidronaftaleno;
	R3	es H, alquilo-(C ₁ -C ₈); o
	R2 y R3	pueden formar, junto al átomo de nitrógeno que los porta, un sistema de anillo de 5 a 6 miembros monocíclico saturado o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros bicíclico saturado o parcialmente insaturado en los que los miembros individuales de los sistemas de anillo pueden reemplazarse por uno a dos átomos o grupos atómicos de las series -CHR ⁵ -, -CR ⁵ R ⁵ -, -(C=R ⁵)-, -NR ⁵ -, -O-, -S-, con la condición de que dos unidades de las series -O-, -S- puedan no ser adyacentes;
25		
30	R4	es hidrógeno, alquilo-(C ₁ -C ₈), bencilo; y
	R5	es alquilo-(C ₁ -C ₈), halógeno, trifluorometilo, COOR ⁴ , ciclopropilo, ciclopropileno.
35	9. Un derivado de indazol de la fórmula II según las reivindicaciones 1 a 6 y 8, en el que	

NR2R3 es piperidina que comprende el miembro atómico CHR5 en la posición 4.

5 10. Un medicamento que comprende uno o más de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 9.

10 11. Un medicamento con un efecto inhibidor sobre la lipasa sensible a hormonas, que comprende uno o más de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 9.

15 12. Un medicamento con un efecto inhibidor sobre la lipasa sensible a hormonas, que comprende uno o más de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 y uno o más ingredientes activos que tienen efectos favorables en alteraciones o trastornos metabólicos asociados con ellos.

20 13. Un medicamento con un efecto inhibidor sobre la lipasa sensible a hormonas, que comprende uno o más de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 y uno o más antidiabéticos.

25 14. Un medicamento con un efecto inhibidor sobre la lipasa sensible a hormonas, que comprende uno o más de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 y uno o más moduladores de lípidos.

30 15. Uso de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para el tratamiento y/o prevención de trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y de trastornos de la utilización de la glucosa.

35 16. Uso de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para el tratamiento y/o prevención de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.

40 17. Uso de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para el tratamiento y/o prevención de la diabetes mellitus y de las secuelas asociadas a ella.

18. Uso de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para el tratamiento y/o prevención de dislipidemias y de sus secuelas.

5 19. Uso de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para el tratamiento y/o prevención de estados asociados con el síndrome metabólico.

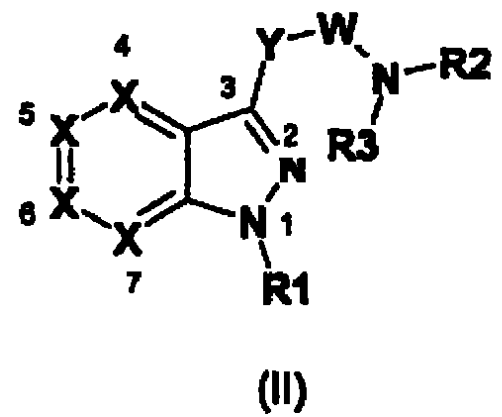
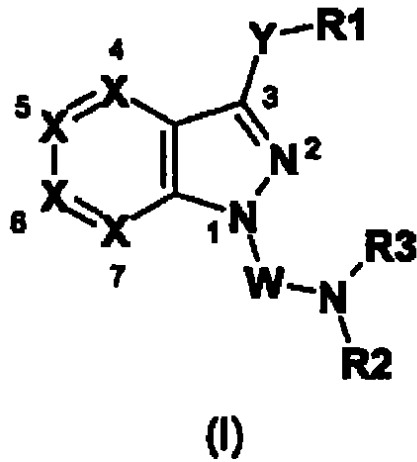
10 20. El uso de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con al menos un ingrediente activo adicional para el tratamiento y/o prevención de trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y de trastornos de la utilización de la glucosa.

15 21. El uso de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con al menos un ingrediente activo adicional para el tratamiento y/o prevención de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.

20 22. Un procedimiento para producir un medicamento que comprende uno o más de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende mezclar el ingrediente activo con un vehículo adecuado desde un punto de vista farmacéutico, y convertir esta mezcla en una forma adecuada para ser administrada.

