



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06.119702

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Derivados sustituidos del dióxido de
oxazol-benzoisotiazol, método para su producción
y su uso.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C 07D 205/18

71. SOLICITANTE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

DOMICILIO

Frankfurt am Main, Alemania

74. APODERADO

Luis Estiño Leyva

22. BOGOTÁ, D. C.,

27 de noviembre de 2006

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

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 am Main, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, am Main
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: **PETRY Stefan**

Dirección: Sendelbacher Weg 46,

Nacionalidad o Domicilio: 65779 Kelkheim, Alemania

⑤ **PCT (88)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/005321

Fecha Mayo 14 de 2005

WO 2005/116003 A3

Publicación Internacional No. WO 2005/116003 A2

Fecha Diciembre 8 de 2005

⑥ **Título (54) DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL DIÓXIDO DE OXAZOL-BENZOISOTIAZOL, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN Y SU USO.**

N-oxazolil- dióxido de benzisotiazol

⑦ **Clasificación Internacional (51) C07D 205/08**

⑧

PRIORIDAD:

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Numero de Solicitud

SI ☒ NO ☐

Alemania

Mayo 29 de 2004

10 2004 026 532.1

⑨

Comprobante de pago No. 06 - 90,680

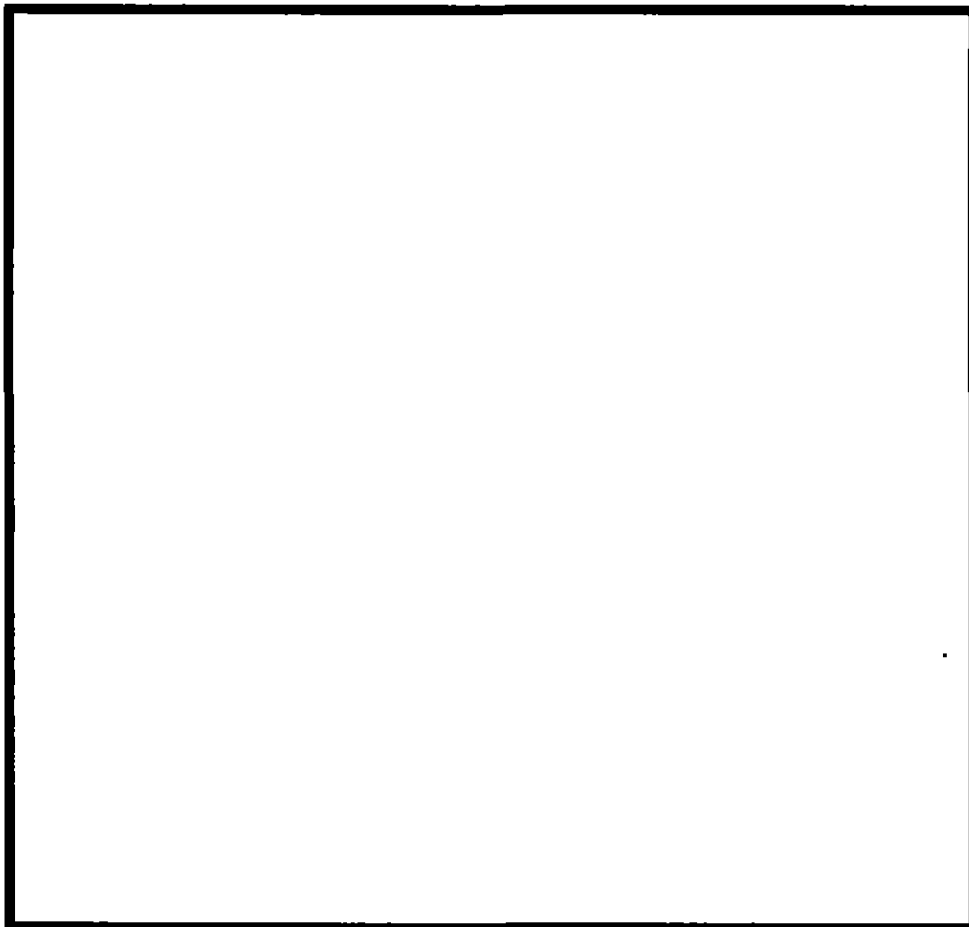
Fecha Noviembre 24/2006

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

ANEXOS

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

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA: 

C.C. 2.930.616 Bogotá T.P. 2898

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
TENNAGELS Norbert	Wilhelmstrasse 16,	53721 Siegburg, Alemania
KIRSCH Reinhard	Steintorwall 17,	38100 Braunschweig, Alemania
BARINGHAUS Karl-heinz	Weingartenstrasse 31,	61200 Wölfersheim, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Formulario No. PCT/RO/101 correspondiente a la solicitud de patente internacional, con su traducción al castellano.

Formulario No. PCT/IB/306 referente a la notificación de un cambio.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 90,680
FECHA : NOVIEMBRE 24 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-119702-00000-0000
Fes: 2006-11-27 16:47:12 Dep. 2020 INUSCREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eva: 379 FASENACIONALI
Act411 PRESENTACION Folio: 80

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JAIRO SANCHEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	44864431	24/11/2006	463,000.00

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

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
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. _____

G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

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

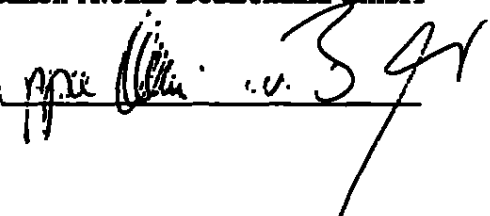
1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial models, as well as their assignments, extensions and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute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

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

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

Signed in on this day of of .

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Signature: 

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

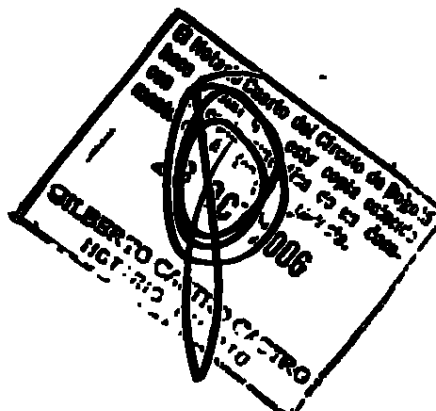
Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

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

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

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

Firmado en el de de .



Nummer 1529/2005 der Urkundenrolle

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

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

Die vorstehenden, heute vor mir anerkannten Unterschriften von

It is officially certified that

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

welchen hiermit beglaubigt.
Sie sind mir persönlich bekannt.

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

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

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

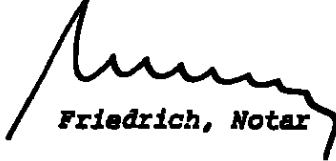
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

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

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

Frankfurt am Main, den 01. Dezember 2005

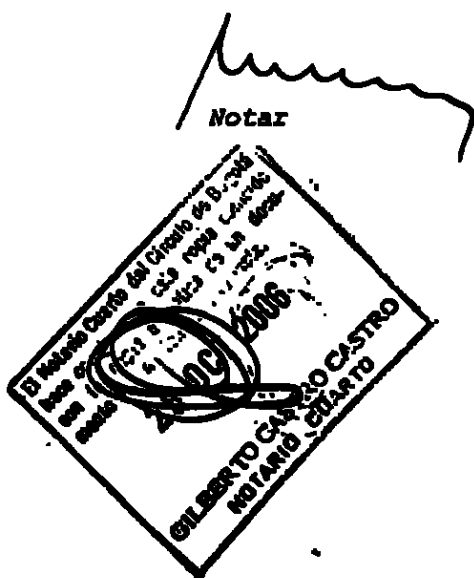



Friedrich, Notar

Kostenrechnung :

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

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





APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

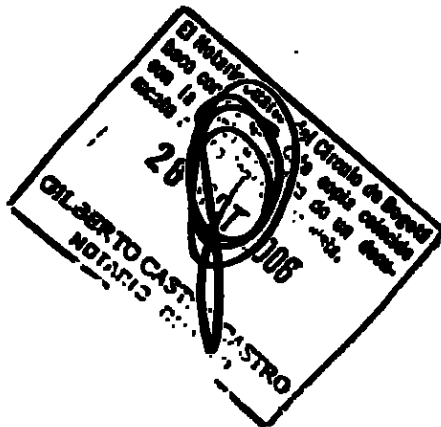
1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars .

Bestätigt

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

10. Unterschrift

i.A. Simon



Registro Notarial Número 1529/2005

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

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

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

quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario.

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

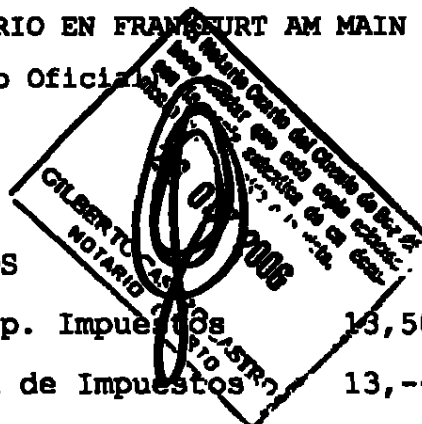
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
domiciliada en Frankfurt am Main

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

Frankfurt am Main, 01 de Diciembre de 2005

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)



Nota de gastos:

Valor del negocio: 10.000,-- EUROS

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

Impuesto Artículo 150 Disposición de Impuestos 13,-- EUROS

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

Total: 30,74 EUROS

Klaus Peter Friedrich, Notario (Firma)

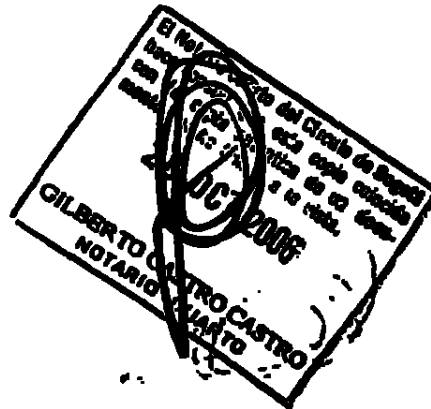
APOSTILLA

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

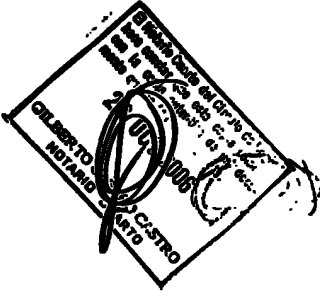
1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por: Friedrich
3. En su calidad de: Notario nombrado oficialmente
4. Y lleva el sello oficial del: Notario

Confirmado

5. 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. 2488 Minjusticia



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

100145
Adolf Watzke
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

205 DIC 27 P 2 03
Jefe de Legación
CUBA D.C.

**CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES**

El(la) infrascrito(s) _____ 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 _____.

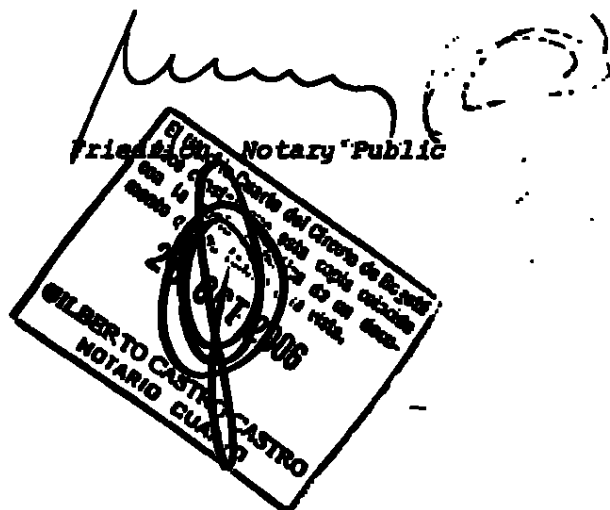
**Certification
Companies**

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

n this 19 day of May 2006



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)



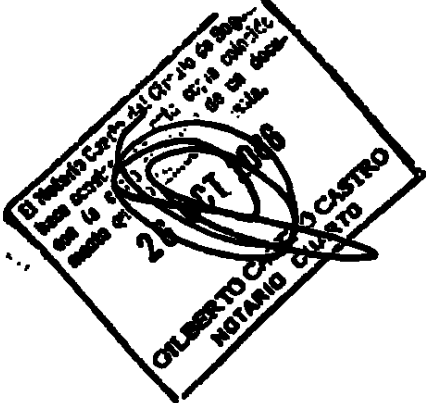
1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars

Bestätigt

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



I.A. Simon



[Traducción Oficial del Inglés]

Certificación

Compañías

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

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

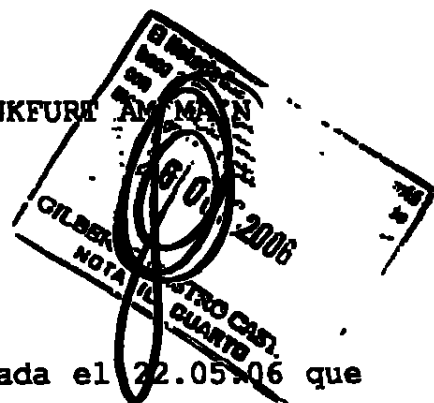
Firmado en

Frankfurt am Main

El día de hoy, 19 de Mayo de 2006

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)



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

M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ

Traductor Oficial

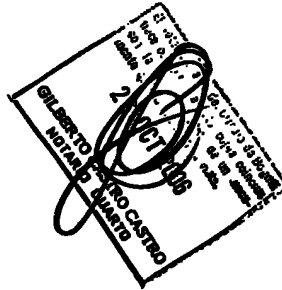
Res. 911 de Mayo 1988 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO:

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

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



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. Dezember 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/116003 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 285/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/005321

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. Mai 2005 (14.05.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 026 532.1 29. Mai 2004 (29.05.2004) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETRY, Stefan
[DE/DE]; Sendelbacher Weg 46, 65779 Kalkheim (DE).
TENNAGELS, Norbert [DE/DE]; Wilhelmstrasse 16,
53721 Siegburg (DE). KIRSCH, Reinhard [DE/DE];
Steintorwall 17, 38100 Braunschweig (DE). BARING-
HAUS, Karl-Heinz [DE/DE]; Weingartenstrasse 31,
61200 Wölfersheim (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, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, 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).

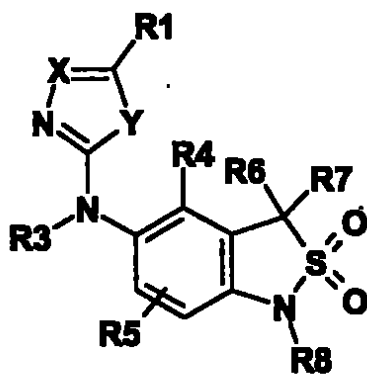
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

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

(54) Title: SUBSTITUTED OXAZOLOBENZOISOTHAZOLE DIOXIDE DERIVATIVES METHOD FOR PRODUCTION AND
USE THEREOF

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE OXAZOL-BENZOISOTHAZOLDIOXIDDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HER-
STELLUNG UND DEREN VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), where the groups have
the given meanings and the physiologically-acceptable salts thereof. The compounds are
suitable as medicaments for lowering blood sugar levels and for prevention and treatment of
diabetes.

(57) Zusammenfassung: Substituierte Oxazol-Benzisothiazoldioxidderivate, Verfahren
zu deren Herstellung und deren Verwendung Die Erfindung betrifft Verbindungen
der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren
physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Medikamente zur
Blutzuckersenkung und zur Prävention und Behandlung von Diabetes.

WO 2005/116003 A2

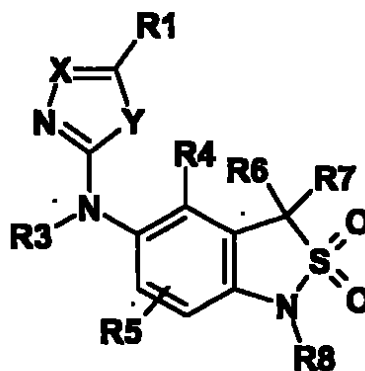
Substituierte Oxazol-Benzothiazolidindioxide, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft substituierte Oxazol-Benzothiazolidindioxide sowie deren
5 physiologisch verträgliche Salze.

Es sind bereits strukturähnliche Benzothiazolidindioxide im Stand der Technik sowie deren Verwendung zur Behandlung von Diabetes beschrieben (WO 02/11722).

10 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Mellitus möglich ist. Die Verbindungen sollten dazu eine therapeutisch verwertbare Blutzucker senkende Wirkung entfalten. Insbesondere sollten die Verbindungen gegenüber den
15 Verbindungen aus WO 02/11722 eine verbesserte Wirkung oder ein verbessertes ADME-Profil (Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion) aufweisen.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



I

20

worin bedeuten

X O, C-R2;

Y O, C-R2,

25 wobei immer eine der Gruppen X und Y gleich O und die andere gleich C-R1 ist;

- 5
 10
 15
 20
 25
 30
- R1, R2 unabhängig voneinander H, Aryl, COOH, (C₁-C₈)-Alkylen-COOH, -COO(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-COO(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₁-C₈)-alkylen-Aryl, Heterocyclus, (C₁-C₈)-alkylen-Heterocyclus, CF₃, OCF₃, CN, (CH₂)₁₋₈-OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -C(O)O-Alkyl, COOH, CON(R₉)(R₁₀) wobei die Arylreste sowie die heterocyclischen Reste ein oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀), Piperidinon, Piperazin, Piperazinon, N-(C₁-C₈-Alkylen)-Piperazin, N-(C₁-C₈-Alkylen)-Piperazinon, Morpholin, Thiomorpholin, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)₀₋₂-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-N(R₉)(R₁₀), CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₈)-Alkylen-COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-COO(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, Phenyl, wobei diese Piperidinon, Piperazin, Piperazinon, N-(C₁-C₈-Alkylen)-Piperazin, N-(C₁-C₈-Alkylen)-Piperazinon, Morpholin, Thiomorpholin und Phenylringe ein oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, COOH, CN, NO₂, -O-(C₁-C₈)-Alkyl, -NH-O-(C₁-C₈)-Alkyl, -(CO)-NH-O-(C₁-C₈)-Alkylen-N(R₉)(R₁₀), -(CO)-(C₁-C₈)-Alkyl, -(C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀);
- R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, -C(O)-Aryl, (C₁-C₈)-Alkylen-Heterocyclus, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei die Aryl- und Heterocyclischen Reste ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl, CF₃ oder OCF₃ substituiert sein können;
- R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, N(R₉)(R₁₀), CN, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, (C₁-C₈)-Alkylen-COOH, CON(R₉)(R₁₀), (C₁-C₈)-Alkylen-CON(R₉)(R₁₀), COO(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-COO(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)₀₋₂-(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)₂-N(R₉)(R₁₀), CH₂OH, CH₂OCH₃;
- R6, R7 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₈)-Alkyl, Cyclopropyl, Tetrafluorocyclopropyl, Difluorocyclopropyl; oder

R6 und R7 bilden gemeinsam die Gruppe =CH₂;

R 8 H, CH₃, CF₃, CH₂OH;

5 R 9 H, (C₁-C₄)-Alkyl;

R 10 H, (C₁-C₄)-Alkyl; oder

10 R 9 und R10 bilden gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, ein 3-9 gliedriges Ringsystem;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R1 Aryl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₁-C₈)-alkylen-Aryl, Heterocyclus, (C₁-C₈)-alkylen-Heterocyclus, CF₃, OCF₃, CN, (CH₂)₁₋₈-OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, C(O)O-alkyl, COOH, CON(R9)(R10), wobei die Arylreste sowie die heterocyclischen Reste ein oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂-OH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, N(R9)(R10), Piperidinon, Piperazin, Piperazinon, N-(C₁-C₈-Alkylen)-Piperazin, N-(C₁-C₈-Alkylen)-Piperazinon, Morpholin, Thiomorpholin, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)₀₋₂-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-N(R9)(R10), CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₈)-Alkylen-COOH, -COO(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen -COO(C₁-C₈)-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Phenyl, wobei diese Piperidinon, Piperazin, Piperazinon, N-(C₁-C₈-Alkylen)-Piperazin, N-(C₁-C₈-Alkylen)-Piperazinon, Morpholin, Thiomorpholin und Phenylringe ein oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂-OH, COOH, CN, NO₂, -O-(C₁-C₈)-Alkyl, -NH-O-(C₁-C₈)-Alkyl, -(CO)-NH-O-(C₁-C₈)-Alkylen-N(R9)(R10), -(CO)-(C₁-C₈)-Alkyl, -(C₁-C₈)-

20

25

30

Alkyl, CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀);

- R2** H, Aryl, COOH, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH, -COO(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COO(C₁-C₆)-Alkyl; (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-alkylen-Aryl, Heterocyclus, (C₁-C₆)-alkylen-Heterocyclus, CF₃, OCF₃, CN, -(CH₂)₁₋₆-OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, C(O)O-alkyl, COOH, CON(R₉)(R₁₀), wobei die Arylreste sowie die heterocyclischen Reste ein oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀), Piperidinon, Piperazin, Piperazinon, N-(C₁-C₆-Alkylen)-Piperazin, N-(C₁-C₆-Alkylen)-Piperazinon, Morpholin, Thiomorpholin, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)₀₋₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N(R₉)(R₁₀), CO-(C₁-C₆)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH, -COO(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COO(C₁-C₆)-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Phenyl;
- R3** H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-Aryl, -C(O)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclus, CO-(C₁-C₆)-Alkyl;
- R4, R5** unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, N(R₉)(R₁₀), CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH, -CON(R₉)(R₁₀), (C₁-C₆)-Alkylen-CON(R₉)(R₁₀), COO(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COO(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)₀₋₂-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)₂-N(R₉)(R₁₀), CH₂OH, CH₂OCH₃;
- R6, R7** unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, Cyclopropyl, Tetrafluorocyclopropyl, Difluorocyclopropyl; oder
R6 und R7 bilden gemeinsam die Gruppe =CH₂;
- R 8** H, CH₃, CF₃, CH₂OH;
- R 9** H, (C₁-C₄)-Alkyl;

R 10 H, (C₁-C₄)-Alkyl; oder

R 9 und R10 bilden gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, ein 3-9 gliedriges Ringsystem;