Resumen**Derivados de indazol como inhibidores de la lipasa sensible a hormonas**

- 5 La presente invención se refiere a los derivados de indazol de las fórmulas generales I o II que tienen los significados indicados en la descripción, a las sales de éstos útiles desde un punto de vista farmacéutico y a la utilización de éstos como medicamentos.



PCT

ANTRAG

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

PCT/EP 2005 / 0 0 0 3 6 5

Internationales Aktenzeichen

15 JAN 2005

Internationales Anmeldedatum

15. 01. 05

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmelders und "PCT International Application"

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

2004/0007

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Indazolderivate als Inhibitoren der Hormon Sensitiven Lipase

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) 305-0281/8549470

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 Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

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

ZOLLER, Gerhard
Höhenstraße 8
61137 Schöneck
Deutschland

Diese Person ist:

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

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem 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) 305-0281/8549470

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber:.

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

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

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

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
<i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i>	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> PETRY, Stefan Sendelbacher Weg 46 65779 Kelkheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsgestaaten ☐ Alle Bestimmungsgestaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> MÜLLER, Günter Im Haindell 1b 65843 Sulzbach a. Ts. Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsgestaaten ☐ Alle Bestimmungsgestaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> HEUER, Hubert Am Sportfeld 74 55270 Schwabenheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsgestaaten ☐ Alle Bestimmungsgestaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> BARINGHAUS, Karl-Helz Weingartenstraße 31 55270 Schwabenheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsgestaaten ☐ Alle Bestimmungsgestaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

Feld Nr. V BESTIMMUNGEN

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

Dennoch wird

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

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

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

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

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		ationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Item(1) 2. February 2004 (02.02.2004)	102004005172.0	DE		
Item(2)				
Item(3)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

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

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

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

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

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

ISA /

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

Datum (Tag/Monat/Jahr):

Aktenzeichen:

Staat (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

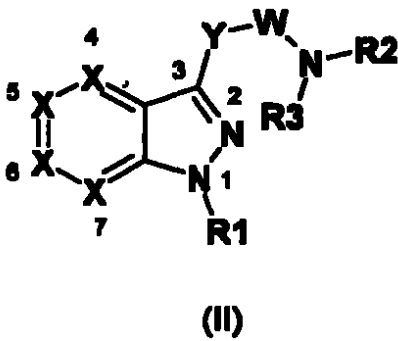
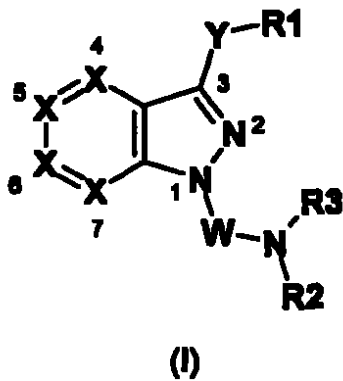
- ☐ Feld Nr. VIII (i) Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :
- ☐ Feld Nr. VIII (ii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :
- ☐ Feld Nr. VIII (iii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung 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): : 4 Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil): : 38 Ansprüche: : 8 Zusammenfassung: : 1 Zeichnungen: : Tellanzahl: : 51 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: : 51 (b) ☐ ausschließlich in computerisierter Form (Abschnitt 801 (a)(i)) (i) ☐ Sequenzprotokolle (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen (c) ☐ auch in computerisierter Form (Abschnitt 801 (a)(i)) (i) ☐ Sequenzprotokolle (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden ☐ Sequenzprotokolle: ☐ diesbezügliche Tabellen: (zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben) Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr):	Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an) 1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung : 2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht : 3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht : 4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): : 5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift : 6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: : 7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: : 8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderen biologischen Material : 9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierter Form (Art und Anzahl der Datenträger) : (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) : (ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter : (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind) : 10. ☐ Tabellen in computerisierter Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger) : (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) : (ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) 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 (einzeln auflisten): : Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch	Anzahl					
Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS <i>Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.</i>  Dr. Wein  Dr. Rupp							
Vom Anmeldeamt auszufüllen <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; padding: 5px;"> 1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: 15 JAN 2005 </td> <td style="width: 40%; padding: 5px;"> 2. Zeichnungen ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen: </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> 3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung: </td> <td rowspan="2" style="padding: 5px;"> 6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> 4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT: </td> </tr> </table> 5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):			1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: 15 JAN 2005	2. Zeichnungen ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:	3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: 15 JAN 2005	2. Zeichnungen ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:						
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben						
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:							
Vom Anmeldeamt auszufüllen Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:							