5

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R1 Phenyl, Naphthyl, Thionaphthyl, Pyridyl, wobei Phenyl, Naphthyl, Thionaphthyl und Pyridyl ein oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, CF₃, OCF₃, N(R9)(R10), Piperidinon, Piperazin, Piperazinon, N-(C₁-C₆-Alkyl)-Piperazin, N-(C₁-C₆-Alkyl)-Piperazinon, Morpholin, Thiomorpholin, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)₀₋₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N(R9)(R10), CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, (C₁-C₆)-Alkyl-COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Phenyl, wobei diese Piperidinon, Piperazin, Piperazinon, N-(C₁-C₆-Alkyl)-Piperazin, N-(C₁-C₆-Alkyl)-Piperazinon, Morpholin, Thiomorpholin und Phenylringe ein oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, COOH, CN, NO₂, -O-(C₁-C₆)-Alkyl, -NH-O-(C₁-C₆)-Alkyl, -(CO)-NH-O-(C₁-C₆)-Alkyl-N(R9)(R10), -(CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, N(R9)(R10);
15
20
25

R2 H, (C₁-C₆)-Alkyl, COOH, (C₁-C₆)-Alkyl-COOH, -COO(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-Alkyl;
30

30

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Aryl, -C(O)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkyl-Heterocyclus, CO-(C₁-C₆)-Alkyl;

R4, R5 H;

R6, R7 H;

5

R 8 H;

R 9 H, (C₁-C₄)-Alkyl;

10 R 10 H, (C₁-C₄)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R1 Phenyl, wobei Phenyl, Naphthyl, Thionaphthyl und Pyridyl ein oder
mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, (C₁-C₈)-Alkyl,
20 (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, CF₃, OCF₃, N(R9)(R10), Piperidinon,
Piperazin, Piperazinon, N-(C₁-C₈-Alkyl)-Piperazin, N-(C₁-C₈-Alkyl)-
Piperazinon, Morpholin, Thiomorpholin, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)₀₋₂-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-N(R9)(R10), CO-(C₁-C₈)-Alkyl, COOH, (C₁-C₈)-
Alkyl-COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-COO(C₁-C₈)-Alkyl, C₃-
25 C₁₀-Cycloalkyl, Phenyl, wobei diese Piperidinon, Piperazin, Piperazinon,
N-(C₁-C₈-Alkyl)-Piperazin, N-(C₁-C₈-Alkyl)-Piperazinon, Morpholin,
Thiomorpholin und Phenylringe ein oder mehrfach substituiert sein
können mit F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, COOH, CN, NO₂, -O-(C₁-C₈)-Alkyl, -
NH-O-(C₁-C₈)-Alkyl, -(CO)-NH-O-(C₁-C₈)-Alkyl-N(R9)(R10), -(CO)-(C₁-
30 C₈)-Alkyl, -(C₁-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, N(R9)(R10);

R2 H, (C₁-C₈)-Alkyl, -C(O)O-(C₁-C₈)-Alkyl, -(C₁-C₈)-Alkyl-C(O)O-(C₁-C₈)-

Alkyl, -COOH, -(C₁-C₆)-Alkylen-COOH;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-Aryl, -C(O)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclus, CO-(C₁-C₆)-Alkyl;

5

R4, R5 H;

R6, R7 H;

10 R 8 H;

R 9 H;

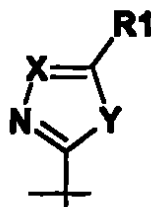
R 10 H

15

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Zur Erläuterung:

20 Der Oxazolrest



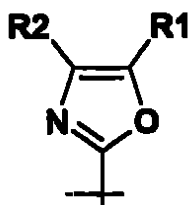
hat bei der Bedeutung der Reste von

X gleich C-R2;

25 Y gleich O;

die Struktur

8

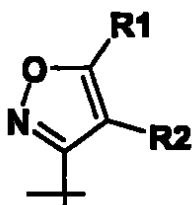


und bei der Bedeutung der Reste von

X gleich O;

5 Y gleich C-R2;

die Struktur



10

Weiterhin sind Verbindungen bevorzugt, worin X gleich C-R2 und Y gleich O ist.

15

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

20

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

25

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer

Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure.

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

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

15

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

20 Metaboliten hiervon zu bilden.

20

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

25 erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle

30 polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

30

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

- 5 Unter einem Alkylrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit einem oder mehreren Kohlenstoffen verstanden, wie z.B. Methyl, Ethyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, Hexyl.

Die Alkylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterocyclus,;

- 10 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterocyclus)₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

- 20 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(Aryl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(Heterocyclus)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterocyclus)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl,

N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(C₁-C₈)-Alkyl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(C₁-C₈)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₈)-Alkyl)-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₈)-Alkyl)-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(Aryl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylrest oder
 5 Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₈)-Alkyl, N((C₁-C₈)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂.

Unter einem Alkenylrest wird eine geradkettige oder verzweigte
 10 Kohlenwasserstoffkette mit zwei oder mehreren Kohlenstoffen sowie einer oder mehreren Doppelbindungen verstanden, wie z.B. Vinyl, Allyl, Pentenyl.

Die Alkenylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)-Alkyl, CON[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-
 15 Alkyl O-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₈)-Aryl, O-CO-(C₁-C₈)-Heterocyclus,;

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₈)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N(C₁-C₈)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-
 20 N(C₁-C₈)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, , SO₂-N((CH₂)_n-(Heterocyclus)₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N((C₁-C₈)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(C₁-C₈)-Alkyl -COO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-Aryl, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-Heterocyclus, N(C₁-C₈)-Alkyl -COO-Aryl, N(C₁-C₈)-Alkyl -COO-Heterocyclus, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-NH-Aryl, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-NH-Heterocyclus, N((C₁-C₈)-Alkyl)-CO-N-(C₁-C₈)-Alkyl)₂, N((C₁-C₈)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₈)-Alkyl)-Aryl, N((C₁-C₈)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₈)-Alkyl)-Heterocyclus, N((C₁-C₈)-Alkyl)-CO-N-(Aryl)₂, N((C₁-C₈)-Alkyl)-CO-N-

(Heterocyclus)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Heterocyclus)-COO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterocyclus)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(C₁-C₈)-Alkyl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(C₁-C₈)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₈)-Alkyl)-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₈)-Alkyl)-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 - 6 sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₈)-Alkyl, N((C₁-C₈)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂.

Unter einem Alkinylrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit zwei oder mehreren Kohlenstoffen sowie einer oder mehreren Dreifachbindungen verstanden, wie z.B. Ethinyl, Propinyl, Hexinyl.

Die Alkinylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₈)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)Alkyl, CON[(C₁-C₈)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl O-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₈)-Aryl, O-CO-(C₁-C₈)-Heterocyclus; PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₈)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N(C₁-C₈)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N(C₁-C₈)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterocyclus)₂ wobei n = 0 - 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N((C₁-C₈)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acy, NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(C₁-C₈)-Alkyl -COO-(C₁-C₈)-Alkyl,

$N(C_1-C_6)\text{-Alkyl -CO-Aryl}$, $N(C_1-C_6)\text{-Alkyl -CO-Heterocyclus}$, $N(C_1-C_6)\text{-Alkyl -COO-Aryl}$,
 $N(C_1-C_6)\text{-Alkyl -COO-Heterocyclus}$, $N(C_1-C_6)\text{-Alkyl -CO-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $N(C_1-C_6)\text{-Alkyl -CO-NH-Aryl}$, $N(C_1-C_6)\text{-Alkyl -CO-NH-Heterocyclus}$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl)-CO-N-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}_2$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl)-CO-N((C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)-Aryl}$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl)-CO-N((C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)-Heterocyclus}$,
 5 $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl)-CO-N-(Aryl)}_2$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl)-CO-N-(Heterocyclus)}_2$, $N(Aryl)\text{-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $N(Heterocyclus)\text{-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $N(Aryl)\text{-COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $N(Heterocyclus)\text{-COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $N(Aryl)\text{-CO-Aryl}$, $N(Heterocyclus)\text{-CO-Aryl}$, $N(Aryl)\text{-COO-Aryl}$, $N(Heterocyclus)\text{-COO-Aryl}$, $N(Aryl)\text{-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $N(Heterocyclus)\text{-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $N(Aryl)\text{-CO-NH-Aryl}$,
 10 $N(Heterocyclus)\text{-CO-NH-Aryl}$, $N(Aryl)\text{-CO-N-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}_2$, $N(Heterocyclus)\text{-CO-N-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}_2$, $N(Aryl)\text{-CO-N((C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)-Aryl}$, $N(Heterocyclus)\text{-CO-N((C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)-Aryl}$, $N(Aryl)\text{-CO-N-(Aryl)}_2$, $N(Heterocyclus)\text{-CO-N-(Aryl)}_2$, $Aryl$, $O\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-Aryl}$, $O\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-Heterocyclus}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃,
 15 NO₂, CN, OCF₃, $O\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, NH₂, $NH(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl)}_2$, SO₂-CH₃, COOH, $COO\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, CONH₂.

20 Unter einem Arylrest wird ein Phenyl, Naphthyl-, Biphenyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest verstanden.

Die Arylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, $COO(C_1-C_6)\text{Alkyl}$, CONH₂, $CONH(C_1-C_6)\text{Alkyl}$, $CON[(C_1-C_6)\text{Alkyl}]_2$, Cycloalkyl, $(C_1-C_{10})\text{-Alkyl}$, $(C_2-C_6)\text{-Alkenyl}$, $(C_2-C_6)\text{-Alkynyl}$, $O\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $O\text{-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $O\text{-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Aryl}$, $O\text{-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Heterocyclus}$,
 25

PO_3H_2 , SO₃H, SO₂-NH₂, $SO_2NH(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $SO_2N[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]_2$, $S\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $S\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-Aryl}$, $S\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-Heterocyclus}$, $SO\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $SO\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-Aryl}$, $SO\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-Heterocyclus}$, $SO_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $SO_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-Aryl}$, $SO_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-Heterocyclus}$, $SO_2\text{-NH(CH}_2\text{)}_n\text{-Aryl}$, $SO_2\text{-NH(CH}_2\text{)}_n\text{-Heterocyclus}$, $SO_2\text{-N(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl(CH}_2\text{)}_n\text{-Aryl}$, $SO_2\text{-N(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl(CH}_2\text{)}_n\text{-Heterocyclus}$, $SO_2\text{-N((CH}_2\text{)}_n\text{-Aryl)}_2$, $SO_2\text{-N((CH}_2\text{)}_n\text{-(Heterocyclus)}_2$ wobei $n = 0 - 6$ sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest
 30

bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

- C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N((C₁-C₈)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(C₁-C₈)-Alkyl -COO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-Aryl, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-Heterocyclus, N(C₁-C₈)-Alkyl -COO-Aryl, N(C₁-C₈)-Alkyl -COO-Heterocyclus, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-NH-Aryl, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-NH-Heterocyclus, N((C₁-C₈)-Alkyl)-CO-N-(C₁-C₈)-Alkyl)₂, N((C₁-C₈)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₈)-Alkyl)-Aryl, N((C₁-C₈)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₈)-Alkyl)-Heterocyclus, N((C₁-C₈)-Alkyl)-CO-N-(Aryl)₂, N((C₁-C₈)-Alkyl)-CO-N-(Heterocyclus)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Heterocyclus)-COO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterocyclus)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(C₁-C₈)-Alkyl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(C₁-C₈)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₈)-Alkyl)-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₈)-Alkyl)-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(Aryl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₈)-Alkyl, N((C₁-C₈)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₈)-Alkyl, CONH₂.

- 25 Unter einem Cycloalkylrest wird ein einen oder mehrere Ringe enthaltendes Ringssystem, welches gesättigt oder partiell ungesättigt (mit einer oder zwei Doppelbindungen) vorliegt, verstanden, das ausschließlich aus Kohlenstoffatomen aufgebaut ist, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl oder Adamantyl.
- 30 Die Cycloalkylrestereste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₈)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)Alkyl, CON[(C₁-C₈)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₈)-

Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterocyclus,;

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterocyclus)₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclisch Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl,

NH₂ substituiert sein kann;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(Aryl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(Heterocyclus)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterocyclus)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(Aryl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.

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

Geeignete "Heterocyclische Ringe" bzw. "Heterocyclische Reste" sind Acridinyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, Furyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridoazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Xanthenyl.

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

Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

Umfasst sind weiterhin ein oder mehrfach benzoannellierte Derivate dieser

Heterozyklen.

Die Heterocyclischen Ringe bzw. Heterocyclische Reste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH,

5 COO(C₁-C₈)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₈)Alkyl, CON[(C₁-C₈)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl O-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₈)-Aryl, O-CO-(C₁-C₈)-Heterocyclus;

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₈)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-

10 Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N(C₁-C₈)-Alkyl(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N(C₁-C₈)-Alkyl(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-

(Heterocyclus)₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zwelfach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl,

15 NH₂ substituiert sein kann;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N((C₁-C₈)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(C₁-C₈)-Alkyl -COO-(C₁-C₈)-Alkyl,

20 N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-Aryl, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-Heterocyclus, N(C₁-C₈)-Alkyl -COO-Aryl, N(C₁-C₈)-Alkyl -COO-Heterocyclus, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-NH-Aryl, N(C₁-C₈)-Alkyl -CO-NH-Heterocyclus, N((C₁-C₈)-Alkyl)-CO-N-(C₁-C₈)-Alkyl)₂, N((C₁-C₈)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₈)-Alkyl)-Aryl, N((C₁-C₈)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₈)-Alkyl)-Heterocyclus, N((C₁-C₈)-Alkyl)-CO-N-(Aryl)₂, N((C₁-C₈)-Alkyl)-CO-N-

25 (Heterocyclus)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Heterocyclus)-COO-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterocyclus)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-

NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-NH-(C₁-C₈)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(C₁-C₈)-Alkyl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-

30 (C₁-C₈)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₈)-Alkyl)-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₈)-Alkyl)-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(Aryl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylrest oder

Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.

5

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im
10 allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die
geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B.
15 von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare
Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur
20 Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem
verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen
Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich
25 für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert,
beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein,
einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen
30 pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen,
dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen

gemischt werden.

- Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.
- Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren 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/dispersgierenden Mittel in einer

geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

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

10

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

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 mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form
25 bringt.

25

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen
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%.

30

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

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2003, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265, WO 99/03861, WO 01/04156, WO 00/34331, WO00/34332, WO91/11457 und US 6,380,357 offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide , BMS-201038, R-103757, verabreicht.

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

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

10

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

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

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

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

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

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

30

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

verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.
- 5

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

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

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

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

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

- 20 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, 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-chinazolinylmethoxy)-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

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

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

- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
- 5 mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.
- 10 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-
- 15 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-
- 20 Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; 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. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO
- 30 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B.

humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Proteine 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881),

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

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

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Blutdrucksenker, wie z.B. ein ACE-Hemmer.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

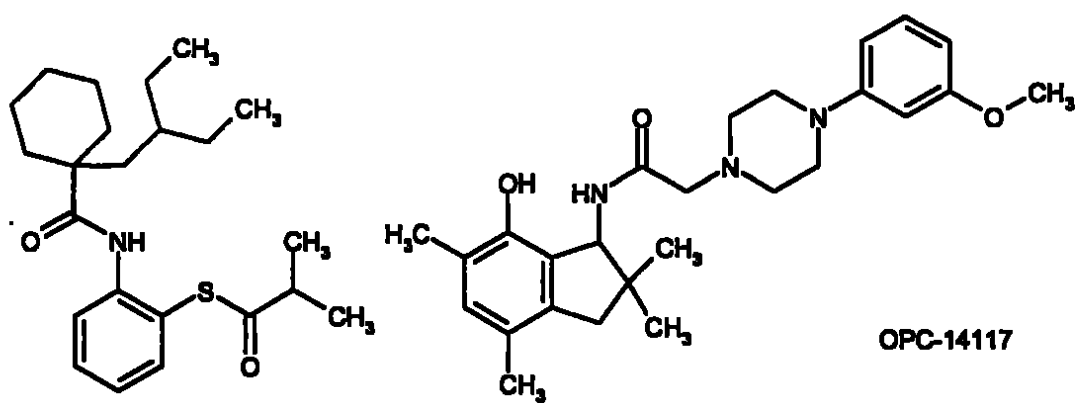
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

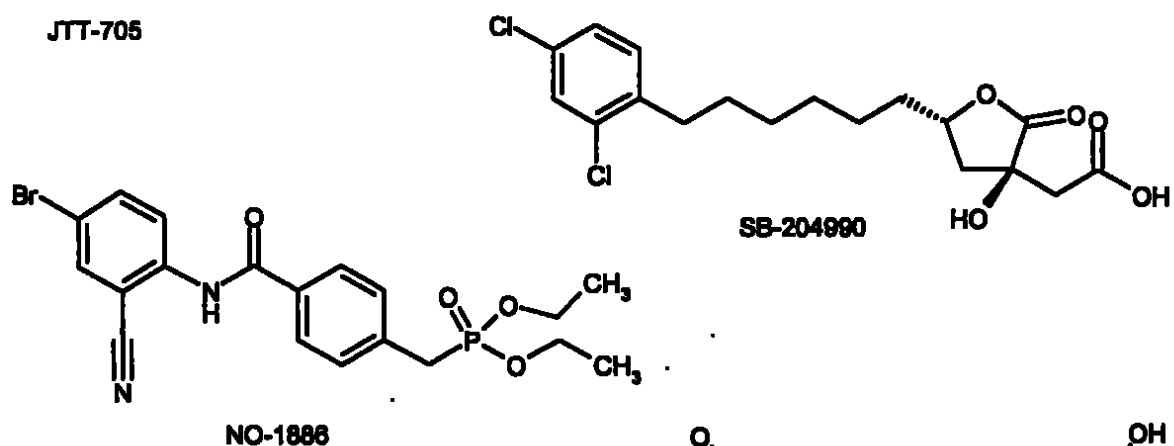
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia,

ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob
enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients
GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination
mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von
5 Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von
Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

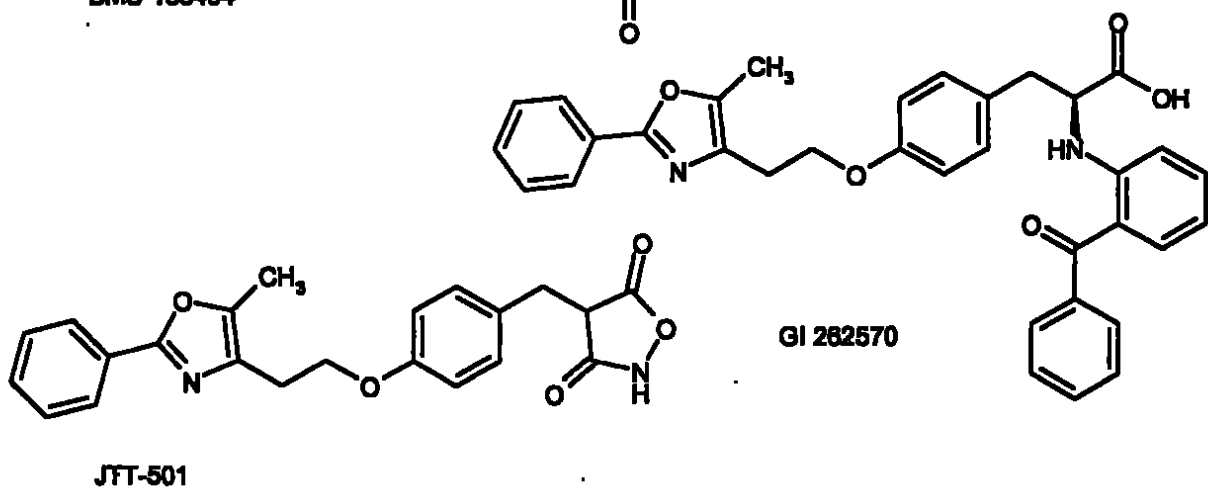
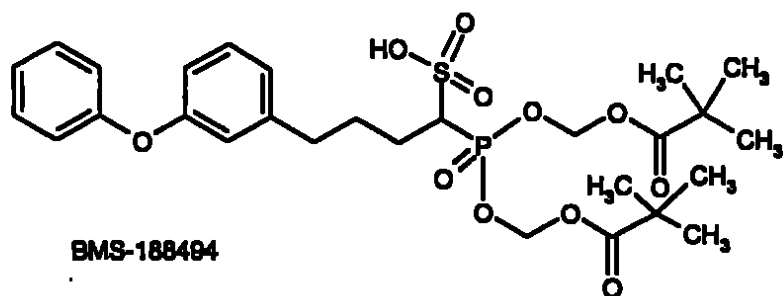
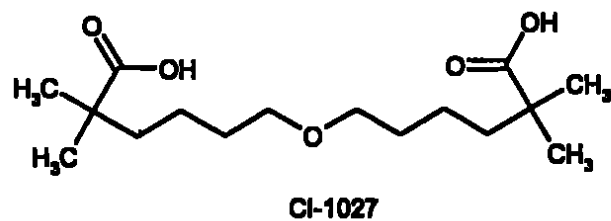
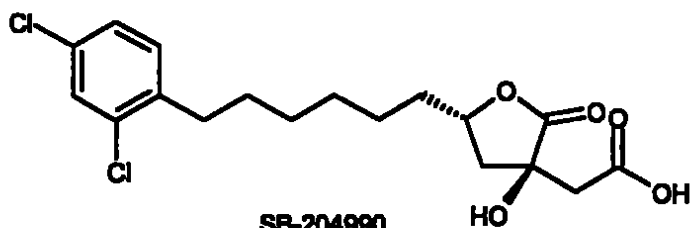
Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen
Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und
10 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als
unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen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



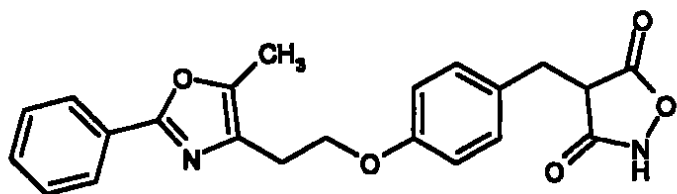
JTT-705



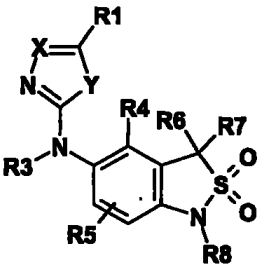
SB-204990



JTT-501

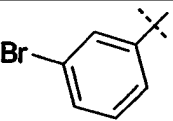
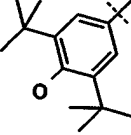
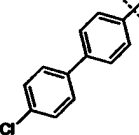
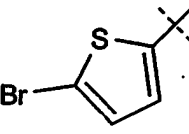


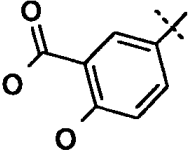
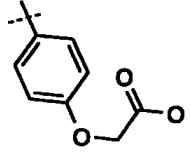
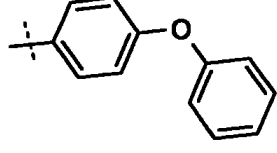
Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.