Patentansprüche

1. Indazolderivat der allgemeinen Formeln I oder II,

5



wobei bedeuten:

- 10 W -(C=O)-, -(S=O)-, -(SO₂)-;
- X =C(-R)- oder =N-;
- Y -O- oder -N(R1)-;
- 15 R Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-O-(C₁-C₃)-alkylen,
Hydroxy, (C₁-C₈)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₈)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-
Alkylamino, mono-(C₁-C₈)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-
Alkylaminocarbonyl, COOR₄, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₈)-
20 Alkylsulfonyl, (C₁-C₈)-Alkylsulfinyl, Aminosulfonyl, Nitro,
Pentafluorsulfanyl, (C₈-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, CO-NR₂R₃, O-
CO-NR₂R₃, O-CO-(C₁-C₈)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₈)-
Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₈)-Alkylen-CO-NR₂R₃ oder unsubstituiertes
oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₈)-Alkyloxy;
- 25 R1 H, (C₁-C₈)-Alkyl, Benzyl;

- R2** H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-Phenyl, (C₈-C₁₀)-Aryl, wobei Phenyl und Aryl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₆)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Nitro substituiert sein können oder Tetramethyl-tetrahydronaphthalin;
- R3** H, (C₁-C₆)-Alkyl; oder
- R2 und R3** zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;
- R4** Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;
- R5** (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen;
- sowie deren physiologische verträglichen Salze und tautomeren Formen, unter der Maßgabe, dass in den Verbindungen der Formel (I) mit W = CO
- a) R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden N-Atom ein monocyclisches oder bicyclisches Ringsystem bilden, falls Y = N(R1) mit R1 = H oder (C₁-C₆)-Alkyl oder
- b) YR1, R2 und R3 nicht gleichzeitig nachfolgende Bedeutungen haben können:
YR1 = OH, R2 = gegebenenfalls substituiertes (C₈-C₁₀)-Aryl und R3 = H.

~~2.~~ Indazolderivat der Formel I oder II gemäß ~~Anspruch 1,~~ worin
~~Y~~ für ~~-O-~~ steht.

~~52.3.~~ Indazolderivat der Formel I oder II gemäß ~~Anspruch 1~~ oder ~~4,~~ worin
W für ~~-(C=O)-~~ steht.

~~3.1.~~ Indazolderivat der Formeln I und II, worin
10 NR2R3 für ein monocyclisches gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem steht,
das in 4 Position ein Atom oder Atomglied aus der Reihe -CHR5-, -
CR5R5-, -(C=R5)-, -NR5-, -O-, -S- enthält.

~~154.8.~~ Indazolderivat der Formel I oder II gemäß den Ansprüchen 1 bis ~~4,~~³ worin
X in Position 4, 5 und 7 für =C(-R)- mit R = Wasserstoff steht.

~~205.8.~~ Indazolderivat der Formel I oder II gemäß den Ansprüchen 1 bis ~~3,~~⁴ worin
W -(C=O)-;

X =C(-R)- oder =N-;

25 Y -O-;

R Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy, Amino, COOR₄,
30 Trifluormethyl, (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfanyl, (C₈-C₁₀)-
Aryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃ oder O-CO-(C₁-C₈)-Alkylen-CO-O-(C₁-
C₈)-Alkyl;

- R1** H, (C₁-C₈)-Alkyl, Benzyl;
- R2** (C₁-C₈)-Alkyl, Benzyl, (C₈-C₁₀)-Aryl oder Tetramethyl-tetrahydronaphthalin;
- 5**
- R3** H, (C₁-C₈)-Alkyl; oder
- R2 und R3** zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, - (C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;
- 10**
- 15**
- R4** Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl oder Benzyl bedeuten;
- R5** (C₁-C₈)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen bedeuten.
- 20**
- 6. 1.** Indazolderivat der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis ⁵8, worin
- W** -(C=O)-;
- 25**
- X** =C(-R)- oder =N-;
- Y** -O-;
- 30**
- R** Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkyl;
- R1** H oder (C₁-C₈)-Alkyl;