I

Bsp	X	Y	R1	R3	R4	R5	R6	R7	R8	Fp.
1	CH	O	A benzene ring with a cyano group (N≡C) at the para position and a methyl group (CH3) at the ortho position relative to the attachment point.	H	H	H	H	H	H	

2	CH	O		H	H	H	H	H	H	
3	CH	O		H	H	H	H	H	H	
4	CH	O		H	H	H	H	H	H	
5	CH	O		H	H	H	H	H	H	
6	CH	O		H	H	H	H	H	H	

7	CH	O		H	H	H	H	H	H	
8	CH	O		H	H	H	H	H	H	
9	O-	C=		CH ₃	H	H	H	H	H	

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Enzymatische Prüfsysteme zum Nachweis der Hemmung einer Phosphatase

- 5 Die Verbindungen der Formel I wurden in einem in vitro Assay auf ihre Phosphatase inhibierende Wirkung getestet. Die Enzympräparation und die Durchführung des Assays wurde wie folgt durchgeführt.

Gewinnung der Enzympräparation:

10 A) Zellkultur:

Sf9 Zellen (=Zelltyp von *Spodoptera frugiperda*; erhältlich bei invitrogen) werden in Spinnerflaschen bei 28°C in Grace's supplementiertem Medium (Gibco-BRL) mit 10% Hitze-inaktiviertem fötalem Kälberserum (Gibco-BRL) gemäß dem Protokoll von Summers und Smith (A Manual for Methods for Baculovirus Vectors and Insect Culture Procedures [Bulletin No. 15555]. Texas A & M University, Texas Agricultural Experiment Station, College Station, TX, 1987) kultiviert.

- 15 Konstruktion von rekombinanten Baculovirus Transfervektoren: cDNA kodierend für die regulatorischen and katalytischen Domänen der menschlichen PTP1B, aber ohne die carboxy-terminale hydrophobe Region (entsprechend 1-299 aa) wurde über Polymerasekettenreaktion über Primer mit angefügten Klonierungsstellen und geeigneten cDNA Matrizen (erhältlich beispielsweise von invitrogen) erhalten und dann in Baculovirusexpressionvektoren (Amersham Pharmacia Biotech.) kloniert. Die rekombinanten Baculoviren wurden mit Hilfe
- 20 des Bac-to-Bac Baculovirus Expression systems (erhältlich von Gibco-BRL) hergestellt. Das Gen wurde in das pFASTBAC Donorplasmid kloniert (erhältlich von Life Technologies). Das resultierende Plasmid wurde in kompetente DH10BAC *Escherichia coli* Zellen (erhältlich von Life Technologies) transformiert. Nach der Transposition und Antibiotikaselektion wurde die
- 25 rekombinante Plasmid-DNA von selektierten *E. coli* Kolonien isoliert und dann für die Transfektion von Sf9 Insektenzellen benutzt. Der Viruspartikel im
- 30

Überstandsmedium wurde dreimal amplifiziert bis auf ein virales Stockvolumen von 500 ml.

B) Produktion von rekombinantem Protein:

Baculovirusinfektion einer 500-ml Spinnerkultur von Sf9 Zellen wurde im wesentlichen durchgeführt wie von Summers und Smith beschrieben (s.o.). Sf9 Zellen bei einer Dichte von $1-3 \times 10^6$ Zellen/ml wurden durch Zentrifugation bei 300 g für 5 min pelletiert, der Überstand wurde entfernt und die Zellen in einer Dichte von 1×10^7 Zellen/ml in einem geeigneten rekombinanten Viralstock (MOI 10) resuspendiert. Nach vorsichtigem Schütteln für 1.5 Std. bei Raumtemperatur wurde frisches Medium hinzugegeben, um eine Zelldichte von 1×10^6 Zellen/ml zu erreichen. Die Zellen wurden dann in Suspension bei 28°C für geeignete Perioden nach Postinfektion kultiviert.

C) Zelluläre Fraktionierung und Gesamtzellextrakte von infizierten Sf9 Zellen:

Nach der Postinfektion wurden Aliquots einer Analyse der Proteinexpression durch SDS-PAGE und Westernblotanalyse unterzogen. Die zelluläre Fraktionierung wurde durchgeführt wie beschrieben (Cromlish, W. and Kennedy, B. Biochem. Pharmacol. 52: 1777-1785, 1996). Gesamtzellextrakte wurden von 1-ml Aliquots der infizierten Sf9 Zellen nach bestimmten Zeiten Postinfektion gewonnen. Die pelletierten Zellen (300xg, 5 min) wurden einmal in Phosphate-gepufferter Saline (4°C) gewaschen, resuspendiert in 50 µl Wasser und durch wiederholtes Einfrieren/Auftauen aufgeschlossen. Proteinkonzentrationen wurden mit Hilfe der Bradfordmethode und Rinderserumalbumin als Standard bestimmt.

Durchführung des Assays:

A) Dephosphorylierung eines Phosphopeptids:

Dieser Assay beruht auf der Freisetzung von Phosphat aus einem Konsensussubstratpeptid, welches im nanomolaren Konzentrationsbereich durch die Malachitgrün-Ammoniummolybdate-Methode (Lanzetta, P.A., Alvarez, L.J., Reinach, P.S., Candia, O.A. Anal Biochem. 100: 95-97, 1979) adaptiert für das Mikrotiterplattenformat nachgewiesen wird. Das Dodecatrisphosphopeptid, TRDIYETDYRK (Biotrend, Köln) entspricht den Aminosäuren 1142-1153 der

katalytischen Domaäne des Insulinrezeptors und wird (auto)phosphoryliert an den Tyrosinresten 1146, 1150, und 1151. Die rekombinante hPTP1B wurde mit Assaypuffer verdünnt (40 mM Tris/HCl, pH 7.4, 1 mM EDTA, 20 mM DTT), entsprechend einer Aktivität von 1000-1500 nmol/min/mg Protein und (eine 20 µl-Portion) dann vorinkubiert (15 min, 30°C) in Ab- oder Anwesenheit der Testsubstanz (5 µl) in der gewünschten Konzentration (Endkonz. DMSO 2 % max.) in einem Gesamtvolumen von 90 µl (Assaypuffer). Zum Start der Dephosphorylierungsreaktion wurde das Peptidsubstrat (10 µl, vorgewärmt auf 30°C) zur vorinkubierten Enzympräparation mit oder ohne Testsubstanz (Endkonz. 0.2-200 µM) hinzugegeben und die Inkubation für 1 Std. fortgesetzt. Die Reaktion wurde beendet durch Hinzufügen von 100 µl Malachitgrünhydrochlorid (0.45 %, 3 Teile), Ammoniummolybdattetrahydrat (4.2 % in 4 N HCl, 1 Teil) und 0.5 % Tween 20 als Stopplösung. Nach 30 min Inkubation bei 22°C für die Entwicklung der Farbe wurde die Absorption bei 650 nm mit Hilfe eines Mikrotiterplattenlesegeräts (Molecular Devices) bestimmt. Proben und Leerwerte wurden als Dreifachwerte gemessen. Die PTP1B Aktivität wurde als Nanomole an freigesetztem Phosphat pro min und mg Protein mit Kaliumphosphat als Standard berechnet. Die Inhibition der rekombinanten hPTP1B durch Testsubstanzen wurde als Prozent der Phosphatasekontrolle berechnet. Die IC₅₀-Werte zeigen signifikante Übereinstimmung mit einer Vier-Parameter-nichtlinearen logistischen Regressionskurve.

B) Spaltung von p-Nitrophenylphosphat:

Dieser Assay beruht auf der Absorptionsveränderung des nicht-physiologischen Substrats p-Nitrophenylphosphat während der Spaltung zu Nitrophenol unter Standardbedingungen (Tonks, N.K., Diltz, C.D., Fischer, E.H. J. Biol. Chem. 263: 6731-6737, 1988; Burke T.R., Ye, B., Yan, X.J., Wang, S.M., Jia, Z.C., Chen, L., Zhang, Z.Y., Barford, D. Biochemistry 35: 15989-15996, 1996). Die Inhibitoren werden in geeigneter Verdünnung zu den Reaktionsgemischen pipettiert, die 0.5-5 mM p-Nitrophenylphosphat enthalten. Die folgenden Puffer wurden benutzt (Gesamtvolumen 100 µl): (a) 100 mM Natriumazetat (pH 5.5),

- 50 mM NaCl, 0.1 % (w/v) Rinderserumalbumin, 5 mM Glutathion, 5 mM DTT, 0.4 mM EGTA und 1 mM EDTA; (b) 50 mM Hepes/KOH (pH 7.4), 100 mM NaCl, 0.1 % (w/v) Rinderserumalbumin, 5 mM Glutathion, 5 mM DTT und 1 mM EDTA. Die Reaktion wurde gestartet durch Zugabe von Enzym und in
- 5 Mikrotiterplatten bei 25°C für 1 Std. durchgeführt. Die Reaktion wurde beendet durch Zugabe 100 µl 0.2 N NaOH. Die Enzymaktivität wurde bestimmt durch Messung der Absorption bei 405 nm mit geeigneten Korrekturen für Absorption
- 10 der Testsubstanzen und von p-Nitrophenylphosphat. Die Ergebnisse wurden als Prozent der Kontrolle ausgedrückt, in dem die Menge an gebildetem p-Nitrophenol in den Testsubstanz-behandelten Proben (nmol/min/mg Protein) mit der Menge in den unbehandelten Proben verglichen wurde. Der Mittelwert und die Standardabweichung wurden berechnet, die IC₅₀-Werte wurden durch Regressionsanalyse des linearen Anteils der Hemmkurven bestimmt.

15 **Tabelle 2: Biologische Aktivität**

Bsp.	IC-50 (µM)
1	7,30
2	12,6
3	15,72
4	6,12
5	2,16
6	9,44
7	162
8	290
9	9,15

- 20 Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der Phosphotyrosinphosphatase 1B (PTP1B) hemmen und dadurch zur Senkung des Blutzuckerspiegels gut geeignet sind. Sie eignen sich damit insbesondere zur

Behandlung von Diabetes Typ I und II, von Insulinresistenz, von Dyslipidämien, des metabolischen Syndroms / Syndrom X, von krankhafter Fettleibigkeit und zur Gewichtsreduktion bei Säugetieren.

- Weiterhin eignen sich Verbindungen der Formel I, wegen ihrer Hemmung der PTP1B, zur Behandlung von Hyperglycämie, Bluthochdruck, Atherosklerose, Fehlfunktionen des Immunsystems, Autoimmunkrankheiten, allergischen Krankheiten wie z.B. Asthma, Arthritis, Osteoarthritis, Osteoporose, Proliferationsstörungen wie Krebs und Psoriasis, Krankheiten mit verminderter oder erhöhter Produktion von Wachstumsfaktoren, Hormonen oder Cytokinen, die die Freisetzung von Wachstumshormonen auslösen.

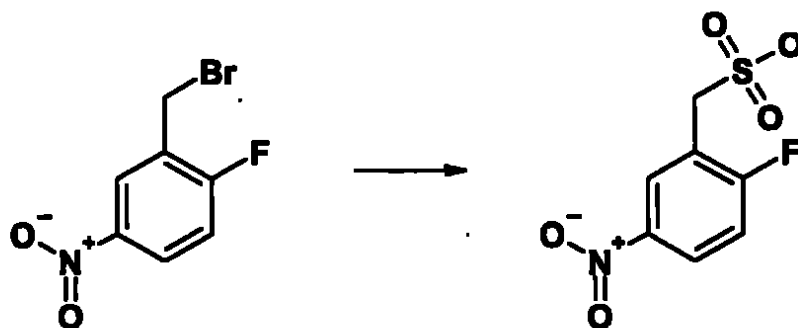
Die Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung Erkrankungen des Nervensystems, wie zum Beispiel Alzheimer oder Multiple Sklerose.

- Die Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung von Störungen des Empfindens und anderer psychiatrischen Indikationen, wie zum Beispiel Depressionen, Angstzuständen, Angstneurosen, Schizophrenie, zur Behandlung von Störungen assoziiert mit dem zirkadianen Rhythmus und zur Behandlung von Drogenmissbrauch. Weiterhin eignen sie sich zur Behandlung von Schlafstörungen, Schlaf Apnoe, weiblicher und männlicher Sexualstörungen, Entzündungen, Akne, Pigmentierung der Haut, Störungen des Steroidstoffwechsels, Hautkrankheiten und Mykosen.

Nachfolgend wird die Herstellung von Beispiel 4 in Tabelle 1 detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

Experimenteller Teil:

5

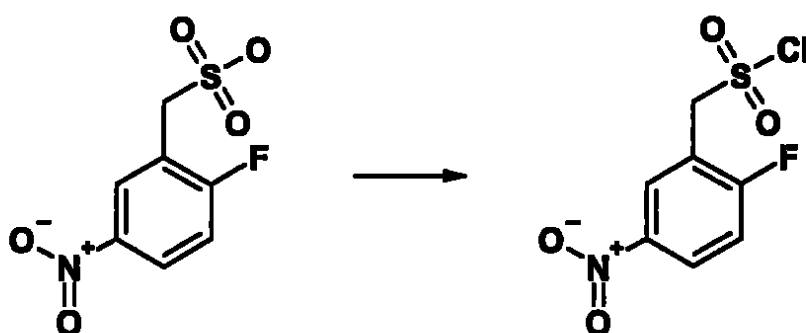


10

Zu einer Lösung von Na₂SO₃ (27,36 g, 0,128 mol) in H₂O (375 mL) wird eine Lösung von (2-Fluor-5-nitrobenzyl)bromid (30 g, 0,128 mol) in Acetonitril (250 mL) zugegeben und der Ansatz 24 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 100 ml Isopropanol verrührt, der Feststoff abfiltriert und mit wenig Isopropanol bzw. Diethylether gewaschen.

15

Ausbeute: 28,15 g

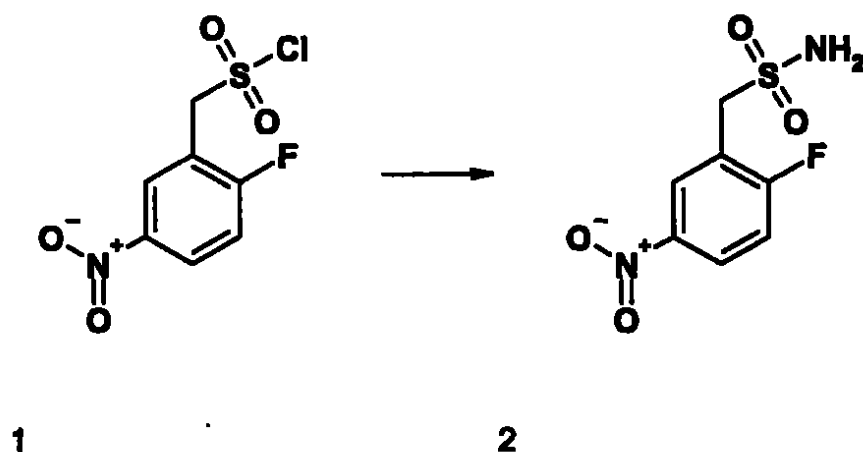


20

Das Natriumsalz der Sulfonsäure 1 (35,19 g, 0,1368 mol) wird in POCl_3 (430 mL) vorgelegt und anschließend PCl_5 (28,78 g, 0,137 mol) zugegeben. Der Ansatz wird 5 h unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird im Vakuum eingengt, und der Rückstand auf Eis/Wasser gegossen. Das Reaktionsprodukt scheidet sich dabei als hellgelber Feststoff ab, welcher abfiltriert wird

Ausbeute: 30,3 g

10



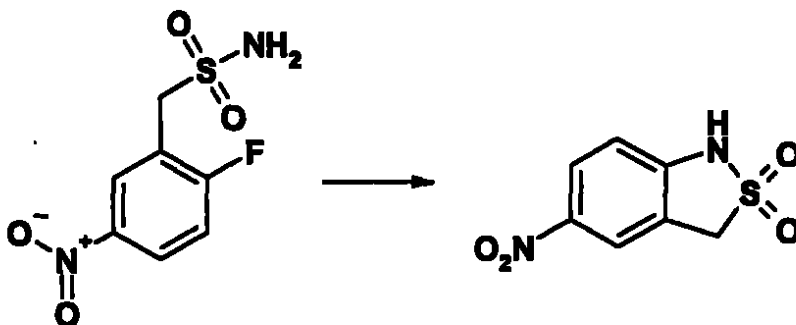
15

Eine Lösung des Sulfonsäurechlorids 1 (30,3 g, 0,12 mol) in CH_2Cl_2 (125 mL) wird zu konz Ammoniak (90 mL, 1,2 mol) bei RT zugetropft. Der Ansatz wird 20 h bei RT gerührt, und anschließend mit HCl (1n) auf pH 1 angesäuert. Anschließend wird die organische Phase unter reduziertem Druck abdestilliert, wobei das Reaktionsprodukt als hellgelber Feststoff abscheidet. Das Reaktionsprodukt wird anschließend abfiltriert..

20

Ausbeute 25,01 g (89,4%).

25



5

1

2

Zu einer Lösung von Verbindung 1 (25 g, 0,107 mol) in DMF (1 L) wird bei RT Diazabicycloundecen (34,1 g, 33,42 mL, 0,22 mol) zugegeben und das

10 Reaktionsgemisch 2 h bei 130° C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser (400 mL) versetzt, mit HCl (2n, 400 mL) versetzt und das Produkt mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird mit wenig kaltem

15 Isopropanol verrührt und das Reaktionsprodukt anschließend abfiltriert.

Ausbeute: 20,8 g (91,3 %).



20

535 mg der Nitroverbindung werden in 100 mL Methanol/THF-Gemisch (1:1) gelöst und mit 5 mol % Pd (10% auf Aktivkohle) versetzt. Anschließend wird mit Wasserstoff in einer Hydrierapparatur bei Zimmertemperatur bis zur Beendigung der

25 Wasserstoffaufnahme hydriert (Reaktionszeit: 1 h).

Zur Aufarbeitung wird der Katalysator über Celite® Filterhilfe abfiltriert und das Filtrat unter reduziertem Druck eingeeengt. Der ölige Rückstand wird mit wenig Diethylether verrührt, abfiltriert, mit n-Pentan gewaschen und im Vakuumgetrocknet.

5 Ausbeute: 397 mg (86 % d. Th.)



1.84 g (10 mmol) des oben hergestellten Anilins werden in 240 ml absolute
10 Dichlormethan suspendiert und unter Rühren bei 20°C mit 2.55 g (11 mmol)
1,1-Thiocarbonyldi-2(1H)-pyridon versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 h bei 20°C
gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch 3 mal mit 50 ml Wasser gewaschen und
15 die organische Phase anschließend mit Na₂SO₄ getrocknet und vom Trockenmittel
abfiltriert.

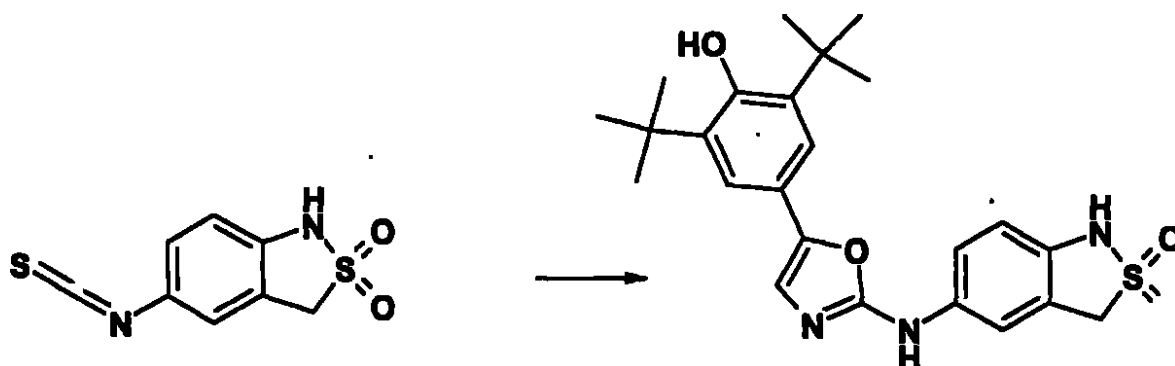
Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck erhält man ein hellgelbes
Öl, welches nach Zugabe von wenig Diethylether kristallisiert.

20 Man erhält 2.12 (9.4 mmol) gelbliche Kristalle; Ausbeute 94 % d.Th.

MS (ES⁺): 227.2

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ = 4.57 (s, 2 H), 6.85 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 7.33 (ps d
, J = 8.56 Hz, 1 H), 7.40 (ps s, 1 H), 10.84 (br s, 1 H)

42



226 mg (1 mmol) des oben hergestellten Isothiocyanats werden in 10 ml abs.

Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren mit 339 mg (1.5 mmol) 2-Azido-1-[3,5-di(tert.-butyl)-4-hydroxy-phenyl]-ethan-1-on, hergestellt aus 2-Brom-1-[3,5-di(tert.-butyl)-4-

5 hydroxy-phenyl]-ethan-1-on durch Umsetzung mit Natriumazid in DMF als Lösungsmittel, und mit 315 mg (1.2 mmol) Triphenylphosphin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h unter Rückfluß des Lösungsmittels erhitzt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung unter reduziertem Druck eingeeengt und der verbleibende ölige Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel (40-63 µ, Fa.

10 Merck) mit Ethylacetat / Heptan, Mischungsverhältnis 1:1, als mobiler Phase chromatographiert

Ausbeute 288 mg (63 % d. Th.)

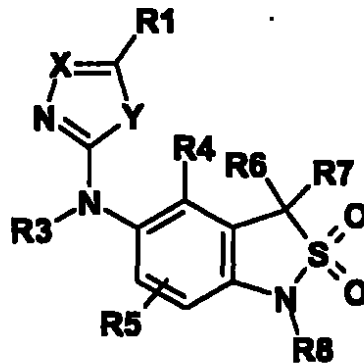
MS (ES⁺): 455.99

15 ¹H-NMR (500. MHz, d₆-DMSO): δ = 1.42 (s, 18 H), 4.64 (s, 2 H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.31 (s, 2 H), 7.48 (dd, J = 8.6 und 2.1 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 10.11 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H)

Patenansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

5



I

worin bedeuten

10 X O, C-R2;

Y O, C-R2,

wobei immer eine der Gruppen X und Y gleich O und die andere gleich C-R1 ist;

15 R1, R2 unabhängig voneinander H, Aryl, COOH, (C₁-C₈)-Alkylen-COOH, -COO(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-COO(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₁-C₈)-alkylen-Aryl, Heterocyclus, (C₁-C₈)-alkylen-Heterocyclus, CF₃, OCF₃, CN, (CH₂)₁₋₈-OH, O-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -C(O)O-Alkyl, COOH, CON(R₉)(R₁₀) wobei die Arylreste sowie die heterocyclischen Reste ein oder mehrfach substituiert sein können mit F,

20 Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkyl, CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀), Piperidinon, Piperazin, Piperazinon, N-(C₁-C₈-Alkylen)-Piperazin, N-(C₁-C₈-Alkylen)-Piperazinon, Morpholin, Thiomorpholin, NO₂, CN, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S(O)₀₋₂-(C₁-C₈)-Alkyl, SO₂-N(R₉)(R₁₀), CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₈)-Alkylen-COOH, COO(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-COO(C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, Phenyl,

25 wobei diese Piperidinon, Piperazin, Piperazinon, N-(C₁-C₈-Alkylen)-

Piperazin, N-(C₁-C₆-Alkyl)-Piperazinon, Morpholin, Thiomorpholin und Phenylringe ein oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, COOH, CN, NO₂, -O-(C₁-C₆)-Alkyl, -NH-O-(C₁-C₆)-Alkyl, -(CO)-NH-O-(C₁-C₆)-Alkyl-N(R₉)(R₁₀), -(CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀);

R₃ H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Aryl, -C(O)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkyl-Heterocyclus, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Aryl- und Heterocyclischen Reste ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃ oder OCF₃ substituiert sein können;

R₄, R₅ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, N(R₉)(R₁₀), CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, (C₁-C₆)-Alkyl-COOH, CON(R₉)(R₁₀), (C₁-C₆)-Alkyl-CON(R₉)(R₁₀), COO(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)₀₋₂-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)₂-N(R₉)(R₁₀), CH₂OH, CH₂OCH₃;

R₆, R₇ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, Cyclopropyl, Tetrafluorocyclopropyl, Difluorocyclopropyl; oder

R₆ und R₇ bilden gemeinsam die Gruppe =CH₂;

R₈ H, CH₃, CF₃, CH₂OH;

R₉ H, (C₁-C₄)-Alkyl;

R₁₀ H, (C₁-C₄)-Alkyl; oder

R₉ und R₁₀ bilden gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, ein 3-9 gliedriges Ringsystem;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

- 5 R1 Aryl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-alkylen-Aryl, Heterocyclus, (C₁-C₆)-alkylen-Heterocyclus, CF₃, OCF₃, CN, (CH₂)₁₋₆-OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, C(O)O-alkyl, COOH, CON(R₉)(R₁₀), wobei die Arylreste sowie die heterocyclischen Reste ein oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀), Piperidinon, Piperazin, Piperazinon, N-(C₁-C₆-Alkyl)-Piperazin, N-(C₁-C₆-Alkyl)-Piperazinon, Morpholin, Thiomorpholin, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)₀₋₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N(R₉)(R₁₀), CO-(C₁-C₆)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₆)-Alkyl-COOH, -COO(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl -COO(C₁-C₆)-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Phenyl, wobei diese Piperidinon, Piperazin, Piperazinon, N-(C₁-C₆-Alkyl)-Piperazin, N-(C₁-C₆-Alkyl)-Piperazinon, Morpholin, Thiomorpholin und Phenylringe ein oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, COOH, CN, NO₂, -O-(C₁-C₆)-Alkyl, -NH-O-(C₁-C₆)-Alkyl, -(CO)-NH-O-(C₁-C₆)-Alkyl-N(R₉)(R₁₀), -(CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀);
- 10
- 15
- 20
- R2 H, Aryl, COOH, (C₁-C₆)-Alkyl-COOH, -COO(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-alkylen-Aryl, Heterocyclus, (C₁-C₆)-alkylen-Heterocyclus, CF₃, OCF₃, CN, -(CH₂)₁₋₆-OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, C(O)O-alkyl, COOH, CON(R₉)(R₁₀), wobei die Arylreste sowie die heterocyclischen Reste ein oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀), Piperidinon, Piperazin, Piperazinon, N-(C₁-C₆-Alkyl)-Piperazin, N-(C₁-C₆-Alkyl)-Piperazinon, Morpholin, Thiomorpholin, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)₀₋₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N(R₉)(R₁₀), CO-(C₁-C₆)-Alkyl, -COOH, (C₁-C₆)-Alkyl-COOH, -COO(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-COO(C₁-C₆)-
- 25
- 30

Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Phenyl;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-Aryl, -C(O)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclus, CO-(C₁-C₆)-Alkyl;

5

R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, N(R9)(R10), CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH, -CON(R9)(R10), (C₁-C₆)-Alkylen-CON(R9)(R10), COO(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COO(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)₀₋₂-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)₂-N(R9)(R10), CH₂OH, CH₂OCH₃;

10

R6, R7 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, Cyclopropyl, Tetrafluorocyclopropyl, Difluorcyclopropyl; oder

R6 und R7 bilden gemeinsam die Gruppe =CH₂;

15

R 8 H, CH₃, CF₃, CH₂OH;

R 9 H, (C₁-C₄)-Alkyl;

20

R 10 H, (C₁-C₄)-Alkyl; oder

R 9 und R10 bilden gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, ein 3-9 gliedriges Ringsystem;

25

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

30

R1 Phenyl, Naphthyl, Thionaphthyl, Pyridyl, wobei Phenyl, Naphthyl, Thionaphthyl und Pyridyl ein oder mehrfach substituiert sein können mit

- 5 F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀), Piperidinon, Piperazin, Piperazinon, N-(C₁-C₆-Alkylen)-Piperazin, N-(C₁-C₆-Alkylen)-Piperazinon, Morpholin, Thiomorpholin, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)₀₋₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N(R₉)(R₁₀), CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COO(C₁-C₆)-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Phenyl, wobei diese Piperidinon, Piperazin, Piperazinon, N-(C₁-C₆-Alkylen)-Piperazin, N-(C₁-C₆-Alkylen)-Piperazinon, Morpholin, Thiomorpholin und Phenylringe ein oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, 10 (CH₂)₀₋₂OH, COOH, CN, NO₂, -O-(C₁-C₆)-Alkyl, -NH-O-(C₁-C₆)-Alkyl, -(CO)-NH-O-(C₁-C₆)-Alkylen-N(R₉)(R₁₀), -(CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀);
- 15 R₂ H, (C₁-C₆)-Alkyl, COOH, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH, -COO(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COO(C₁-C₆)-Alkyl;
- 20 R₃ H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-Aryl, -C(O)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclus, CO-(C₁-C₆)-Alkyl;
- R₄, R₅ H;
- R₆, R₇ H;
- 25 R₈ H;
- R₉ H, (C₁-C₄)-Alkyl;
- R₁₀ H, (C₁-C₄)-Alkyl;
- 30

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

- 5 R1 Phenyl, wobei Phenyl, Naphthyl, Thionaphthyl und Pyridyl ein oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, $(CH_2)_{0-2}OH$, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, CF_3 , OCF_3 , $N(R_9)(R_{10})$, Piperidinon, Piperazin, Piperazinon, $N-(C_1-C_6\text{-Alkylen})$ -Piperazin, $N-(C_1-C_6\text{-Alkylen})$ -Piperazinon, Morpholin, Thiomorpholin, NO_2 , CN, $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $S(O)_{0-2}(C_1-C_6)$ -Alkyl, $SO_2-N(R_9)(R_{10})$, $CO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $COOH$, (C_1-C_6) -Alkylen- $COOH$, $COO(C_1-C_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkylen- $COO(C_1-C_6)$ -Alkyl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl, Phenyl, wobei diese Piperidinon, Piperazin, Piperazinon, $N-(C_1-C_6\text{-Alkylen})$ -Piperazin, $N-(C_1-C_6\text{-Alkylen})$ -Piperazinon, Morpholin, Thiomorpholin und Phenylringe ein oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, $(CH_2)_{0-2}OH$, $COOH$, CN, NO_2 , $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $-NH-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $-(CO)-NH-O-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $N(R_9)(R_{10})$, $-(CO)-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, CF_3 , OCF_3 , $N(R_9)(R_{10})$;
- 10 R2 H, (C_1-C_6) -Alkyl, $-C(O)O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $C(O)O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $-COOH$, $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $COOH$;
- 15 R3 H, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkylen-Aryl, $-C(O)$ -Aryl, (C_1-C_6) -Alkylen-Heterocyclus, $CO-(C_1-C_6)$ -Alkyl;
- 20 R4, R5 H;
- R6, R7 H;
- R 8 H;
- 30 R 9 H;

R 10 H

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5

5. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels.

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

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

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

Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren,

Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten,

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

20 Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber,

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

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

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

Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-

25 abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-

Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-

Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH

(Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-

Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen,

30 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone,

Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein

2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin),

Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

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

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

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

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

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

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

**(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
8 December de 2005 (8.12.2005)
PCT
(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/116003 A2
-

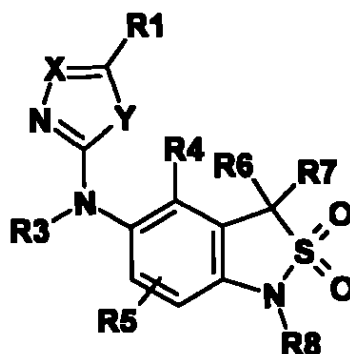
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 285/14
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/005321
(22) Fecha de Presentación Internacional: 14 mayo 2005 (14.05.2005)
(25) Idioma de Presentación: Alemán
(26) Idioma de Publicación: Alemán
(30) Datos de Prioridad:
10 2004 026 532.1 29 Mayo 2004 (29.05.2004) DE
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH** (Alemania/Alemania); Brünningstrasse 50, 65929 Frankfurt, Alemania.
- (72) Inventores: y
(75) Inventores/Solicitantes (sólo US): **PETRY Stefan** (DE/DE); Sendelbacher Weg 46, 65779 Kelkheim (Alemania), **TENNAGELS Norbert** (DE/DE); Wilhelmstrasse 16, 53721 Siegburg (Alemania), **KIRSCH Reinhard** (DE/DE); Steintorwall 17, 38100 Braunschweig (Alemania), **BARINGHAUS Karl-heinz** (DE/DE); Weingartenstrasse 31, 61200 Wölfersheim (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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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 DEL DIÓXIDO DE OXAZOL-BENZOISOTIAZOL, METODO PARA SU PRODUCCIÓN Y SU USO.**

(57) Resumen : La invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en la cual los grupos tienen los significados indicados, y a sus sales toleradas fisiológicamente. Los compuestos son adecuados como medicamentos para la disminución de los niveles de glucosa en sangre y para la prevención y el tratamiento de la diabetes..

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/116003 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07D 417/12, A61K
31/428, A61P 3/10

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/005321

(22) International Filing Date: 14 May 2005 (14.05.2005)

(25) Filing Language: German

(26) Publication Language: German

(30) Priority Data:
10 2004 026 532.1 29 May 2004 (29.05.2004) DE

(71) Applicant (for all designated States except US): SANOFI-
AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE];
Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PETRY, Stefan
[DE/DE]; Sendelbacher Weg 46, 65779 Kelkheim (DE).
TENNAGELS, Norbert [DE/DE]; Wilhelmstrasse 16, 53721
Siegburg (DE). KIRSCH, Reinhard [DE/DE]; Steintorwall
17, 38100 Braunschweig (DE). BARINGHAUS, Karl-heinz
[DE/DE]; Weingartenstrasse 31, 61200 Wölfersheim (DE).

(81) Designated states (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): 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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated states (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (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).

Published:
- with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
5 January 2006

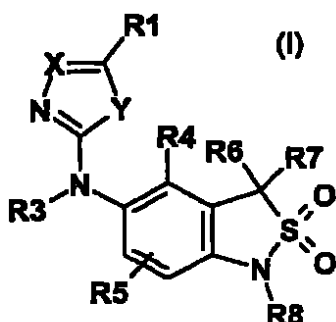
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at
the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

As printed

(54) Title: SUBSTITUTED OXAZOLOBENZISOTHIAZOLE DIOXIDE DERIVATIVES METHOD FOR PRODUCTION
AND USE THEREOF

(54) Benennung: SUBSTITUIERTE OXAZOL-BENZISOTHIAZOLDIOXIDDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HER-
STELLUNG UND DEREN VERWENDUNG

WO 2005/116003 A3



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), where the groups have
the given meanings and the physiologically-acceptable salts thereof. The compounds are
suitable as medicaments for lowering blood sugar levels and for prevention and treatment
of diabetes.

(57) Zusammenfassung: Substituierte Oxazol-Benzisothiazolidindioxidderivate, Verfah-
ren zu deren Herstellung und deren Verwendung Die Erfindung betrifft Verbindungen der
Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physio-
logisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Medikamente zur IS
Blutzuckersenkung und zur Prävention und Behandlung von Diabetes.

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/005321

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D417/12 A61K31/428 A61P3/10		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Researchierter Mindestprüfzettel (Klassifikationsystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
Researchierte aber nicht zum Mindestprüfzettel 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, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/11722 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 14. Februar 2002 (2002-02-14) in der Anmeldung erwähnt Beispiele	1-14
A	WO 01/74812 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; CISKE, FRED, L; GENIN, MICHAEL, J) 11. Oktober 2001 (2001-10-11) Beispiele	1-14
A	WO 92/05164 A (PFIZER INC) 2. April 1992 (1992-04-02) Beispiele	1-14
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentformüle		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 27. September 2005		Abschließdatum des Internationalen Recherchenberichts 07/10/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5516 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Bevollmächtigter Beauftragter Menegaki, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP2005/005321

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0211722 A	14-02-2002	AU 8976301 A	18-02-2002
		CA 2418084 A1	04-02-2003
		DE 10038709 A1	28-02-2002
		EP 1311264 A1	21-05-2003
		JP 2004505916 T	26-02-2004
		MX PA03000678 A	06-06-2003
		US 2002055523 A1	09-05-2002
WO 0174812 A	11-10-2001	AT 277040 T	15-10-2004
		AU 4754001 A	15-10-2001
		BR 0108810 A	05-11-2002
		CA 2399275 A1	11-10-2001
		CN 1406237 A	26-03-2003
		DE 60105786 D1	28-10-2004
		EP 1268475 A1	02-01-2003
		ES 2227166 T3	01-04-2005
		JP 2003529600 T	07-10-2003
		MX PA02009317 A	12-03-2003
		NZ 521689 A	28-05-2004
		PT 1268475 T	30-11-2004
		TR 200402754 T4	21-12-2004
		ZA 200207003 A	01-12-2003
WO 9205164 A	02-04-1992	AT 114306 T	15-12-1994
		CA 2089740 A1	20-03-1992
		DE 69105278 D1	05-01-1995
		DK 549666 T3	18-04-1995
		EP 0549666 A1	07-07-1993
		ES 2064119 T3	16-01-1995
		FI 931204 A	18-03-1993
		JP 4128276 A	28-04-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/005321

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D417/12 A61K31/428 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/11722 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 14 February 2002 (2002-02-14) cited in the application examples	1-14
A	WO 01/74812 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; CISKE, FRED, L; GENIN, MICHAEL, J) 11 October 2001 (2001-10-11) examples	1-14
A	WO 92/05164 A (PFIZER INC) 2 April 1992 (1992-04-02) examples	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt 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
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 September 2005

Date of mailing of the international search report

07/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Palantium 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3015

Authorized officer

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/005321

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0211722	A	14-02-2002	AU 8976301 A	18-02-2002
			CA 2418084 A1	04-02-2003
			DE 10038709 A1	28-02-2002
			EP 1311264 A1	21-05-2003
			JP 2004505916 T	26-02-2004
			MX PA03000678 A	06-06-2003
			US 2002055523 A1	09-05-2002
WO 0174812	A	11-10-2001	AT 277040 T	15-10-2004
			AU 4754001 A	15-10-2001
			BR 0108810 A	05-11-2002
			CA 2399275 A1	11-10-2001
			CN 1406237 A	26-03-2003
			DE 60105786 D1	28-10-2004
			EP 1268475 A1	02-01-2003
			ES 2227166 T3	01-04-2005
			JP 2003529600 T	07-10-2003
			MX PA02009317 A	12-03-2003
			NZ 521689 A	28-05-2004
			PT 1268475 T	30-11-2004
			TR 200402754 T4	21-12-2004
			ZA 200207003 A	01-12-2003
WO 9205164	A	02-04-1992	AT 114306 T	15-12-1994
			CA 2089740 A1	20-03-1992
			DE 69105278 D1	05-01-1995
			DK 549666 T3	18-04-1995
			EP 0549666 A1	07-07-1993
			ES 2064119 T3	16-01-1995
			FI 931204 A	18-03-1993
			JP 4128276 A	28-04-1992

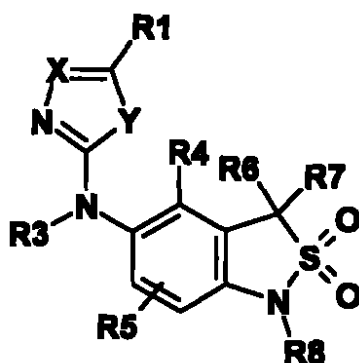
Derivados sustituidos del dióxido de oxazol-benzisotiazol, método para su producción y su uso

La invención se refiere a derivados del dióxido de oxazol-benzisotiazol y a sus sales toleradas fisiológicamente.

Derivados del dióxido de benzoisotiazol de estructura similar han sido descritos en la técnica anterior, así como su uso para el tratamiento de la diabetes (documento WO 02/11722).

La invención se basó en el objeto de proporcionar compuestos con los cuales es posible prevenir y tratar la diabetes mellitus. Para este propósito, los compuestos estaban pensados para presentar un efecto de disminución de la glucosa en sangre utilizable terapéuticamente. En particular, los compuestos estaban pensados para mostrar un efecto mejorado o un perfil ADME mejorado (absorción, distribución, metabolismo y excreción) comparado con los compuestos del documento WO 02/11722.

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



en la cual los significados son

X O, C-R2;

Y O, C-R2,

siempre en el caso de que uno de los grupos X e Y sea igual a O y el otro sea igual a C-R1;

R1, R2 independientemente entre sí H, arilo, COOH, alquilen-(C₁-C₆)-COOH, -COO-alquilo-(C₁-C₆), alquilen-(C₁-C₆)-COO-alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), alquilen-(C₁-C₆)-arilo, heterociclo, alquilen-(C₁-C₆)-heterociclo, CF₃, OCF₃, CN, (CH₂)₁₋₅-OH, O-alquilo-(C₁-C₆), CO-alquilo-(C₁-C₆), -C(O)O-alquilo, COOH, CON(R₉)(R₁₀), en las que los radicales arilo y los radicales heterocíclicos pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl,

- Br, (CH₂)₆₋₂OH, alquilo-(C₁-C₈), alquenilo-(C₂-C₈), alquinilo-(C₂-C₈), CF₃, OCF₃, N(R9)(R10), piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazina, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO₂, CN, O-alquilo-(C₁-C₈), S(O)₀₋₂-alquilo-(C₁-C₈), SO₂-N(R9)(R10), CO-alquilo-(C₁-C₈), -COOH, alquilen-(C₁-C₈)-COOH, COO-alquilo-(C₁-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-COO-alquilo-(C₁-C₈), cicloalquilo-(C₃-C₁₀), fenilo, en las que estos anillos piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazina, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina y fenilo pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, (CH₂)₆₋₂OH, COOH, CN, NO₂, -O-alquilo-(C₁-C₈), -NH-O-alquilo-(C₁-C₈), -(CO)-NH-O-alquilen-(C₁-C₈)-N(R9)(R10), -(CO)-alquilo-(C₁-C₈), alquilo-(C₁-C₈), CF₃, OCF₃, N(R9)(R10);
- R3 H, alquilo-(C₁-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-arilo, -C(O)-arilo, alquilen-(C₁-C₈)-heterociclo, CO-alquilo-(C₁-C₈), en las que los radicales arilo y los radicales heterocíclicos pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, alquilo-(C₁-C₈), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₈), CF₃ o OCF₃;
- R4, R5 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, alquilo-(C₁-C₈), CF₃, OCF₃, NO₂, N(R9)(R10), CN, O-alquilo-(C₁-C₈), CO-alquilo-(C₁-C₈), COOH, alquilen-(C₁-C₈)-COOH, CON(R9)(R10), alquilen-(C₁-C₈)-CON(R9)(R10), COO-alquilo-(C₁-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-COO-alquilo-(C₁-C₈), S(O)₀₋₂-alquilo-(C₁-C₈), S(O)₂-N(R9)(R10), CH₂OH, CH₂OCH₃;
- R6, R7 Independientemente entre sí H, F, Cl, Br, alquilo-(C₁-C₈), ciclopropilo, tetrafluorociclopropilo, difluorociclopropilo; o
- R6 y R7 Juntos forman el grupo =CH₂;
- R 8 H, CH₃, CF₃, CH₂OH;
- R 9 H, alquilo-(C₁-C₄);
- R 10 H, alquilo-(C₁-C₄); o
- R 9 y R10 forman junto con el átomo de N al cual están unidos un sistema anular de 3-9 miembros;

y sus sales toleradas fisiológicamente.