- R2 (C₁-C₈)-Alkyl, Benzyl oder (C₈-C₁₀)-Aryl;
- R3 (C₁-C₈)-Alkyl; oder
- 5 R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein Atom oder eine Atomgruppe aus der Reihe -CHR₅-, -NR₅-, -ersetzt sein können; und
- 10 R5 (C₁-C₈)-Alkyl, oder Cyclopropyl bedeuten.
- 15 7. Indazolderivat der Formel II gemäß den Ansprüchen 1 bis ⁵~~8~~, worin
- W -(C=O)-;
- 20 X =C(-R)- oder =N-;
- Y -O-;
- R Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy, Amino, COOR₄,
25 Trifluormethyl, (C₁-C₈)-Alkylsulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfanyl, (C₈-C₁₀)-Aryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃ oder O-CO-(C₁-C₈)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₈)-Alkyl;
- R1 H, (C₁-C₈)-Alkyl oder Benzyl;
- 30 R2 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₈-C₁₀)-Aryl oder Tetramethyl-tetrahydronaphthalin;

- R3** H, (C₁-C₈)-Alkyl; oder
- R2 und R3** zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, - (C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;
- R4** Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, Benzyl ; und
- R5** (C₁-C₈)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen bedeuten.
- 9. 8.** Indazolderivat der Formel II gemäß den Ansprüchen 1 bis ⁵~~8~~ und ⁷~~8~~, worin
- NR₂R₃** für Piperidin steht, das in 4 Position das Atomglied CHR₅ enthält.
- 9. 10.** Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ⁸~~8~~.
- 10. 11.** Arzneimittel mit hemmender Wirkung an der hormonsensitiven Lipase enthaltend ein oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ⁸~~8~~.
- 11. 12.** Arzneimittel mit hemmender Wirkung an der hormonsensitiven Lipase enthaltend ein oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ⁸~~8~~ und einen oder mehrere Wirkstoffe, die günstig Wirkungen auf Stoffwechselstörungen oder damit assoziierte Erkrankungen haben.

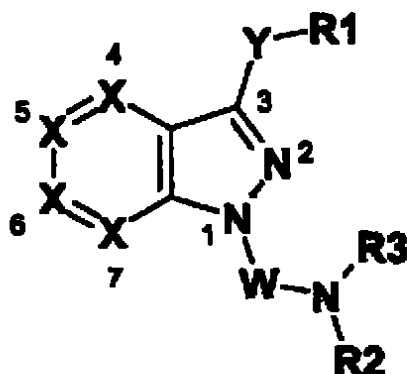
12. ~~18.~~ Arzneimittel mit hemmender Wirkung an der hormonsensitiven Lipase enthaltend ein oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ~~8~~⁹ und einen oder mehrere Antidiabetika.
- 5 ~~13.~~ ~~14.~~ Arzneimittel mit hemmender Wirkung an der hormonsensitiven Lipase enthaltend ein oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ~~8~~⁹ und einen oder mehrere Lipidmodulatoren.
14. ~~18.~~ Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ~~8~~⁹ zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen.
- 10
15. ~~18.~~ Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ~~8~~⁹ zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.
- 15
16. ~~17.~~ Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ~~8~~⁹ zur Behandlung und/oder Prävention von Diabetes mellitus und der damit verbundenen Folgeerkrankungen.
- 20
17. ~~18.~~ Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ~~8~~⁹ zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien und deren Folgen.
- 25
18. ~~18.~~ Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ~~8~~⁹ zur Behandlung und/oder Prävention von Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sind.
19. ~~20.~~ Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ~~8~~⁹ in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen.
- 30

20. ~~21.~~ Verwendung der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ~~9~~⁸ in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin
5 Resistenz eine Rolle spielt.

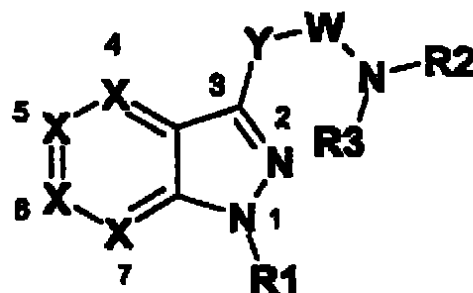
21 ~~22.~~ Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Indazolderivate der Formel I oder II gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis ~~9~~⁸, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem
10 pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un derivado de indazol de las fórmulas I o II



(I)



(II)

5 en los que los significados son:

W -(C=O)-, -(S=O)-, -(SO₂)-;

X =C(-R)- o =N-;

Y -O-;

R hidrógeno, halógeno, alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₃)-alquilo-(C₁-C₃), hidroxí, alquil-(C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₂-C₆)-aminocarbonilo, COOR₄, ciano, trifluorometilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfinilo, aminosulfonilo, nitro, pentafluorosulfonilo, arilo-(C₆-C₁₀), heteroarilo-(C₆-C₁₂), CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-O-alquilo-(C₁-C₆), O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-NR₂R₃ o alquilo-(C₁-C₆) sin sustituir o mono- o poli-sustituido en F;

R₁ H, alquilo-(C₁-C₆), bencilo;

R₂ H, alquilo-(C₁-C₆), alquil-(C₁-C₄)-fenilo, arilo-(C₆-C₁₀), donde el fenilo o el arilo pueden estar sustituidos, de manera opcional, con un halógeno, alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₃), hidroxí, alquil-(C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₂-C₆)-aminocarbonilo, alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo, nitro; o tetrametil-tetrahidronaftaleno;

- R3 H, alquilo-(C₁-C₈); o
- R2 y R3 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un sistema de anillo de 4 a 7 miembros monocíclico saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillo de 8 a 14 miembros bicíclico saturado o parcialmente insaturado, en los que los miembros individuales de los sistemas de anillo pueden reemplazarse por uno a tres átomos o grupos atómicos de las series -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, con la condición de que dos unidades de las series -O-, -S-, -SO-, -SO₂- puedan no ser adyacentes;
- R4 hidrógeno, alquilo-(C₁-C₈), bencilo;
- R5 alquilo-(C₁-C₈), halógeno, trifluorometilo, COOR₄, ciclopropilo, ciclopropileno;
- y las sales de éstos toleradas fisiológicamente así como sus formas tautoméricas, con la condición de que en los compuestos de la fórmula (I) con W = CO
- a) R2 y R3 formen, junto al átomo de nitrógeno que los porta, un sistema de anillo monocíclico o bicíclico si Y = N(R₁) con R₁ = H o alquilo-(C₁-C₈) o
- b) Y-R₁, R2 y R3 no tienen, de manera simultánea, los significados siguientes: Y-R₁ = OH, R2 = arilo-(C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido y R3 = H.
2. Un derivado de indazol de la fórmula I o II según la reivindicación 1, en el que W es -(C=O)-.
3. Un derivado de indazol de las fórmulas I y II, en el que NR₂R₃ es un sistema de anillo de 5 a 6 miembros monocíclico saturado que comprende en la posición 4 un átomo o un miembro atómico de las series -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S-.
4. Un derivado de indazol de la fórmula I o II según las reivindicaciones 1 a 3, en el que X en las posiciones 4, 5 y 7 es =C(-R)-, con R = hidrógeno.
5. Un derivado de indazol de la fórmula I o II según las reivindicaciones 1 a 4, en el que W es -(C=O)-;

	X	es =C(-R)- o =N-;
	Y	es -O-;
5	R	es hidrógeno, halógeno, alquilo-(C ₁ -C ₆), hidroxí, amino, COOR ₄ , trifluorometilo, alquil-(C ₁ -C ₆)-sulfonilo, nitro, pentafluorosulfanilo, arilo-(C ₆ -C ₁₀), CO-NR ₂ R ₃ , O-CO-NR ₂ R ₃ u O-CO-alquilen-(C ₁ -C ₆)-CO-O-alquilo-(C ₁ -C ₆);
	R1	es H, alquilo-(C ₁ -C ₆), bencilo;
	R2	es alquilo-(C ₁ -C ₆), bencilo, arilo-(C ₆ -C ₁₀) o tetrametil-tetrahidronaftaleno;
10	R3	es H, alquilo-(C ₁ -C ₆); o
	R2 y R3	pueden formar, junto al átomo de nitrógeno que los porta, un sistema de anillo de 5 a 6 miembros monocíclico saturado o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros bicíclico saturado o parcialmente insaturado en los que los miembros individuales de
15		los sistemas de anillo pueden reemplazarse por uno a dos átomos o grupos atómicos de las series -CHR ₅ -, -CR ₅ R ₅ -, -(C=R ₅)-, -NR ₅ -, -O-, -S-, con la condición de que dos unidades de las series -O-, -S- puedan no ser adyacentes;
	R4	es hidrógeno, alquilo-(C ₁ -C ₆) o bencilo;
20	R5	es alquilo-(C ₁ -C ₆), halógeno, trifluorometilo, COOR ₄ , ciclopropilo, ciclopropileno.