Se da preferencia a los compuestos de fórmula I en la cual uno o más radicales tienen los siguientes significados:

R1 arilo, alquilo-(C₁-C₈), alquenilo-(C₂-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-arilo, heterociclo, alquilen-(C₁-C₈)-heterociclo, CF₃, OCF₃, CN, (CH₂)₁₋₈-

- OH, O-alquilo-(C₁-C₈), CO-alquilo-(C₁-C₈), C(O)O-alquilo, COOH, CON(R9)(R10), en las que los radicales arilo y los radicales heterocíclicos pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, alquilo-(C₁-C₈), alquenilo-(C₂-C₈), alquinilo-(C₂-C₈), CF₃, OCF₃, N(R9)(R10), piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazina, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO₂, CN, O-alquilo-(C₁-C₈), S(O)₀₋₂-alquilo-(C₁-C₈), SO₂-N(R9)(R10), CO-alquilo-(C₁-C₈), -COOH, alquilen-(C₁-C₈)-COOH, -COO-alquilo-(C₁-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-COO-alquilo-(C₁-C₈), cicloalquilo-C₃-C₁₀, fenilo, en las que estos anillos piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazina, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina y fenilo pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, COOH, CN, NO₂, -O-alquilo-(C₁-C₈), -NH-O-alquilo-(C₁-C₈), -(CO)-NH-O-alquilen-(C₁-C₈)-N(R9)(R10), -(CO)-alquilo-(C₁-C₈), -alquilo-(C₁-C₈), CF₃, OCF₃, N(R9)(R10);
- R2 H, arilo, COOH, alquilen-(C₁-C₈)-COOH, -COO-alquilo-(C₁-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-COO-alquilo-(C₁-C₈); alquilo-(C₁-C₈), alquenilo-(C₂-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-arilo, heterociclo, alquilen-(C₁-C₈)-heterociclo, CF₃, OCF₃, CN, -(CH₂)₁₋₈-OH, O-alquilo-(C₁-C₈), CO-alquilo-(C₁-C₈), C(O)O-alquilo, COOH, CON(R9)(R10), en las que los radicales arilo y los radicales heterocíclicos pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, alquilo-(C₁-C₈), alquenilo-(C₂-C₈), alquinilo-(C₂-C₈), CF₃, OCF₃, N(R9)(R10), piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazina, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO₂, CN, O-alquilo-(C₁-C₈), S(O)₀₋₂-alquilo-(C₁-C₈), SO₂-N(R9)(R10), CO-alquilo-(C₁-C₈), -COOH, alquilen-(C₁-C₈)-COOH, -COO-alquilo-(C₁-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-COO-alquilo-(C₁-C₈), cicloalquilo-C₃-C₁₀, fenilo;
- 30 R3 H, (C₁-C₈)-alquilo, alquilen-(C₁-C₈)-arilo, -C(O)-arilo, alquilen-(C₁-C₈)-heterociclo, CO-alquilo-(C₁-C₈);
- R4, R5 Independientemente entre sí H, F, Cl, Br, alquilo-(C₁-C₈), CF₃, OCF₃, NO₂, N(R9)(R10), CN, O-alquilo-(C₁-C₈), CO-alquilo-(C₁-C₈), COOH, alquilen-(C₁-C₈)-COOH, CON(R9)(R10), alquilen-(C₁-C₈)-CON(R9)(R10), COO-alquilo-(C₁-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-COO-alquilo-(C₁-C₈), S(O)₀₋₂-alquilo-(C₁-C₈), S(O)₂-N(R9)(R10),

- CH₂OH, CH₂OCH₃;
- R6, R7 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, alquilo-(C₁-C₆), ciclopropilo, tetrafluorociclopropilo, difluorociclopropilo; o
- R6 y R7 juntos forman el grupo =CH₂;
- 5 R 8 H, CH₃, CF₃, CH₂OH;
- R 9 H, alquilo-(C₁-C₄);
- R 10 H, alquilo-(C₁-C₄); o
- R 9 y R10 forman junto con el átomo de N al cual están unidos un sistema anular de 3-9 miembros;
- 10 y sus sales toleradas fisiológicamente.
- Se da preferencia particular a los compuestos de fórmula I en la cual uno o más radicales tienen los siguientes significados:
- R1 fenilo, naftilo, tionaftilo, piridilo, en las que fenilo, naftilo, tionaftilo y piridilo pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br,
- 15 (CH₂)₀₋₂OH, alquilo-(C₁-C₆), alquenilo-(C₂-C₆), alquinilo-(C₂-C₆), CF₃, OCF₃, N(R9)(R10), piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen-C₁-C₆)-piperazina, N-(alquilen-C₁-C₆)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO₂, CN, O-alquilo-(C₁-C₆), S(O)₀₋₂-alquilo-(C₁-C₆), SO₂-N(R9)(R10), CO-alquilo-(C₁-C₆), -COOH, alquilen-(C₁-C₆)-COOH,
- 20 -COO-alquilo-(C₁-C₆), alquilen-(C₁-C₆)-COO-alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-C₂-C₁₀, fenilo, en las que estos anillos piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen-C₁-C₆)-piperazina, N-(alquilen-C₁-C₆)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina y fenilo pueden estar sustituidos una o más veces por
- 25 F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, COOH, CN, NO₂, -O-alquilo-(C₁-C₆), -NH-O-alquilo-(C₁-C₆), -(CO)-NH-O-alquilen-(C₁-C₆)-N(R9)(R10), -(CO)-alquilo-(C₁-C₆), -alquilo-(C₁-C₆), CF₃, OCF₃, N(R9)(R10);
- R2 H, alquilo-(C₁-C₆), COOH, alquilen-(C₁-C₆)-COOH, -COO-alquilo-(C₁-C₆), alquilen-(C₁-C₆)-COO-alquilo-(C₁-C₆);
- 30 R3 H, (C₁-C₆)-alquilo, alquilen-(C₁-C₆)-arilo, -C(O)-arilo, alquilen-(C₁-C₆)-heterociclo, CO-alquilo-(C₁-C₆);
- R4, R5 H;
- R6, R7 H;
- R 8 H;
- 35 R 9 H, alquilo-(C₁-C₄);
- R 10 H, alquilo-(C₁-C₄);
- y sus sales toleradas fisiológicamente.

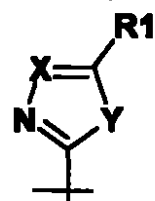
Se da preferencia muy particular a los compuestos de fórmula I en la cual uno o más radicales tienen los siguientes significados:

	R1	fenilo, en las que fenilo, naftilo, tionaftilo y piridilo pueden estar
5		sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, $(CH_2)_{0-2}OH$, alquilo-(C ₁ -C ₆), alquenilo-(C ₂ -C ₆), alquinilo-(C ₂ -C ₆), CF ₃ , OCF ₃ , N(R9)(R10), piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen-C ₁ -C ₆)-piperazina, N-(alquilen-C ₁ -C ₆)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO ₂ , CN, O-alquilo-(C ₁ -C ₆), S(O) ₀₋₂ -alquilo-(C ₁ -C ₆), SO ₂ -N(R9)(R10), CO-alquilo-(C ₁ -C ₆), -COOH, alquilen-(C ₁ -C ₆)-COOH, -COO-alquilo-(C ₁ -C ₆), alquilen-(C ₁ -C ₆)-COO-alquilo-(C ₁ -C ₆), cicloalquilo-C ₃ -C ₁₀ , fenilo, en las que estos anillos
10		piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen-C ₁ -C ₆)-piperazina, N-(alquilen-C ₁ -C ₆)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina y fenilo pueden estar sustituidos una o más veces por
15		F, Cl, Br, $(CH_2)_{0-2}OH$, COOH, CN, NO ₂ , -O-alquilo-(C ₁ -C ₆), -NH-O-alquilo-(C ₁ -C ₆), -(CO)-NH-O-alquilen-(C ₁ -C ₆)-N(R9)(R10), -(CO)-alquilo-(C ₁ -C ₆), -alquilo-(C ₁ -C ₆), CF ₃ , OCF ₃ , N(R9)(R10);
	R2	H, alquilo-(C ₁ -C ₆), -C(O)O-alquilo-(C ₁ -C ₆), alquilen-(C ₁ -C ₆)-C(O)O-alquilo-(C ₁ -C ₆), COOH, alquilen-(C ₁ -C ₆)-COOH;
20	R3	H, (C ₁ -C ₆)-alquilo, alquilen-(C ₁ -C ₆)-arilo, -C(O)-arilo, alquilen-(C ₁ -C ₆)-heterociclo, CO-alquilo-(C ₁ -C ₆);
	R4, R5	H;
	R6, R7	H;
	R8	H;
25	R9	H;
	R10	H;

y sus sales toleradas fisiológicamente.

Como aclaración:

el residuo oxazol



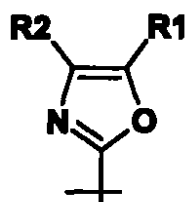
30

tiene, cuando el significado de los radicales es

X igual a C-R2;

Y igual a O;

la estructura

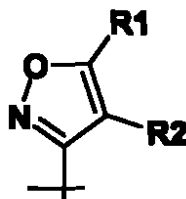


y cuando el significado de los radicales es

X igual a O;

5 Y igual a C-R2;

la estructura



Además, se prefieren los compuestos en los cuales X es igual a C-R2 e Y es igual a O.

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

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

Las sales farmacéuticamente aceptables son, debido a que su solubilidad en agua es superior que la de los compuestos básicos o iniciales, particularmente adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Sales de adición ácida
20 farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maléico, málico,
25 metanosulfónico, succínico, *p*-toluensulfónico y ácido tartárico. Sales básicas aceptables farmacéuticamente adecuadas son sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinos-térreos (tales como sales de calcio y magnesio), trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.

30 Sales con un anión farmacéuticamente inaceptable tal como, por ejemplo,

trifluoroacetato pertenecen al ámbito de la invención como compuestos intermedios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para su uso en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo, *in vitro*.

El término "derivado fisiológicamente funcional" usado en esta invención se refiere a cualquier derivado de un compuesto de fórmula I de la invención tolerado fisiológicamente, por ejemplo un éster, cuya administración a un mamífero tal como, por ejemplo, un humano es capaz de formar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula I o uno de sus metabolitos activos.

Los derivados fisiológicamente funcionales incluyen profármacos de los compuestos de la invención, como se describe, por ejemplo, en H. Okada y colaboradores, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Dichos profármacos se pueden metabolizar *in vivo* a un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser activos por sí mismos o no.

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

Todas las referencias a "compuesto(s) de fórmula I" en lo sucesivo se refiere a compuesto(s) de fórmula I como se describe anteriormente, y sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales como se describe en esta invención.

Un radical alquilo significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene uno o más carbonos, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, hexilo.

Los radicales alquilo pueden estar sustituidos una o más veces por grupos adecuados tales como, por ejemplo:

F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo-(C₁-C₆), CON[alquilo-(C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquenilo-(C₂-C₆), alquinilo-(C₂-C₆), O-alquilo-(C₁-C₆), O-CO-alquilo-(C₁-C₆), O-CO-arilo-(C₁-C₆), O-CO-heterociclo-(C₁-C₆);

PO₃H₂, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NH-alquilo-(C₁-C₆), SO₂N[alquilo-(C₁-C₆)]₂, S-alquilo-(C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-alquilo-(C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-alquilo-(C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂NH(CH₂)_n-arilo, SO₂NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N-alquilo-(C₁-C₆)(CH₂)_n-arilo, SO₂-N-alquilo-(C₁-C₆)(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-(heterociclo))₂ en las que n puede ser 0 - 6, y el radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar sustituidos hasta dos veces

- por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alkilo-(C₁-C₈), alkilo-(C₁-C₈), NH₂; C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alkilo-(C₁-C₈), N(alkilo-(C₁-C₈))₂, NH-acilo-(C₁-C₇), NH-CO-alkilo-(C₁-C₈), NH-COO-alkilo-(C₁-C₈), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alkilo-(C₁-C₈), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclo, N-alkilo-(C₁-C₈)-CO-alkilo-(C₁-C₈), N-alkilo-(C₁-C₈)-COO-alkilo-(C₁-C₈), N-alkilo-(C₁-C₈)-CO-arilo, N-alkilo-(C₁-C₈)-CO-heterociclo, N-alkilo-(C₁-C₈)-COO-arilo, N-alkilo-(C₁-C₈)-COO-heterociclo, N-alkilo-(C₁-C₈)-CO-NH-alkilo-(C₁-C₈), N-alkilo-(C₁-C₈)-CO-NH-arilo, N-alkilo-(C₁-C₈)-CO-NH-heterociclo, N(alkilo-(C₁-C₈))-CO-N-alkilo-(C₁-C₈))₂, N(alkilo-(C₁-C₈))-CO-N(alkilo-(C₁-C₈))arilo, N(alkilo-(C₁-C₈))-CO-N(alkilo-(C₁-C₈))-heterociclo, N(alkilo-(C₁-C₈))-CO-N(arilo)₂, N(alkilo-(C₁-C₈))-CO-N(heterociclo)₂, N(arilo)-CO-alkilo-(C₁-C₈), N(heterociclo)-CO-alkilo-(C₁-C₈), N(arilo)-COO-alkilo-(C₁-C₈), N(heterociclo)-COO-alkilo-(C₁-C₈), N(arilo)-CO-arilo, N(heterociclo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-alkilo-(C₁-C₈), N(heterociclo)-CO-NH-alkilo-(C₁-C₈), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N-alkilo-(C₁-C₈))₂, N(heterociclo)-CO-N-alkilo-(C₁-C₈))₂, N(arilo)-CO-N(alkilo-(C₁-C₈))arilo, N(heterociclo)-CO-N(alkilo-(C₁-C₈))-arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclo)-CO-N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclo, en las que n puede ser 0 - 6, en las que el radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar sustituidos de una a 3 veces por F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alkilo-(C₁-C₈), alkilo-(C₁-C₈), NH₂, NH-alkilo-(C₁-C₈), N(alkilo-(C₁-C₈))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alkilo-(C₁-C₈), CONH₂.

- Un radical alquenilo significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene dos o más carbonos y uno o más dobles enlaces, tales como, por ejemplo, vinilo, alilo, pentenilo.

Los radicales alquenilo pueden estar sustituidos una o más veces por grupos adecuados tales como, por ejemplo:

- F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alkilo-(C₁-C₈), CONH₂, CONH-alkilo-(C₁-C₈), CON[alkilo-(C₁-C₈))₂, cicloalkilo, alkilo-(C₁-C₁₀), alquinilo-(C₂-C₈), O-alkilo-(C₁-C₈), O-CO-alkilo-(C₁-C₈), O-CO-arilo-(C₁-C₈), O-CO-heterociclo-(C₁-C₈); PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alkilo-(C₁-C₈), SO₂N[alkilo-(C₁-C₈))₂, S-alkilo-(C₁-C₈), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-alkilo-(C₁-C₈), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-alkilo-(C₁-C₈), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N-alkilo-(C₁-C₈)(CH₂)_n-arilo, SO₂-N-alkilo-(C₁-C₈)(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-

- $N((CH_2)_n\text{-arilo})_2$, $SO_2N((CH_2)_n\text{-(heterociclo)})_2$ en las que n puede ser 0 – 6, y el radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar sustituidos hasta dos veces por F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alkilo-(C_1-C_6), alkilo-(C_1-C_6), NH_2 ; $C(NH)(NH_2)$, NH_2 , NH-alkilo-(C_1-C_6), $N(\text{alkilo-(}C_1-C_6))_2$, NH-acilo-(C_1-C_7), NH-
- 5 CO-alkilo-(C_1-C_6), NH-COO-alkilo-(C_1-C_6), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alkilo-(C_1-C_6), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclo, N-alkilo-(C_1-C_6)-CO-alkilo-(C_1-C_6), N-alkilo-(C_1-C_6)-COO-alkilo-(C_1-C_6), N-alkilo-(C_1-C_6)-CO-arilo, N-alkilo-(C_1-C_6)-CO-heterociclo, N-alkilo-(C_1-C_6)-COO-arilo, N-alkilo-(C_1-C_6)-COO-heterociclo, N-
- 10 alkilo-(C_1-C_6)-CO-NH-alkilo-(C_1-C_6), N-alkilo-(C_1-C_6)-CO-NH-arilo, N-alkilo-(C_1-C_6)-CO-NH-heterociclo, $N(\text{alkilo-(}C_1-C_6))\text{-CO-N-alkilo-(}C_1-C_6))_2$, $N(\text{alkilo-(}C_1-C_6))\text{-CO-N(alkilo-(}C_1-C_6))\text{arilo}$, $N(\text{alkilo-(}C_1-C_6))\text{-CO-N(alkilo-(}C_1-C_6))\text{-heterociclo}$, $N(\text{alkilo-(}C_1-C_6))\text{-CO-N(arilo)}_2$, $N(\text{alkilo-(}C_1-C_6))\text{-CO-N(heterociclo)}_2$, $N(\text{arilo})\text{-CO-alkilo-(}C_1-C_6)$, $N(\text{heterociclo})\text{-CO-alkilo-(}C_1-C_6)$,
- 15 $N(\text{arilo})\text{-COO-alkilo-(}C_1-C_6)$, $N(\text{heterociclo})\text{-COO-alkilo-(}C_1-C_6)$, $N(\text{arilo})\text{-CO-arilo}$, $N(\text{heterociclo})\text{-CO-arilo}$, $N(\text{arilo})\text{-COO-arilo}$, $N(\text{heterociclo})\text{-COO-arilo}$, $N(\text{arilo})\text{-CO-NH-alkilo-(}C_1-C_6)$, $N(\text{heterociclo})\text{-CO-NH-alkilo-(}C_1-C_6)\text{-N(arilo)-CO-NH-arilo}$, $N(\text{heterociclo})\text{-CO-NH-arilo}$, $N(\text{arilo})\text{-CO-N-alkilo-(}C_1-C_6))_2$, $N(\text{heterociclo})\text{-CO-N-alkilo-(}C_1-C_6))_2$, $N(\text{arilo})\text{-CO-N(alkilo-(}C_1-C_6))\text{arilo}$,
- 20 $N(\text{heterociclo})\text{-CO-N(alkilo-(}C_1-C_6))\text{arilo}$, $N(\text{arilo})\text{-CO-N(arilo)}_2$, $N(\text{heterociclo})\text{-CO-N(arilo)}_2$, arilo, O-(CH_2) $_n$ -arilo, O-(CH_2) $_n$ -heterociclo, en las que n puede ser 0 – 6, en las que el radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar sustituidos de una a 3 veces por F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alkilo-(C_1-C_6), alkilo-(C_1-C_6), NH_2 , NH-alkilo-(C_1-C_6), $N(\text{alkilo-(}C_1-C_6))_2$, SO_2CH_3 , COOH,
- 25 COO-alkilo-(C_1-C_6), $CONH_2$.

Un radical alquínico significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene dos o más carbonos y uno o más triples enlaces, tales como, por ejemplo, etínico, propínico, hexínico.

- Los radicales alquínico pueden estar sustituidos una o más veces por
- 30 grupos adecuados tales como, por ejemplo:
F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, COOH, COO-alkilo-(C_1-C_6), $CONH_2$, CONH-alkilo-(C_1-C_6), $CON(\text{alkilo-(}C_1-C_6))_2$, cicloalkilo, alquénico-(C_2-C_6), alkilo-(C_1-C_{10}), O-alkilo-(C_1-C_6), O-CO-alkilo-(C_1-C_6), O-CO-arilo-(C_1-C_6), O-CO-heterociclo-(C_1-C_6);
- 35 PO_3H_2 , SO_3H , SO_2NH_2 , $SO_2NH\text{-alkilo-(}C_1-C_6)$, $SO_2N(\text{alkilo-(}C_1-C_6))_2$, S-alkilo-(C_1-C_6), S-(CH_2) $_n$ -arilo, S-(CH_2) $_n$ -heterociclo, SO-alkilo-(C_1-C_6), SO-(CH_2) $_n$ -arilo, SO-(CH_2) $_n$ -heterociclo, $SO_2\text{-alkilo-(}C_1-C_6)$, $SO_2\text{-(}CH_2)_n\text{-arilo}$, $SO_2\text{-(}CH_2)_n\text{-heterociclo}$.

$(CH_2)_n$ -heterociclo, $SO_2NH(CH_2)_n$ -arilo, $SO_2NH(CH_2)_n$ -heterociclo, SO_2N -alquilo-(C_1-C_6)(CH_2) $_n$ -arilo, SO_2N -alquilo-(C_1-C_6)(CH_2) $_n$ -heterociclo, $SO_2N((CH_2)_n$ -arilo) $_2$, $SO_2N((CH_2)_n$ -(heterociclo)) $_2$ en las que n puede ser 0 – 6, y el radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar sustituidos hasta dos veces

 5 por F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo-(C_1-C_6), alquilo-(C_1-C_6), NH_2 ; C(NH)(NH_2), NH_2 , NH-alquilo-(C_1-C_6), N(alquilo-(C_1-C_6)) $_2$, NH-acilo-(C_1-C_7), NH-CO-alquilo-(C_1-C_6), NH-COO-alquilo-(C_1-C_6), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alquilo-(C_1-C_6), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclo, N-alquilo-(C_1-C_6)-CO-alquilo-(C_1-C_6), N-alquilo-(C_1-C_6)-COO-alquilo-(C_1-C_6), N-alquilo-(C_1-C_6)-CO-arilo, N-alquilo-(C_1-C_6)-CO-heterociclo, N-alquilo-(C_1-C_6)-COO-arilo, N-alquilo-(C_1-C_6)-COO-heterociclo, N-alquilo-(C_1-C_6)-CO-NH-alquilo-(C_1-C_6), N-alquilo-(C_1-C_6)-CO-NH-arilo, N-alquilo-(C_1-C_6)-CO-NH-heterociclo, N(alquilo-(C_1-C_6))-CO-N-alquilo-(C_1-C_6)) $_2$, N(alquilo-(C_1-C_6))-CO-N(alquilo-(C_1-C_6))arilo, N(alquilo-(C_1-C_6))-CO-N(alquilo-(C_1-C_6))-heterociclo,

 10 N(alquilo-(C_1-C_6))-CO-N(arilo) $_2$, N(alquilo-(C_1-C_6))-CO-N(heterociclo) $_2$, N(arilo)-CO-alquilo-(C_1-C_6), N(heterociclo)-CO-alquilo-(C_1-C_6), N(arilo)-COO-alquilo-(C_1-C_6), N(heterociclo)-COO-alquilo-(C_1-C_6), N(arilo)-CO-arilo, N(heterociclo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-alquilo-(C_1-C_6), N(heterociclo)-CO-NH-alquilo-(C_1-C_6), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N-alquilo-(C_1-C_6)) $_2$, N(heterociclo)-CO-N-alquilo-(C_1-C_6)) $_2$, N(arilo)-CO-N(alquilo-(C_1-C_6))arilo, N(heterociclo)-CO-N(alquilo-(C_1-C_6))-arilo, N(arilo)-CO-N(arilo) $_2$, N(heterociclo)-CO-N(arilo) $_2$, arilo, O-(CH_2) $_n$ -arilo, O-(CH_2) $_n$ -heterociclo, en las que n puede ser 0 – 6, en las que el radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar sustituidos

 15 de una a 3 veces por F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo-(C_1-C_6), alquilo-(C_1-C_6), NH_2 , NH-alquilo-(C_1-C_6), N(alquilo-(C_1-C_6)) $_2$, SO_2CH_3 , COOH, COO-alquilo-(C_1-C_6), $CONH_2$.

Un radical arilo significa un radical fenilo, naftilo, bifenilo, tetrahidronaftilo, alfa- or beta-tetralon-, radical indanilo o indan-1-onilo.