	6. Un derivado de indazol de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 5, en el	
	que	
25	W	es -(C=O)-;
	X	es =C(-R)- o =N-;
	Y	es -O-;
	R	es hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxí o alquilo-(C ₁ -C ₆);
	R1	es H o alquilo-(C ₁ -C ₆);
30	R2	es alquilo-(C ₁ -C ₆), bencilo o arilo-(C ₆ -C ₁₀);
	R3	es alquilo-(C ₁ -C ₆); o
	R2 y R3	pueden formar, junto al átomo de nitrógeno que los porta, un sistema de anillo de 5 a 6 miembros monocíclico saturado o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros bicíclico saturado o
35		parcialmente insaturado en los que los miembros individuales de

los sistemas de anillo pueden reemplazarse por un átomo o un grupo atómico de las series -CHR5-, -NR5-; y

R5 es alquilo-(C₁-C₈), o ciclopropilo.

5 7. Un derivado de indazol de la fórmula II según las reivindicaciones 1 a 5, en el que

W es -(C=O)-;

X es =C(-R)- o =N-;

Y es -O-;

10 R es hidrógeno, halógeno, alquilo-(C₁-C₈), hidroxilo, amino, COOR₄, trifluorometilo, alquil-(C₁-C₈)-sulfonilo, nitro, pentafluorosulfanilo, arilo-(C₈-C₁₀), CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃ u O-CO-alquilen-(C₁-C₈)-CO-O-alquilo-(C₁-C₈);

R₁ es H, alquilo-(C₁-C₈) o bencilo;

15 R₂ es alquilo-(C₁-C₈), arilo-(C₈-C₁₀) o tetrametil-tetrahidronaftaleno;

R₃ es H, alquilo-(C₁-C₈); o

R₂ y R₃ pueden formar, junto al átomo de nitrógeno que los porta, un sistema de anillo de 5 a 6 miembros monocíclico saturado o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros bicíclico saturado o parcialmente insaturado en los que los miembros individuales de los sistemas de anillo pueden reemplazarse por uno a dos átomos o grupos atómicos de las series -CHR5-, -CR5R5-, -(C=R5)-, -NR5-, -O-, -S-, con la condición de que dos unidades de las series -O-, -S- puedan no ser adyacentes;

25 R₄ es hidrógeno, alquilo-(C₁-C₈), bencilo; y

R₅ es alquilo-(C₁-C₈), halógeno, trifluorometilo, COOR₄, ciclopropilo, ciclopropileno.

30 8. Un derivado de indazol de la fórmula II según las reivindicaciones 1 a 5 y 8, en el que

NR₂R₃ es piperidina que comprende el miembro atómico CHR5 en la posición 4.

35 9. Un medicamento que comprende uno o más de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Un medicamento con un efecto inhibidor sobre la lipasa sensible a hormonas, que comprende uno o más de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 8.
- 5
11. Un medicamento con un efecto inhibidor sobre la lipasa sensible a hormonas, que comprende uno o más de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más ingredientes activos que tienen efectos favorables en alteraciones o trastornos metabólicos asociados con ellos.
- 10
12. Un medicamento con un efecto inhibidor sobre la lipasa sensible a hormonas, que comprende uno o más de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más antidiabéticos.
- 15
13. Un medicamento con un efecto inhibidor sobre la lipasa sensible a hormonas, que comprende uno o más de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más moduladores de lípidos.
- 20
14. Uso de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 para el tratamiento y/o prevención de trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y de trastornos de la utilización de la glucosa.
- 25
15. Uso de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 para el tratamiento y/o prevención de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.
- 30
16. Uso de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 para el tratamiento y/o prevención de la diabetes mellitus y de las secuelas asociadas a ella.
- 35
17. Uso de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 para el tratamiento y/o prevención de dislipidemias y de sus secuelas.
18. Uso de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las

reivindicaciones 1 a 8 para el tratamiento y/o prevención de estados asociados con el síndrome metabólico.