30 Los radicales arilo pueden estar sustituidos una o más veces por grupos adecuados tales como, por ejemplo:

F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, COOH, COO-alquilo-(C_1-C_6), $CONH_2$, CONH-alquilo-(C_1-C_6), CON[alquilo-(C_1-C_6)) $_2$, cicloalquilo, alquilo-(C_1-C_{10}), alquenilo-(C_2-C_6), alquinilo-(C_2-C_6), O-alquilo-(C_1-C_6) O-CO-alquilo-(C_1-C_6), O-CO-arilo-(C_1-C_6),

 35 O-CO-heterociclo-(C_1-C_6); PO_3H_2 , SO_3H , SO_2NH_2 , SO_2NH -alquilo-(C_1-C_6), SO_2N [alquilo-(C_1-C_6)) $_2$, S-alquilo-(C_1-C_6), S-(CH_2) $_n$ -arilo, S-(CH_2) $_n$ -heterociclo, SO-alquilo-(C_1-C_6), SO-

- (CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-alquilo-(C₁-C₈), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N-alquilo-(C₁-C₈)(CH₂)_n-arilo, SO₂-N-alquilo-(C₁-C₈)(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-(heterociclo))₂ en las que n puede ser 0 - 6, y el radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar sustituidos hasta dos veces por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₈), alquilo-(C₁-C₈), NH₂, C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₈), N(alquilo-(C₁-C₈))₂, NH-arilo-(C₁-C₇), NH-CO-alquilo-(C₁-C₈), NH-COO-alquilo-(C₁-C₈), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alquilo-(C₁-C₈), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclo, N-alquilo-(C₁-C₈)-CO-alquilo-(C₁-C₈), N-alquilo-(C₁-C₈)-COO-alquilo-(C₁-C₈), N-alquilo-(C₁-C₈)-CO-arilo, N-alquilo-(C₁-C₈)-CO-heterociclo, N-alquilo-(C₁-C₈)-COO-arilo, N-alquilo-(C₁-C₈)-COO-heterociclo, N-alquilo-(C₁-C₈)-CO-NH-alquilo-(C₁-C₈), N-alquilo-(C₁-C₈)-CO-NH-arilo, N-alquilo-(C₁-C₈)-CO-NH-heterociclo, N(alquilo-(C₁-C₈))-CO-N-alquilo-(C₁-C₈))₂, N(alquilo-(C₁-C₈))-CO-N(alquilo-(C₁-C₈))arilo, N(alquilo-(C₁-C₈))-CO-N(alquilo-(C₁-C₈))-heterociclo, N(alquilo-(C₁-C₈))-CO-N(arilo)₂, N(alquilo-(C₁-C₈))-CO-N(heterociclo)₂, N(arilo)-CO-alquilo-(C₁-C₈), N(heterociclo)-CO-alquilo-(C₁-C₈), N(arilo)-COO-alquilo-(C₁-C₈), N(heterociclo)-COO-alquilo-(C₁-C₈), N(arilo)-CO-arilo, N(heterociclo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-alquilo-(C₁-C₈), N(heterociclo)-CO-NH-alquilo-(C₁-C₈), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N-alquilo-(C₁-C₈))₂, N(heterociclo)-CO-N-alquilo-(C₁-C₈))₂, N(arilo)-CO-N(alquilo-(C₁-C₈))arilo, N(heterociclo)-CO-N(alquilo-(C₁-C₈))arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclo)-CO-N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclo, en las que n puede ser 0 - 6, en las que el radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar sustituidos de una a 3 veces por F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₈), alquilo-(C₁-C₈), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₈), N(alquilo-(C₁-C₈))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo-(C₁-C₈), CONH₂.

Un radical cicloalquilo significa un sistema anular que comprende uno o más anillos, que está en forma saturada o parcialmente insaturada (con uno o dos dobles enlaces) y que está compuesto exclusivamente de átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo o adamantilo.

Los radicales cicloalquilo pueden estar sustituidos una o más veces por grupos adecuados tales como, por ejemplo:

F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alquilo-(C₁-C₈), CONH₂, CONH-alquilo-(C₁-C₈), CON[alquilo-(C₁-C₈)]₂, cicloalquilo, alquilo-(C₁-C₁₀), alquenilo-(C₂-

- C_6), alquino-(C_2-C_6), O-alquilo-(C_1-C_6), O-CO-alquilo-(C_1-C_6), O-CO-arilo-(C_1-C_6), O-CO-heterociclo-(C_1-C_6);
 PO_3H_2 , SO_3H , SO_2NH_2 , SO_2NH -alquilo-(C_1-C_6), SO_2N [alquilo-(C_1-C_6)]₂, S-
alquilo-(C_1-C_6), S-(CH_2)_n-arilo, S-(CH_2)_n-heterociclo, SO-alquilo-(C_1-C_6), SO-
5 (CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-alquilo-(C_1-C_6), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-
(CH₂)_n-heterociclo, SO₂NH(CH₂)_n-arilo, SO₂NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N-
alquilo-(C_1-C_6)(CH₂)_n-arilo, SO₂-N-alquilo-(C_1-C_6)(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-
N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclo)₂ en las que n puede ser 0 – 6, y el
radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar sustituidos hasta dos veces
10 por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C_1-C_6), alquilo-(C_1-C_6), NH₂;
C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo-(C_1-C_6), N(alquilo-(C_1-C_6))₂, NH-acilo-(C_1-C_7), NH-
CO-alquilo-(C_1-C_6), NH-COO-alquilo-(C_1-C_6), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo,
NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alquilo-(C_1-C_6), NH-CO-NH-
arilo, NH-CO-NH-heterociclo, N-alquilo-(C_1-C_6)-CO-alquilo-(C_1-C_6), N-alquilo-(C_1 -
15 C_6)-COO-alquilo-(C_1-C_6), N-alquilo-(C_1-C_6)-CO-arilo, N-alquilo-(C_1-C_6)-CO-
heterociclo, N-alquilo-(C_1-C_6)-COO-arilo, N-alquilo-(C_1-C_6)-COO-heterociclo, N-
alquilo-(C_1-C_6)-CO-NH-alquilo-(C_1-C_6), N-alquilo-(C_1-C_6)-CO-NH-arilo, N-alquilo-
(C_1-C_6)-CO-NH-heterociclo, N(alquilo-(C_1-C_6))-CO-N-alquilo-(C_1-C_6))₂, N(alquilo-
(C_1-C_6))-CO-N(alquilo-(C_1-C_6))arilo, N(alquilo-(C_1-C_6))-CO-N(alquilo-(C_1-C_6))-
20 heterociclo, N(alquilo-(C_1-C_6))-CO-N(arilo)₂, N(alquilo-(C_1-C_6))-CO-N-
(heterociclo)₂, N(arilo)-CO-alquilo-(C_1-C_6), N(heterociclo)-CO-alquilo-(C_1-C_6),
N(arilo)-COO-alquilo-(C_1-C_6), N(heterociclo)-COO-alquilo-(C_1-C_6), N(arilo)-CO-
arilo, N(heterociclo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclo)-COO-arilo,
N(arilo)-CO-NH-alquilo-(C_1-C_6), N(heterociclo)-CO-NH-alquilo-(C_1-C_6), N(arilo)-
25 CO-NH-arilo, N(heterociclo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N-alquilo-(C_1-C_6))₂,
N(heterociclo)-CO-N-alquilo-(C_1-C_6))₂, N(arilo)-CO-N(alquilo-(C_1-C_6))arilo,
N(heterociclo)-CO-N(alquilo-(C_1-C_6))-arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclo)-
CO-N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclo, en las que n puede ser
0 – 6, en las que el radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar sustituidos
30 de una a 3 veces por F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C_1-C_6),
alquilo-(C_1-C_6), NH₂, NH-alquilo-(C_1-C_6), N(alquilo-(C_1-C_6))₂, SO₂-CH₃, COOH,
COO-alquilo-(C_1-C_6), CONH₂.

Heterociclo o radical heterocíclico significa anillos o sistemas anulares
que, aparte de carbono, también comprenden heteroátomos tales como, por
35 ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. En esta definición también están incluidos
los sistemas anulares en los cuales el heterociclo o el radical heterocíclico está
condensado a los núcleos de benceno.

"Anillos heterocíclicos" o "radicales heterocíclicos" adecuados son acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, 5 quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolincinilo, quinoxalinilo, quinucidinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolicinilo, indolilo, 3H-Indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, 10 isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenacinilo, fenotiacinilo, fenoxatínilo, fenoxacnilo, ftalacinilo, piperacinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, piracinilo, 15 piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridacnilo, piridooxazoles, piridoimidazoles, piridotiazoles, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 8H-1,2,5-tiadiazinilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo y xantenilo.

20 Piridilo representa cualquiera de 2-, 3- y 4-piridilo. Tienilo representa cualquiera de 2- y 3-tienilo. Furilo representa cualquiera de 2- y 3-furilo.

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

También están incluidos los derivados de estos heterociclos que están 25 benzo-condensados una o más veces.

En los anillos heterocíclicos o radicales heterocíclicos pueden estar sustituidos una o más veces por grupos adecuados tales como, por ejemplo:

F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alquilo-(C₁-C₈), CONH₂, CONH-alquilo-(C₁-C₈), CON[alquilo-(C₁-C₈)]₂, cicloalquilo, alquilo-(C₁-C₁₀), alquenilo-(C₂-C₈), alquinilo-(C₂-C₈), O-alquilo-(C₁-C₈), O-CO-alquilo-(C₁-C₈), O-CO-arilo-(C₁-C₈), O-CO-heterociclo-(C₁-C₈);

30 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo-(C₁-C₈), SO₂N[alquilo-(C₁-C₈)]₂, S-alquilo-(C₁-C₈), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-alquilo-(C₁-C₈), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-alquilo-(C₁-C₈), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N-alquilo-(C₁-C₈)(CH₂)_n-arilo, SO₂-N-alquilo-(C₁-C₈)(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-(heterociclo))₂ en las que n puede ser 0 - 6, y el

- radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar sustituidos hasta dos veces por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alkilo-(C₁-C₈), alkilo-(C₁-C₈), NH₂; C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alkilo-(C₁-C₈), N(alkilo-(C₁-C₈))₂, NH-acilo-(C₁-C₇), NH-CO-alkilo-(C₁-C₈), NH-COO-alkilo-(C₁-C₈), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo,
- 5 NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alkilo-(C₁-C₈), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclo, N-alkilo-(C₁-C₈)-CO-alkilo-(C₁-C₈), N-alkilo-(C₁-C₈)-COO-alkilo-(C₁-C₈), N-alkilo-(C₁-C₈)-CO-arilo, N-alkilo-(C₁-C₈)-CO-heterociclo, N-alkilo-(C₁-C₈)-COO-arilo, N-alkilo-(C₁-C₈)-COO-heterociclo, N-alkilo-(C₁-C₈)-CO-NH-alkilo-(C₁-C₈), N-alkilo-(C₁-C₈)-CO-NH-arilo, N-alkilo-
- 10 (C₁-C₈)-CO-NH-heterociclo, N(alkilo-(C₁-C₈))-CO-N-alkilo-(C₁-C₈))₂, N(alkilo-(C₁-C₈))-CO-N(alkilo-(C₁-C₈))arilo, N(alkilo-(C₁-C₈))-CO-N(alkilo-(C₁-C₈))-heterociclo, N(alkilo-(C₁-C₈))-CO-N(arilo)₂, N(alkilo-(C₁-C₈))-CO-N(heterociclo)₂, N(arilo)-CO-alkilo-(C₁-C₈), N(heterociclo)-CO-alkilo-(C₁-C₈), N(arilo)-COO-alkilo-(C₁-C₈), N(heterociclo)-COO-alkilo-(C₁-C₈), N(arilo)-CO-
- 15 arilo, N(heterociclo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-alkilo-(C₁-C₈), N(heterociclo)-CO-NH-alkilo-(C₁-C₈), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N-alkilo-(C₁-C₈))₂, N(heterociclo)-CO-N-alkilo-(C₁-C₈))₂, N(arilo)-CO-N(alkilo-(C₁-C₈))arilo, N(heterociclo)-CO-N(alkilo-(C₁-C₈))arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclo)-
- 20 CO-N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclo, en las que n puede ser 0 - 6, en las que el radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar sustituidos de una a 3 veces por F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alkilo-(C₁-C₈), alkilo-(C₁-C₈), NH₂, NH-alkilo-(C₁-C₈), N(alkilo-(C₁-C₈))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alkilo-(C₁-C₈), CONH₂.
- 25 La cantidad de un compuesto de fórmula I necesaria para conseguir el efecto biológico deseado depende de una serie de factores, por ejemplo el compuesto específico elegido, el uso previsto, la vía de administración y el estado clínico del paciente. La dosis diaria generalmente está en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (normalmente entre 3 mg y 50 mg) por día y kg de peso
- 30 corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar convenientemente como una infusión de 10 ng a 100 ng por kg y por minuto. Disoluciones para infusión adecuadas para estos propósitos pueden contener, por ejemplo, entre 0,1 ng y 10 mg, normalmente entre 1 ng y 10 mg, por mililitro.
- 35 Las dosis únicas pueden contener, por ejemplo, entre 1 mg y 10 g del principio activo. Así, las ampollas para inyecciones pueden contener, por ejemplo, entre 1 mg y 10 mg, y las formulaciones de dosis únicas que se pueden administrar

oralmente, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos, pueden contener, por ejemplo, entre 1,0 y 1000 mg, normalmente entre 10 y 600 mg. Para la terapia de las dolencias anteriormente mencionadas, los compuestos de fórmula I se pueden usar en forma del mismo compuesto, pero preferentemente están en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. El vehículo debe, naturalmente, ser aceptable en el sentido de que sea compatible con los otros componentes de la composición y no ser perjudicial para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido o ambos y preferentemente se formula con el compuesto en forma de dosis única, por ejemplo en forma de un comprimido, que puede contener entre el 0,05% y el 95% en peso del principio activo. Asimismo pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos de fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden producir mediante uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en la mezcla de los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son aquellas adecuadas para la administración por vía 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 dolencia a tratar y de la naturaleza del compuesto de fórmula I usado en cada caso. Las formulaciones recubiertas y las formulaciones recubiertas de liberación retardada también pertenecen al ámbito de la invención. Se da preferencia a formulaciones resistentes a ácidos y a los jugos gástricos. Recubrimientos adecuados resistentes a los jugos gástricos comprenden ftalato acetato de celulosa, ftalato acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa y polímeros aniónicos del ácido metacrílico y del metil metacrilato.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, sellos, comprimidos o comprimidos chupables, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula I; en forma de polvos o gránulos; como disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión aceite en agua o agua en aceite. Estas composiciones se pueden preparar, como ya se ha mencionado, mediante cualquier método farmacéutico adecuado que incluye una etapa en la cual se ponen en contacto el principio activo y el vehículo (que puede constar de uno o más componentes

adicionales). Las composiciones generalmente se producen por mezcla uniforme y homogénea del principio activo con un vehículo sólido finamente dividido y/o líquido, tras lo cual se le da forma al producto, si fuera necesario. Así, por ejemplo, se puede producir un comprimido compactando o moldeando unos
5 gránulos o polvos del compuesto, con uno o más componentes adicionales cuando sea apropiado. Los comprimidos compactados se pueden producir haciendo comprimidos del compuesto en forma fluvente tal como, por ejemplo, gránulos o polvos, mezclados con un aglutinante, deslizante, diluyente inerte y/o uno o más agente(s) dispersantes/superficialmente activos en una máquina
10 adecuada cuando sea apropiado. Los comprimidos moldeados se pueden producir moldeando el compuesto, que está en forma de polvos y se humedece con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía parenteral comprenden preferentemente preparaciones acuosas estériles de
20 un compuesto de fórmula I, que preferentemente son isotónicas con la sangre del receptor previsto. Estas preparaciones se administran preferentemente por vía intravenosa, aunque la administración también puede tener lugar por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones se pueden producir preferentemente mezclando el compuesto con agua y haciendo
25 la disolución resultante estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de la invención generalmente contienen entre el 0,1 y el 5% en peso del compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por vía rectal preferentemente están en forma de supositorios de dosis únicas. Éstos
30 se pueden producir mezclando un compuesto de fórmula I con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y dando forma a la mezcla resultante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso tópico sobre la piel están preferentemente en forma de ungüentos, cremas, lociones, pastas,
35 pulverizadores, aerosoles o aceites. Los vehículos que se pueden usar son vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El principio activo generalmente está presente en una

concentración entre el 0,1 y el 15% en peso de la composición, por ejemplo entre el 0,5 y el 2%.

También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos pueden estar en forma de parches únicos que son adecuados para un contacto íntimo de larga duración con la epidermis del paciente. Dichos parches contienen adecuadamente el principio activo en una disolución acuosa que está tamponada cuando sea apropiado, disuelto y/o disperso en un adhesivo o disperso en un polímero. Una concentración adecuada del principio activo está entre el 1% y el 35% aproximadamente, preferentemente entre el 3% y el 15% aproximadamente. Una posibilidad particular para el principio activo es que sea liberado por electrotransporte o iontoforesis como se describe, por ejemplo, en *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

El compuesto(s) de fórmula (I) también se puede administrar en combinación con otros principios activos.

Principios activos adicionales adecuados para los productos de combinación son: todos los antidiabéticos mencionados en el Rote Liste 2003, capítulo 12. Se pueden combinar con los compuestos de fórmula I de la invención, en particular para una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación del principio activo puede tener lugar por administración separada de los principios activos al paciente o en forma de productos de combinación en los cuales están presentes una pluralidad de principios activos en una preparación farmacéutica. La mayoría de los principios activos listados a continuación se describen en el *USP Dictionary of USAN and International Drug Names*, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Los antidiabéticos incluyen la insulina y derivados de la insulina tales como, por ejemplo, Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964, insulina de actuación rápida (véase documento US 6.221.633), derivados del GLP-1 tales como, por ejemplo, aquellos descritos en los documentos WO 97/26265, WO 99/03881, WO 01/04156, WO 00/34331, WO 00/34332, WO 91/11457 y US 6.380.357 y principios activos hipoglucémicos eficaces oralmente.

Los principios activos hipoglucémicos eficaces oralmente incluyen, preferentemente, sulfonilureas, biguanidinas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de la glucosidasa, antagonistas del glucagón, agonistas del GLP-1, agentes de apertura de canales de potasio tales como, por ejemplo, aquellos descritos en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03881 de

Novo Nordisk A/S, sensibilizadores a la insulina, inhibidores de las enzimas hepáticas involucradas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que alteran el metabolismo de los lípidos, tales como principios activos antihiperlipidémicos y principios activos antilipidémicos, compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas del PXR y PPAR y principios activos que actúan sobre los canales de potasio dependientes de ATP de las células beta.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En una forma de realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con un principio activo que actúa sobre los canales de potasio dependientes de ATP de las células beta, tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.
10

En una forma de realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con más de uno de los compuestos anteriormente mencionados, por ejemplo en combinación con una sulfonilurea y metformina, con una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.
15

En una forma de realización adicional, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con moduladores CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, y colaboradores, M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas del NPY, por ejemplo {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida del ácido naftalen-1-sulfónico; clorhidrato (CGP 71683A)), agonistas del 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)), antagonistas de la orexina (por ejemplo 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea; clorhidrato (SB-334867-A)), agonistas del H3 (3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona; sal del ácido oxálico (WO 00/63208)); agonistas del TNF, antagonistas del CRF (por ejemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585)), antagonistas del CRF BP (por ejemplo urocortina), agonistas de la urocortina, agonistas β 3 (por ejemplo 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol; clorhidrato (WO 01/83451)), agonistas de la MSH (hormona estimuladora de melanocitos), agonistas del CCK-A (por ejemplo ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético;
20
25
30
35

sal del ácido trifluoroacético (WO 99/15525)); inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo dexfenfluramina), compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos (por ejemplo WO 00/71549), agonistas del 5HT por ejemplo 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina sal del ácido oxálico (WO 01/09111),
 5 agonistas de la bombesina, antagonistas de la galanina, hormona del crecimiento (por ejemplo hormona humana del crecimiento), compuestos para la liberación de la hormona del crecimiento éster butílico terciario del ácido (6-benziloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoyl)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (WO 01/85695)), agonistas de la TRH (véase, por ejemplo,
 10 EP 0 462 884), moduladores del desacoplamiento de la proteína 2 ó 3, agonistas de la leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas del DA (bromocriptina, Doprexin), inhibidores de la lipasa/amilasa (por
 15 ejemplo WO 00/40569), moduladores del PPAR (por ejemplo WO 00/78312), moduladores del RXR o agonistas del TR- β .

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

En una forma de realización, el otro principio activo es dexamfetamina o anfetamina.

En una forma de realización, el otro principio activo es un antihipertensivo, tal como, por ejemplo, un inhibidor ACE.

25 En una forma de realización, el otro principio activo es fenfluramina o dexfenfluramina.

En una forma de realización, el otro principio activo es sibutramina.

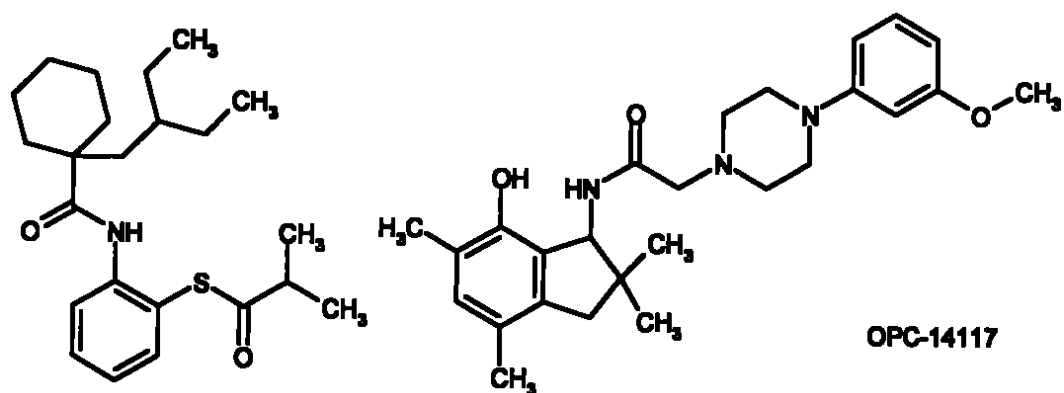
En una forma de realización, el otro principio activo es orlistat.