5 19. El uso de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con al menos un ingrediente activo adicional para el tratamiento y/o prevención de trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y de trastornos de la utilización de la glucosa.

10 20. El uso de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con al menos un ingrediente activo adicional para el tratamiento y/o prevención de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.

15 21. Un procedimiento para producir un medicamento que comprende uno o más de los derivados de indazol de la fórmula I o II según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende mezclar el ingrediente activo con un vehículo adecuado desde un punto de vista farmacéutico, y convertir esta mezcla en una forma adecuada para ser administrada.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 402)

To:

SANOFI-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)

Vorg.

Emp.: 21. Dez. 2005

FE

Applicant's or agent's file reference

2004/0007

☐ ww.☐ atlagen☐ Vert. wie Vorg. / analog

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2005/000365

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.

069/305-0281/8549470

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

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

069/305-0281/8549470

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 International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

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

Facsimile No. (41-22) 338.88.70

Authorized officer

V. BLANC

Telephone No. (41-22) 338 8868

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 []

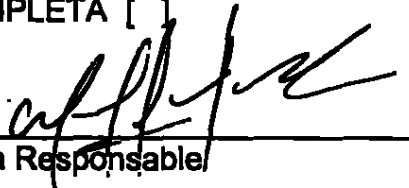
INCOMPLETA []

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 28 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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-074367- -00000-0000
Fec: 2005-07-28 12:22:28 Dep. 2020 NUECREACIONES
No. 11 PATENTE
Evo: 379 FASCNACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 02 - 09 - 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: 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: ZOLLER Gerhard, Petry Stefan, Hülle, Günter,
Dirección: Höhenstrasse 8, Heuer Hubert, Baringhaus
Nacionalidad o Domicilio: 61137 Schöneck, Alemania Karl-Heinz

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/000365

Fecha Enero 15 de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/073199 A1

Fecha Agosto 11 de 2005

⑥ Título (54) DERIVADOS DE INDAZOL COMO INHIBIDORES DE LIPASAS SENSIBLES A HORMONAS.

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 231/56 , A61K 31/416

⑧ PRIORIDAD:

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Numero de Solicitud

SI ☒ NO ☐

Alemania

Febrero 2 de 2004

10 2004 005 172.0

⑨

Comprobante de pago No. LC - 54, 033

Fecha Julio 27 de 2006

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

**EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE DISEÑO INDUSTRIAL**

(21) **Nº.SOLICITUD:**

(51) **INT.CL:**

(22) **FECHA DE
PRESENTACIÓN:**

(71) **SOLICITANTE:**

(30) **PRIORIDAD:**

(31) **Nº.DE SOLICITUD:**

(72) **INVENTOR(ES):**

(32) **FECHA DE
PRESENTACIÓN:**

(33) **PAÍS:**

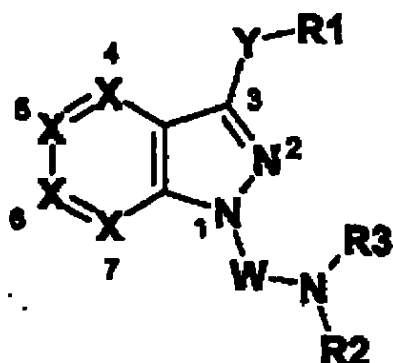
(74) **APODERADO:**

(54) **TÍTULO:**

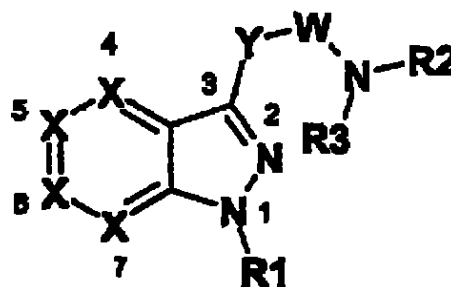
(57) **FIGURAREPRESENTATIVA:**

REVINDICACIONES

1. Un derivado de indazol de las fórmulas I o II



(I)



(II)

5

en los que los significados son:

W $-(C=O)-$, $-(S=O)-$, $-(SO_2)-$;

X $=C(-R)-$ o $=N-$;

Y $-O-$ o $-N(R1)-$;