30 En una forma de realización, el otro principio activo es mazindol o fentermina.

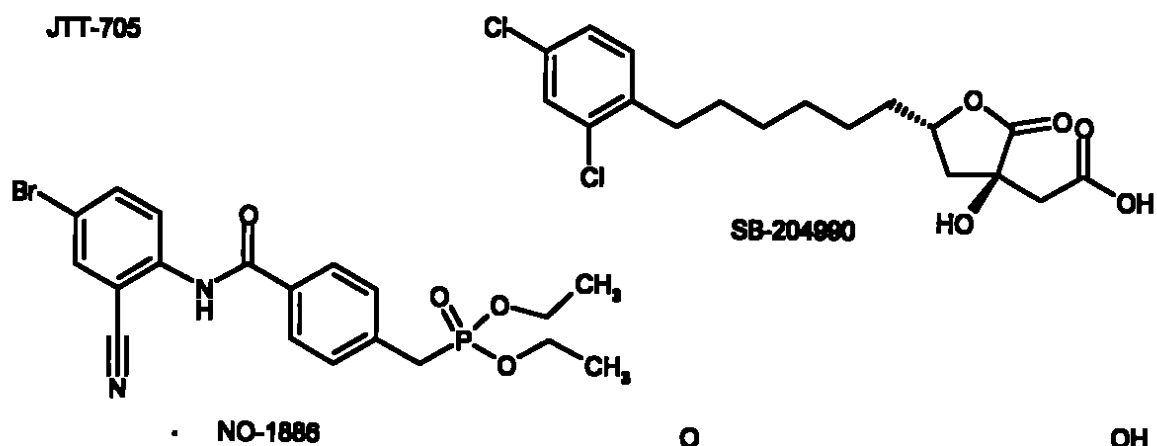
En una forma de realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con agentes de relleno, preferentemente agentes de relleno insolubles (véase, por ejemplo, carob/Caromax® (Zunft H J; y colaboradores, Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, *ADVANCES IN*
 35 *THERAPY* (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). El Caromax es un producto que contiene carob de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). Es posible la combinación con

Caromax® en una preparación o por la administración separada de los compuestos de fórmula I y el Caromax®. En relación a esto, el Caromax® también se puede administrar en forma de productos alimenticios tal como, por ejemplo, en productos de panadería o en barras de muesli.

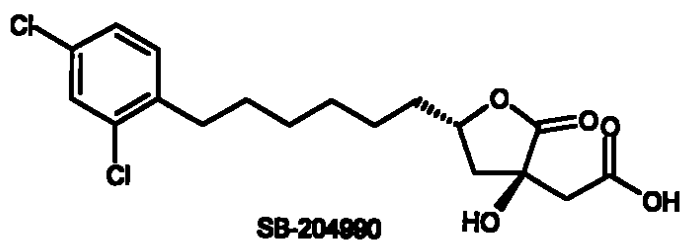
- 5 Se apreciará que cada combinación adecuada de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y opcionalmente una o más de otras sustancias farmacológicamente activas se considera que quedan dentro de la protección conferida por la presente invención.



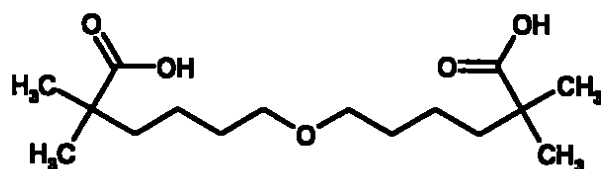
JTT-705



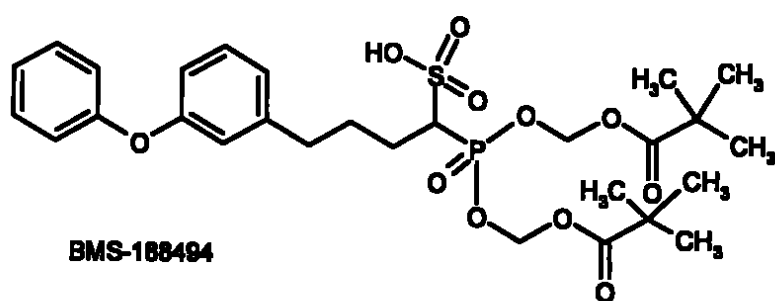
SB-204980



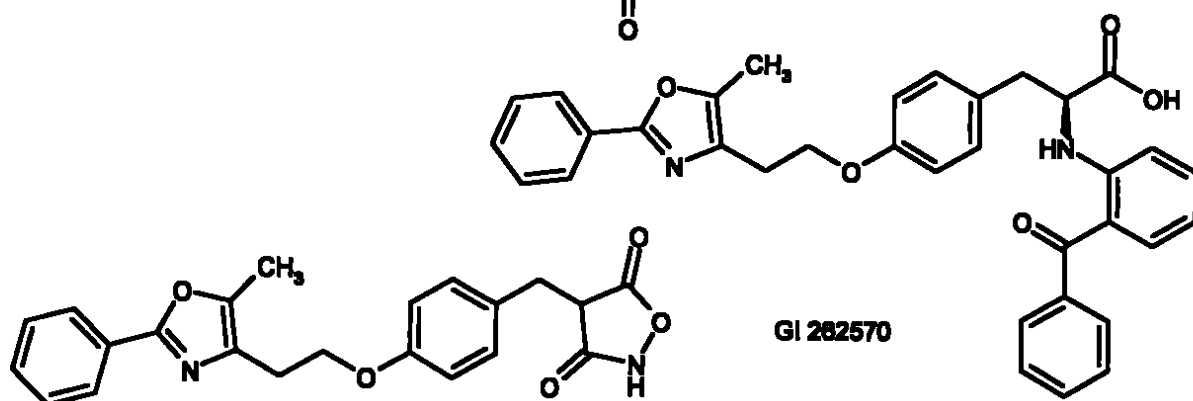
CI-1027



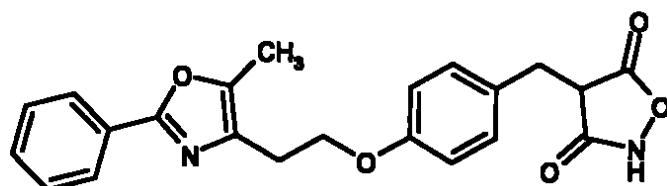
BMS-188494



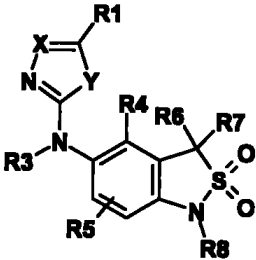
GI 282570



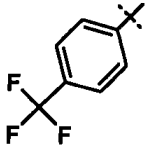
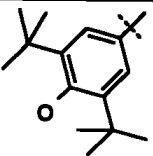
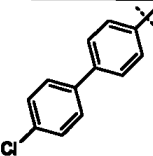
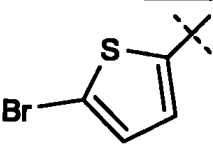
JTT-501

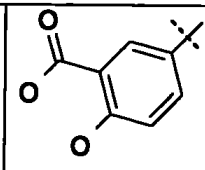
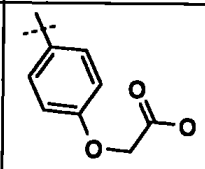
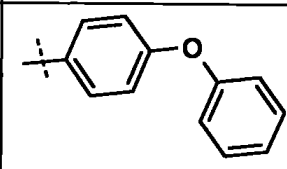


Los ejemplos enumerados a continuación sirven para ilustrar la invención sin, no obstante, restringirla.



IEJ.	X	Y	R1	R3	R4	R5	R6	R7	R8	p.f.
1	CH	O		H	H	H	H	H	H	
2	CH	O		H	H	H	H	H	H	

3	CH	O		H	H	H	H	H	H	
4	CH	O		H	H	H	H	H	H	
5	CH	O		H	H	H	H	H	H	
6	CH	O		H	H	H	H	H	H	

7	CH	O		H	H	H	H	H	H	
8	CH	O		H	H	H	H	H	H	
9	O-	C=		CH3	H	H	H	H	H	

La actividad de los compuestos se probó como sigue:

Sistemas de pruebas enzimáticas para la detección de la inhibición de una fosfatasa.

Los compuestos de fórmula I se probaron para sus efectos de inhibición de fosfatasa en un ensayo in vitro. La preparación enzimática y el rendimiento del ensayo se llevaron a cabo como sigue.

Obtención de la preparación enzimática:

A) Cultivo celular.

Se cultivaron células Sf9 (= tipo de células *Spodoptera frugiperda*; obtenibles en Invitrogen) en medio suplementado de Grace (Gibco-BRL) con el 10% de suero fetal bovino inactivado térmicamente (Gibco-BRL) matraces agitados a 28°C de acuerdo con el protocolo de Summers y Smith (A Manual for Methods for Baculovirus Vectors and Insect Culture Procedures [Bulletin No. 15555]. Texas A & M University, Texas Agricultural Experiment Station, College Station, TX, 1987).

Construcción de vectores de transferencia de baculovirus recombinante: se obtuvo ADNc codificante para los dominios catalíticos y reguladores de la PTP1B humana, pero sin la región hidrófoba carboxi terminal (correspondiente a los aa 1-299) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con cebadores con sitios de clonación acoplados y plantillas de ADNc adecuadas (obtenibles por ejemplo en Invitrogen) y clonados a continuación en vectores de expresión de baculovirus (Amersham Pharmacia Biotech.). Los baculovirus recombinantes se prepararon con la ayuda del sistema de expresión de baculovirus Bac-a-Bac (obtenible en Gibco-BRL). El gen se clonó en el plásmido donador pFASTBAC (obtenible en Life Technologies). El plásmido resultante se transformó en células de *Escherichia coli* DH10BAC competentes (obtenibles en Life Technologies). Después de la trasposición y la selección con antibióticos, el plásmido de ADN recombinante se aisló de colonias de *E. coli* seleccionadas y a continuación se usó para la transfección de las células Sf9 de insecto. Las partículas víricas del medio sobrenadante se amplificaron tres veces hasta un volumen de origen vírico de 500 ml.

B) Producción de proteína recombinante:

La infección por Baculovirus de un cultivo agitado de células Sf9 de 500 ml se llevó a cabo esencialmente como se describe por Summers y Smith (véase anteriormente). Las células Sf9 se sedimentaron por centrifugación a 300 g durante 5 minutos a una densidad de $1-3 \times 10^6$ células/ml, se eliminó el sobrenadante, las células se resuspendieron a una densidad de 1×10^7 células/ml en una disolución madre vírica recombinante adecuada (MOI 10). Después de agitar cuidadosamente a temperatura ambiente durante 1,5 h, se añadió medio fresco para conseguir una densidad celular de 1×10^6 células/ml. A continuación las células se cultivaron en suspensión a 28°C durante periodos adecuados después de la post-infección.

C) Fraccionamiento celular y extractos celulares completos de células Sf9 infectadas:

Después de la post-infección, las alícuotas se sometieron a un análisis de expresión de proteínas por análisis SDS-PAGE y Western blot. El fraccionamiento celular se llevó a cabo como se describe en Cromlish, W. y Kennedy, B. Biochem. Pharmacol. 52: 1777-1785, 1996. Se obtuvieron extractos celulares completos de alícuotas de 1 ml de células Sf9 infectadas después de cierto tiempo de post-infección. Las células sedimentadas (300 x g, 5 min) se lavaron una vez en tampón fosfato salino (4°C), se resuspendieron en 50 µl de agua y se disgregaron por congelación/descongelación repetida. Se determinó la concentración de proteínas con ayuda del método de Bradford y con albúmina sérica bovina como patrón.

Método de ensayo:

A) Desfosforilación de un fosfopéptido:

Este ensayo está basado en la liberación de fosfato a partir de un péptido sustrato consenso que se detecta en un intervalo de concentraciones nanomolares por el método de molibdato amónico/verde malaquita (Lanzetta, P.A., Alvarez, L.J., Reinach, P.S., Candia, O.A. Anal Biochem. 100: 95-97, 1979) adaptado para el formato de placa de microtitulación. El dodecatrisfosfopéptido TRDIYETDYRK (Biotrend, Colonia) corresponde a los aminoácidos 1142-1153 del dominio catalítico del receptor de la Insulina y está (auto)fosforilado en los residuos tirosina 1146, 1150 y 1151. La hPTP1B recombinante se diluyó con tampón de ensayo (Tris/HCl 40 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM, DTT 20 mM), equivalente a una actividad de 1000-1500 nmol/min/mg de proteína y a continuación se preincubó (una porción de 20 µl) (15 min, 30°C) en ausencia o en presencia de la sustancia de prueba (5 µl) a la concentración deseada (concentración final de DMSO 2% max.) en un volumen total de 90 µl (tampón de ensayo). Para iniciar la reacción de desfosforilación, el péptido sustrato (10

5 μ l, precalentado a 30°C) se añadió a la preparación enzimática preincubada con o sin sustancia de prueba (concentración final 0,2-200 μ M) y se prosigió con la incubación durante 1 h. La reacción se detuvo añadiendo 100 μ l de clorhidrato de verde malaquita (0,45%, 3 partes), molibdato amónico tetrahidratado (4,2% en HCl 4 N, 1 parte) y Tween 20 al 0,5% como disolución de detención. Después de la incubación a 22°C durante 30 minutos para adquirir color, se determinó la absorción a 650 nm usando un lector de placas de microtitulación (Molecular Devices). Las muestras y los blancos se midieron por triplicado. Se calculó la actividad de la PTP1B como nanomoles de fosfato liberado por minuto y mg de proteína con fosfato potásico como patrón. La inhibición de la hPTP1B recombinante por las sustancias de prueba se calculó como un porcentaje del control fosfato. Los valores CI_{50} muestran una concordancia significativa con una curva de regresión logística no lineal de cuatro parámetros.

B) Ruptura del fosfato del *p*-nitrofenilo:

Este ensayo está basado en el cambio en la absorción del sustrato no fisiológico fosfato de *p*-nitrofenilo durante la ruptura para dar nitrofenol en condiciones estándar (Tonks, N.K., Diltz, C.D., Fischer, E.H. J. Biol. Chem. 263: 6731-6737, 1988; Burke T.R., Ye, B., Yan, X.J., Wang, S.M., Jia, Z.C., Chen, L., Zhang, Z.Y., Barford, D. Biochemistry 35: 15989-15996, 1996). Los inhibidores se pipetearon en una dilución adecuada en las mezclas de reacción que contienen fosfato de *p*-nitrofenilo 0,5-5 mM. Se usaron los siguientes tampones (volumen total 100 μ l): (a) acetato sódico 100 mM (pH 5,5), NaCl 50 mM, soroalbúmina bovina al 0,1% (p/v), glutatona 5 mM, DTT 5 mM, EGTA 0,4 mM y EDTA 1 mM; (b) Hepes/KOH 50 mM (pH 7,4), NaCl 100 mM, soroalbúmina bovina al 0,1% (p/v), glutatona 5 mM, DTT 5 mM, y EDTA 1 mM. La reacción se inició añadiendo enzima y se llevó a cabo en placas de microtitulación a 25°C durante 1 h. La reacción se detuvo añadiendo 100 μ l de NaOH 0,2 N. la actividad enzimática se determinó midiendo la absorción a 405 nm con las correcciones adecuadas para la absorción de las sustancias de prueba y del fosfato de *p*-nitrofenilo. Los resultados se expresaron como porcentaje del control comparando la cantidad de *p*-nitrofenol formado en las muestras tratadas con las sustancias de prueba (nmol/min/mg de proteína) con la cantidad en las muestras no tratadas. Se calculó la media y la desviación estándar, y los valores de CI_{50} se determinaron por análisis de regresión de la porción lineal de las curvas de inhibición.

Tabla 2: Actividad biológica

Ej.	CI-50 (µM)
1	7,30
2	12,6
3	15,72
4	6,12
5	2,16
6	9,44
7	162
8	290
9	9,15

Es evidente a partir de la tabla que los compuestos de fórmula I inhiben la actividad de la fosfotirosina fosfatasa 1B (PTP1B) y así son muy adecuados para disminuir el nivel de glucosa en sangre. Por tanto en particular son adecuados para el tratamiento de la diabetes de tipo I y II, de la resistencia a la insulina, de las dislipidemias, del síndrome metabólico/síndrome X, de la obesidad patológica y para la reducción del peso en mamíferos. Los compuestos de fórmula I también son adecuados, debido a su inhibición de la PTP1B, para el tratamiento de la hiperglicemia, presión sanguínea alta, aterosclerosis, disfunciones del sistema inmunitario, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas tales como, por ejemplo, asma, artritis, artrosis, osteoporosis, trastornos proliferativos tales como cáncer y psoriasis, enfermedades con la producción disminuida o incrementada de factores de crecimiento, hormonas o citoquinas, que inducen la liberación de hormonas del crecimiento.

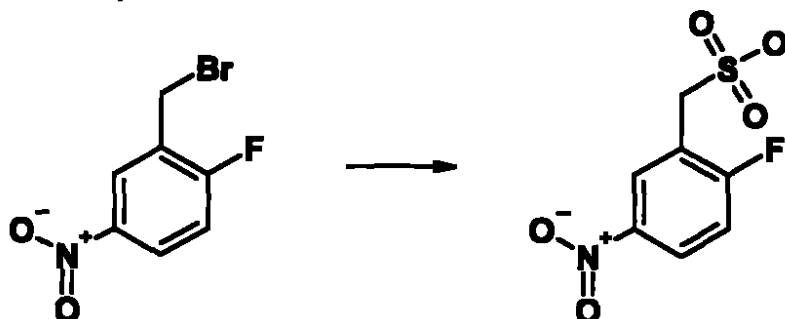
Los compuestos también son adecuados para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso tales como, por ejemplo, Alzheimer o esclerosis múltiple. Los compuestos también son adecuados para el tratamiento de alteraciones del bienestar y otras indicaciones psiquiátricas tales como, por ejemplo, depresiones, estados de ansiedad, neurosis de ansiedad, esquizofrenia, para el tratamiento de trastornos asociados con los ritmos circadianos y para el tratamiento del abuso de drogas.

Adicionalmente son adecuados para el tratamiento de trastornos del sueño, apnea del sueño, trastornos sexuales masculinos y femeninos, inflamaciones, acné, pigmentación de la piel, trastornos del metabolismo esteroideo, enfermedades de la piel y micosis.

La preparación del ejemplo 4 en la tabla 1 se describe en detalle a

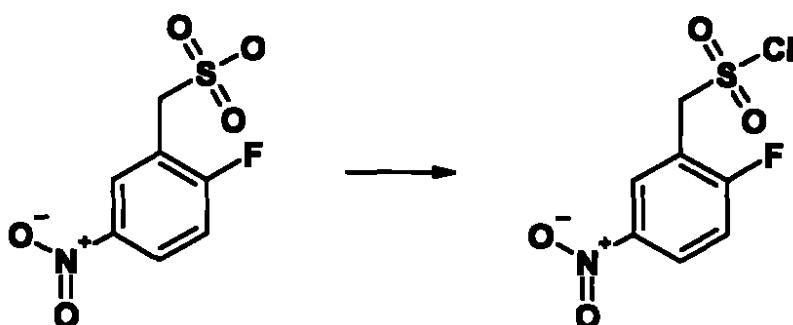
continuación, y los otros compuestos de fórmula I se obtuvieron de forma análoga:

Parte experimental:



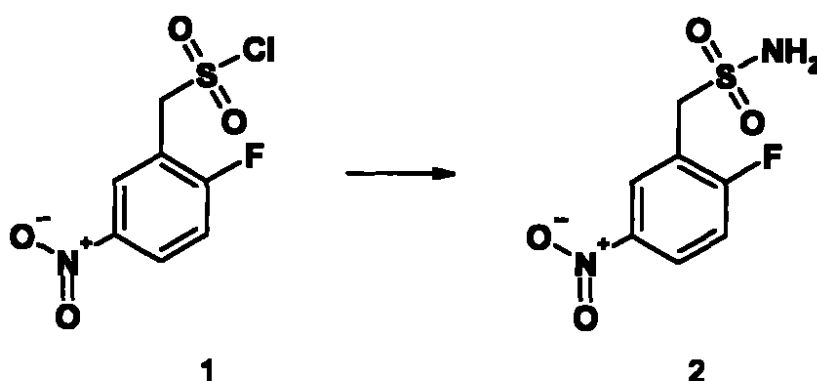
Se añadió una disolución de bromuro de 2-fluoro-5-nitrobencilo (30 g, 0,128 mol) en acetonitrilo (250 ml) a una disolución de Na_2SO_3 (27,36 g, 0,128 mol) en H_2O (375 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se destiló sobre vacío, el residuo se agitó con 100 ml de isopropanol, y el sólido se filtró y se lavó con un poco de isopropanol y éter dietílico.

Rendimiento: 28,15 g



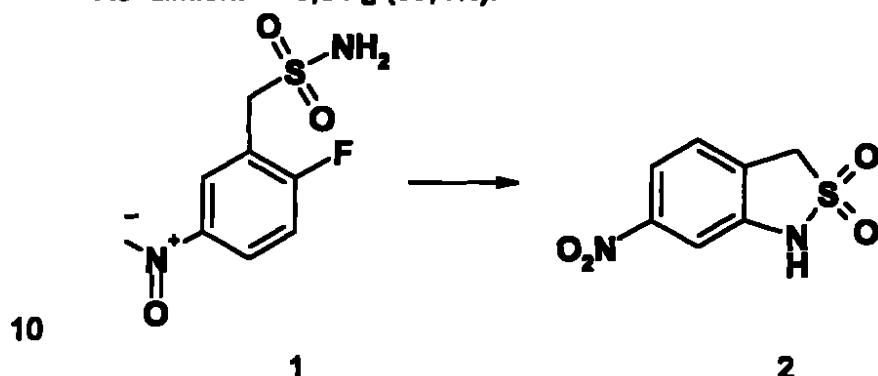
La sal sódica del ácido sulfónico 1 (35,19 g, 0,1368 mol) se introdujo en POCl_3 (430 ml), y a continuación se añadió PCl_5 (28,78 g, 0,137 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Para la preparación, se concentró sobre vacío, y el residuo se echó en hielo/agua. El producto de reacción se separó en forma de un sólido amarillo pálido, que se filtró.