10

R hidrógeno, halógeno, alquilo- (C_1-C_6) , alquilo- (C_1-C_3) -alquilo- (C_1-C_3) , hidroxil, alquil- (C_1-C_6) -mercapto, amino, alquil- (C_1-C_6) -amino, di-alquil- (C_2-C_{12}) -amino, mono-alquil- (C_1-C_6) -aminocarbonilo, di-alquil- (C_2-C_6) -aminocarbonilo, $COOR_4$, clano, trifluorometilo, alquil- (C_1-C_6) -sulfonilo, alquil- (C_1-C_6) -sulfinilo, aminosulfonilo, nitró, pentafluorosulfonilo, arilo- (C_6-C_{10}) , heteroarilo- (C_5-C_{12}) , $CO-NR_2R_3$, $O-CO-NR_2R_3$, $O-CO$ -alquilen- (C_1-C_6) - $CO-O$ -alquilo- (C_1-C_6) , $O-CO$ -alquilen- (C_1-C_6) - $CO-OH$, $O-CO$ -alquilen- (C_1-C_6) - $CO-$, NR_2R_3 o alquilo- (C_1-C_6) sin sustituir o mono- o poli-sustituido en F;

15

R1 H, alquilo- (C_1-C_6) , bencilo;

20

R2 H, alquilo- (C_1-C_6) , alquil- (C_1-C_4) -fenilo, arilo- (C_6-C_{10}) , donde el fenilo o el arilo pueden estar sustituidos, de manera opcional, con un halógeno, alquilo- (C_1-C_6) , alquilo- (C_1-C_3) , hidroxil, alquil- (C_1-C_6) -mercapto, amino, alquil- (C_1-C_6) -amino, di-alquil- (C_2-C_{12}) -amino, mono-alquil- (C_1-C_6) -aminocarbonilo, di-alquil- (C_2-C_6) -aminocarbonilo, alcoxi- (C_1-C_6) -carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil- (C_1-C_6) -sulfonilo, aminosulfonilo, nitró; o tetrametil-tetrahidronaftaleno;

25

- R3 H, alquilo-(C₁-C₆); o
 R2 y R3 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un sistema de anillo de 4 a 7 miembros monocíclico saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillo de 8 a 14 miembros bicíclico saturado o parcialmente insaturado, en los que los miembros individuales de los sistemas de anillo pueden reemplazarse por uno a tres átomos o grupos atómicos de las series -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, con la condición de que dos unidades de las series -O-, -S-, -SO-, -SO₂- puedan no ser adyacentes;
- R4 hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), bencilo;
 R5 alquilo-(C₁-C₆), halógeno, trifluorometilo, COOR₄, ciclopropilo, ciclopropileno;
- y las sales de éstos toleradas fisiológicamente así como sus formas tautoméricas, con la condición de que en los compuestos de la fórmula (I) con W = CO
- a) R2 y R3 formen, junto al átomo de nitrógeno al que están unidos, un sistema de anillo monocíclico o bicíclico si Y = N(R1) con R1 = H o alquilo-(C₁-C₆) o
- b) Y-R1, R2 y R3 no tienen, de manera simultánea, los significados siguientes: Y-R1 = OH, R2 = arilo-(C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido y R3 = H.
2. Un derivado de indazol de la fórmula I o II según la reivindicación 1, en el que
- Y es -O-.
3. Un derivado de indazol de la fórmula I o II según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que
- W es -(C=O).
4. Un derivado de indazol de las fórmulas I y II, en el que
- NR₂R₃ es un sistema de anillo de 5 a 6 miembros monocíclico saturado que comprende en la posición 4 un átomo o un miembro atómico de las series -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S-.
5. Un derivado de indazol de la fórmula I o II según las reivindicaciones 1 a 4, en el que

104
107

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

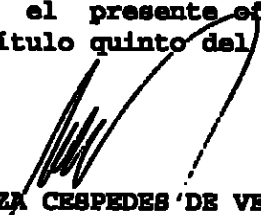
REFERENCIA	Radicación No.	6 74367
	Solicitud internacional	EP2005/000365
	Fecha inicio fase nacional	02/09/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10485

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. En caso de no tener copia y/o anexos del examen preliminar se debe anexar copia del formato PCT/IFEA/402, emitido por la autoridad competente.
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 15 SET. 2006
adpa1