Rendimiento: 30,3 g



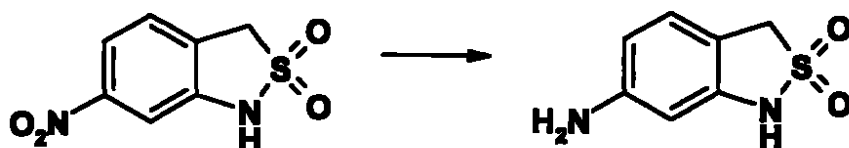
Se añadió gota a gota una disolución del cloruro de sulfonilo 1 (30,3 g, 0,12 mol) en CH_2Cl_2 (125 ml) a amoníaco concentrado (90 ml, 1,2 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y a continuación se acidificó a pH 1 con HCl (1 N). A continuación la fase orgánica se destiló a presión reducida, durante la cual se separó el producto de reacción en forma de un sólido amarillo pálido. A continuación el producto de reacción se filtró.

Rendimiento: 25,01 g (89,4%).



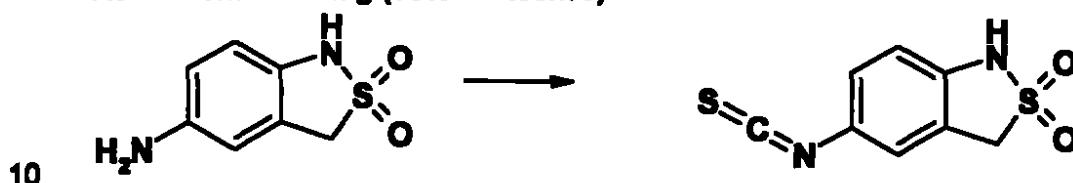
Se añadió diazabicycloundeceno (34,1 g, 33,42 ml, 0,22 mol) a una disolución del compuesto 1 (25 g, 0,107 mol) en DMF (1 l) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 2 h. A continuación el disolvente se destiló sobre vacío, el residuo se mezcló con agua (400 ml), se añadió HCl (2 N, 400 ml), y el producto se extrajo varias veces con diclorometano. Se secó la mezcla de fases orgánicas (Na_2SO_4) y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo remanente se agitó con un poco de isopropanol frío, y a continuación se filtró el producto de reacción.

Rendimiento: 20,8 g (91,3%).



Se disolvió 535 mg del nitro compuesto en 100 ml de una mezcla de metanol/THF (1:1), y se añadió Pd al 5% molar (10% sobre carbono activado). A continuación se llevó a cabo la hidrogenación con hidrógeno en un aparato de hidrogenación a temperatura ambiente hasta que cesó la captación de hidrógeno (tiempo de reacción: 1 h).

Para la preparación, el catalizador se filtró a través de un adyuvante de filtración Celite®, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo oleoso se agitó con un poco de dietil éter, se filtró, se lavó con n-pentano y se secó sobre vacío. Rendimiento: 397 mg (86% del teórico)



Se suspendió 1,84 g (10 mmol) de la anilina preparada anteriormente en 240 ml de diclorometano absoluto y, mientras se agitaba a 20°C, se añadió 2,55 g (11 mmol) de 1,1'-tiocarbonildi-2(1H)-piridona. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 5 h.

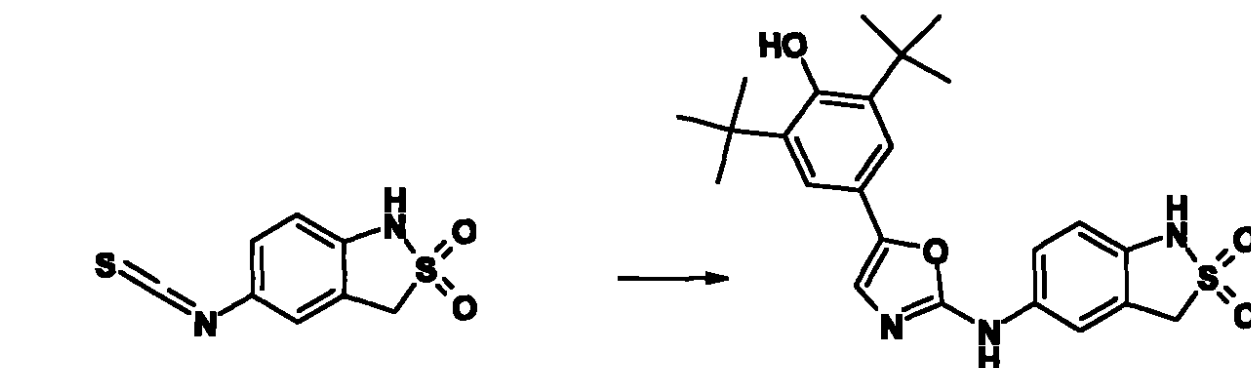
15 Para la preparación, la mezcla de reacción se lavó tres veces con 50 ml de agua, y la fase orgánica se secó posteriormente con Na₂SO₄ y se filtró del desecante.

La eliminación del disolvente a presión reducida dio un aceite amarillo pálido que cristalizó después de la adición de un poco de dietil éter.

20 Se obtuvieron 2,12 (9,4 mmol) de cristales amarillentos; rendimiento del 94% del teórico,

EM (ES+): 227,2

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO): δ = 4,57 (s, 2 H), 6,85 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 7,33 (ps d, J = 8,56 Hz, 1 H), 7,40 (ps s, 1 H), 10,84 (sa, 1 H)



Se disolvió 226 mg (1 mmol) del isotiocianato preparado anteriormente en

10 ml de tetrahidrofurano absoluto y, mientras se agitaba, 339 mg (1,5 mmol) de 2-azido-1-[3,5-di(*tert*-butil)-4-hidroxifenil]etan-1-ona, preparada a partir de 2-bromo-1-[3,5-di(*tert*-butil)-4-hidroxifenil]etan-1-ona mediante la reacción con azida sódica en DMF como disolvente, y se añadió 315 mg (1,2 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla de
5 reacción se calentó con el disolvente a reflujo durante 1 h.

Para la preparación, la disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo oleoso remanente se cromatografió por cromatografía en gel de sílice (40-63 μ m, de Merck) con acetato de etilo/heptano, relación de mezcla 1:1, como fase móvil.

10 Rendimiento: 288 mg (63% del teórico)

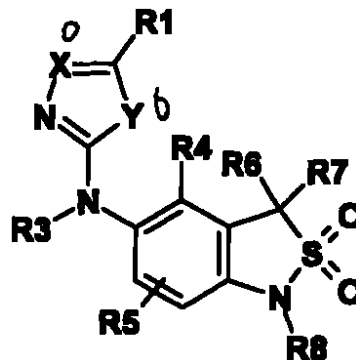
EM (ES+): 455,99

RMN ^1H (500 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,42 (s, 18 H), 4,64 (s, 2 H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,31 (s, 2 H), 7,48 (dd, J = 8,6 y 2,1 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,11 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H).

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



5

en la cual los significados son

X O, C-R2;

Y O, C-R2,

siempre en el caso de que uno de los grupos X e Y sea igual a O y el otro sea igual a

10 C-R1;

R1, R2 independientemente entre sí H, arilo, COOH, alquilen-(C₁-C₈)-COOH, -COO-alquilo-(C₁-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-COO-alquilo-(C₁-C₈), alquilo-(C₁-C₈), alquenoilo-(C₂-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-arilo, heterociclo, alquilen-(C₁-C₈)-heterociclo, CF₃, OCF₃, CN, (CH₂)₁₋₈-OH, O-alquilo-(C₁-C₈), CO-alquilo-(C₁-C₈), -C(O)O-alquilo, COOH, CON(R9)(R10), en las que los radicales arilo y los radicales heterocíclicos pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, alquilo-(C₁-C₈), alquenoilo-(C₂-C₈), alquinoilo-(C₂-C₈), CF₃, OCF₃, N(R9)(R10), piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazina, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO₂, CN, O-alquilo-(C₁-C₈), S(O)₀₋₂-alquilo-(C₁-C₈), SO₂-N(R9)(R10), CO-alquilo-(C₁-C₈), -COOH, alquilen-(C₁-C₈)-COOH, COO-alquilo-(C₁-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-COO-alquilo-(C₁-C₈), cicloalquilo-(C₃-C₁₀), fenilo, en las que estos anillos piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazina, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina y fenilo pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, COOH, CN, NO₂, -O-alquilo-(C₁-C₈), -NH-O-alquilo-(C₁-C₈), -(CO)-NH-O-alquilen-(C₁-C₈)-N(R9)(R10), -(CO)-alquilo-(C₁-C₈), alquilo-(C₁-C₈), CF₃, OCF₃, N(R9)(R10);

25

- R3 H, alquilo-(C₁-C₆), alquilen-(C₁-C₆)-arilo, -C(O)-arilo, alquilen-(C₁-C₆)-heterociclo, CO-alquilo-(C₁-C₆), en las que los radicales arilo y los radicales heterocíclicos pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CF₃ o OCF₃;
- 5 R4, R5 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, alquilo-(C₁-C₆), CF₃, OCF₃, NO₂, N(R9)(R10), CN, O-alquilo-(C₁-C₆), CO-alquilo-(C₁-C₆), COOH, alquilen-(C₁-C₆)-COOH, CON(R9)(R10), alquilen-(C₁-C₆)-CON(R9)(R10), COO-alquilo-(C₁-C₆), alquilen-(C₁-C₆)-COO-alquilo-(C₁-C₆), S(O)₀₋₂-alquilo-(C₁-C₆), S(O)₂-N(R9)(R10), CH₂OH, CH₂OCH₃;
- 10 R6, R7 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, alquilo-(C₁-C₆), ciclopropilo, tetrafluorociclopropilo, difluorociclopropilo; o
- R6 y R7 juntos forman el grupo =CH₂;
- R 8 H, CH₃, CF₃, CH₂OH;
- R 9 H, alquilo-(C₁-C₄);
- 15 R 10 H, alquilo-(C₁-C₄); o
- R 9 y R10 forman junto con el átomo de N al cual están unidos un sistema anular de 3-9 miembros;
- y sus sales toleradas fisiológicamente.
- 20 2. Un compuesto de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1, en la que los significados son
- R1 arilo, alquilo-(C₁-C₆), alquenoilo-(C₂-C₆), alquilen-(C₁-C₆)-arilo, heterociclo, alquilen-(C₁-C₆)-heterociclo, CF₃, OCF₃, CN, (CH₂)₁₋₅-OH, O-alquilo-(C₁-C₆), CO-alquilo-(C₁-C₆), C(O)O-alquilo, COOH,
- 25 CON(R9)(R10), en las que los radicales arilo y los radicales heterocíclicos pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, alquilo-(C₁-C₆), alquenoilo-(C₂-C₆), alquinoilo-(C₂-C₆), CF₃, OCF₃, N(R9)(R10), piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen-C₁-C₆)-piperazina, N-(alquilen-C₁-C₆)-piperazinona, morfolina,
- 30 tiomorfolina, NO₂, CN, O-alquilo-(C₁-C₆), S(O)₀₋₂-alquilo-(C₁-C₆), SO₂-N(R9)(R10), CO-alquilo-(C₁-C₆), -COOH, alquilen-(C₁-C₆)-COOH, -COO-alquilo-(C₁-C₆), alquilen-(C₆-C₆)-COO-alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-C₃-C₁₀, fenilo, en las que estos anillos piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen-C₁-C₆)-piperazina, N-(alquilen-C₁-C₆)-
- 35 piperazinona, morfolina, tiomorfolina y fenilo pueden estar sustituidos

- una o más veces por F, Cl, Br, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, COOH , CN , NO_2 , $-\text{O}$ -alquilo- (C_1-C_6) , $-\text{NH}$ - O -alquilo- (C_1-C_6) , $-(\text{CO})-\text{NH}$ - O -alquilen- (C_1-C_6) - $\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, $-(\text{CO})$ -alquilo- (C_1-C_6) , $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, CF_3 , OCF_3 , $\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$;
- 5 R2 H, arilo, COOH , $\text{alquilen}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{COOH}$, $-\text{COO}$ -alquilo- (C_1-C_6) , $\text{alquilen}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{COO}$ -alquilo- (C_1-C_6) ; $\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $\text{alquenilo}(\text{C}_2-\text{C}_6)$, $\text{alquilen}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -arilo, heterociclo, $\text{alquilen}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -heterociclo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$, O -alquilo- (C_1-C_6) , CO -alquilo- (C_1-C_6) , $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo, COOH , $\text{CON}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, en las que los radicales arilo y los radicales
- 10 heterocíclicos pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $\text{alquenilo}(\text{C}_2-\text{C}_6)$, $\text{alquinilo}(\text{C}_2-\text{C}_6)$, CF_3 , OCF_3 , $\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, piperidinona, piperazina, piperazinona, $\text{N}(\text{alquilen}(\text{C}_1-\text{C}_6))$ -piperazina, $\text{N}(\text{alquilen}(\text{C}_1-\text{C}_6))$ -piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO_2 , CN , O -alquilo- (C_1-C_6) , $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -alquilo- (C_1-C_6) , SO_2 - $\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, CO -alquilo- (C_1-C_6) , $-\text{COOH}$, $\text{alquilen}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{COOH}$,
- 15 $-\text{COO}$ -alquilo- (C_1-C_6) , $\text{alquilen}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{COO}$ -alquilo- (C_1-C_6) , cicloalquilo- C_3-C_{10} , fenilo;
- R3 H, (C_1-C_6) -alquilo, $\text{alquilen}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -arilo, $-\text{C}(\text{O})$ -arilo, $\text{alquilen}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -heterociclo, CO -alquilo- (C_1-C_6) ;
- 20 R4, R5 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, $\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, CN , O -alquilo- (C_1-C_6) , CO -alquilo- (C_1-C_6) , COOH , $\text{alquilen}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{COOH}$, $\text{CON}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, $\text{alquilen}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{CON}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, COO -alquilo- (C_1-C_6) , $\text{alquilen}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{COO}$ -alquilo- (C_1-C_6) , $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -alquilo- (C_1-C_6) , $\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, CH_2OH , CH_2OCH_3 ;
- 25 R6, R7 Independientemente entre sí H, F, Cl, Br, $\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, ciclopropilo, tetrafluorociclopropilo, difluorociclopropilo; o
- R6 y R7 juntos forman el grupo $=\text{CH}_2$;
- R 8 H, CH_3 , CF_3 , CH_2OH ;
- R 9 H, $\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_4)$;
- 30 R 10 H, $\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_4)$; o
- R 9 y R10 forman junto con el átomo de N al cual están unidos un sistema anular de 3-9 miembros;
- y sus sales toleradas fisiológicamente.

35 3. Un compuesto de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2, en la

que los significados son

- 5 R1 fenilo, naftilo, tionaftilo, piridilo, en las que fenilo, naftilo, tionaftilo y piridilo pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, $(CH_2)_{0-2}OH$, alquilo- (C_1-C_6) , alquenilo- (C_2-C_6) , alquinilo- (C_2-C_6) , CF_3 , OCF_3 , $N(R9)(R10)$, piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen- C_1-C_6)-piperazina, N-(alquilen- C_1-C_6)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO_2 , CN, O-alquilo- (C_1-C_6) , $S(O)_{0-2}$ -alquilo- (C_1-C_6) , $SO_2-N(R9)(R10)$, CO-alquilo- (C_1-C_6) , $-COOH$, alquilen- $(C_1-C_6)-COOH$, $-COO$ -alquilo- (C_1-C_6) , alquilen- $(C_1-C_6)-COO$ -alquilo- (C_1-C_6) , cicloalquilo- C_3-C_{10} ,
- 10 fenilo, en las que estos anillos piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen- C_1-C_6)-piperazina, N-(alquilen- C_1-C_6)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina y fenilo pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, $(CH_2)_{0-2}OH$, $COOH$, CN, NO_2 , $-O$ -alquilo- (C_1-C_6) , $-NH-O$ -alquilo- (C_1-C_6) , $-(CO)-NH-O$ -alquilen- $(C_1-C_6)-N(R9)(R10)$, $-(CO)$ -alquilo- (C_1-C_6) , $-alquilo$ - (C_1-C_6) , CF_3 , OCF_3 , $N(R9)(R10)$;
- 15 R2 H, alquilo- (C_1-C_6) , $COOH$, alquilen- $(C_1-C_6)-COOH$, $-COO$ -alquilo- (C_1-C_6) , alquilen- $(C_1-C_6)-COO$ -alquilo- (C_1-C_6) ;
- R3 H, (C_1-C_6) -alquilo, alquilen- (C_1-C_6) -arilo, $-C(O)$ -arilo, alquilen- (C_1-C_6) -heterociclo, CO-alquilo- (C_1-C_6) ;
- 20 R4, R5 H;
- R6, R7 H;
- R 8 H;
- R 9 H, alquilo- (C_1-C_4) ;
- R 10 H, alquilo- (C_1-C_4) ;
- 25 y sus sales toleradas fisiológicamente.

4. Un compuesto de fórmula I como se reivindica en una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en la que los significados son

- 30 R1 fenilo, en las que fenilo, naftilo, tionaftilo y piridilo pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, $(CH_2)_{0-2}OH$, alquilo- (C_1-C_6) , alquenilo- (C_2-C_6) , alquinilo- (C_2-C_6) , CF_3 , OCF_3 , $N(R9)(R10)$, piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen- C_1-C_6)-piperazina, N-(alquilen- C_1-C_6)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO_2 , CN, O-alquilo- (C_1-C_6) , $S(O)_{0-2}$ -alquilo- (C_1-C_6) , $SO_2-N(R9)(R10)$, CO-alquilo- (C_1-C_6) , $-COOH$, alquilen- $(C_1-C_6)-COOH$, $-COO$ -alquilo- (C_1-C_6) , alquilen- $(C_1-$
- 35

- 5 C_6)-COO-alkilo-(C_1-C_6), cicloalkilo- C_2-C_{10} , fenilo, en las que estos anillos piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen- C_1-C_6)-piperazina, N-(alquilen- C_1-C_6)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina y fenilo pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, $(CH_2)_{0-2}OH$, $COOH$, CN , NO_2 , -O-alkilo-(C_1-C_6), -NH-O-alkilo-(C_1-C_6), -(CO)-NH-O-alkilen-(C_1-C_6)-N(R9)(R10), -(CO)-alkilo-(C_1-C_6), -alkilo-(C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , N(R9)(R10);
- R2 H, alkilo-(C_1-C_6), -C(O)O-alkilo-(C_1-C_6), alkilen-(C_1-C_6)-C(O)O-alkilo-(C_1-C_6), $COOH$, alkilen-(C_1-C_6)- $COOH$;
- 10 R3 H, (C_1-C_6)-alkilo, alkilen-(C_1-C_6)-arilo, -C(O)-arilo, alkilen-(C_1-C_6)-heterociclo, CO-alkilo-(C_1-C_6);
- R4, R5 H;
- R6, R7 H;
- R 8 H;
- 15 R 9 H;
- R 10 H;
- y sus sales toleradas fisiológicamente.

20 5. El uso de los compuestos como los reivindicados en una o más de las reivindicaciones 1 a 4 para la producción de un medicamento.

6. Un medicamento que comprende uno o más de los compuestos como los reivindicados en una o más de las reivindicaciones 1 a 4.

25 7. Un medicamento que comprende uno o más de los compuestos como los reivindicados en una o más de las reivindicaciones 1 a 4 y al menos otro principio activo.

30 8. Un medicamento como el reivindicado en la reivindicación 7, en el que el otro principio activo comprende uno o más antidiabéticos, principios activos hipoglicémicos, inhibidores de la HMGCoA reductasa, inhibidores de la absorción del colesterol, agonistas gamma PPAR, agonistas alfa PPAR, agonistas alfa/gamma PPAR, fibratos, inhibidores del MTP, inhibidores de la absorción de ácidos biliares, inhibidores del CETP, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inductores del receptor de las LDL,

35 inhibidores del ACAT, antioxidantes, inhibidores de la lipasa de lipoproteínas,

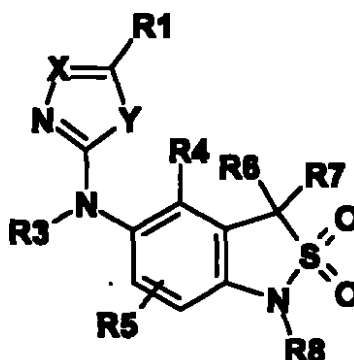
- inhibidores de la ATP-citrato liasa, inhibidores de la escualeno sintetasa, antagonistas de lipoproteínas, inhibidores de la lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inhibidores de la α -glucosidasa, principios activos que actúan sobre los canales de potasio dependientes de ATP de las células beta,
- 5 agonistas del CART, agonistas del NPY, agonistas del MC4, agonistas de la orexina, agonistas del H3, agonistas del TNF, agonistas del CRF, antagonistas del CRF BP, agonistas de la urocortina, agonistas β 3, agonistas de la MSH (hormona estimuladora de melanocitos), agonistas CCK, inhibidores de la recaptación de serotonina, compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos, agonistas del 5HT, agonistas
- 10 de la bombesina, antagonistas de la galanina, hormonas del crecimiento, compuestos para la liberación de la hormona del crecimiento, agonistas de la TRH, moduladores del desacoplamiento de la proteína 2 ó 3, agonistas de la leptina, agonistas del DA (bromocriptina, Doprexin), inhibidores de la lipasa/amilasa, moduladores del PPAR, moduladores del RXR o agonistas del TR- β o anfetaminas.
- 15
9. El uso de los compuestos como los reivindicados en una o más de las reivindicaciones 1 a 4 para la producción de un medicamento para la reducción de la glucosa en sangre.
- 20
10. El uso de los compuestos como los reivindicados en una o más de las reivindicaciones 1 a 4 para la producción de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo II.
- 25
11. El uso de los compuestos como los reivindicados en una o más de las reivindicaciones 1 a 4 para la producción de un medicamento para el tratamiento de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos.
- 30
12. El uso de los compuestos como los reivindicados en una o más de las reivindicaciones 1 a 4 para la producción de un medicamento para el tratamiento de síntomas arterioscleróticos.
- 35
13. El uso de los compuestos como los reivindicados en una o más de las reivindicaciones 1 a 4 para la producción de un medicamento para el tratamiento de la resistencia a la insulina.

14. Un método para la producción de un medicamento que comprende uno o más de los compuestos como los reivindicados en una o más de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende la mezcla del principio activo con un vehículo farmacéuticamente adecuado y la conversión de esta mezcla en una forma adecuada para su administración.
- 5

SUMARIO**DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL DIÓXIDO DE OXAZOL-BENZOISOTIAZOL, MÉTODO
PARA SU PRODUCCIÓN Y SU USO**

5

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



10 en la cual los grupos tienen los significados indicados, y a sus sales toleradas fisiológicamente. Los compuestos son adecuados como medicamentos para la disminución de los niveles de glucosa en sangre y para la prevención y el tratamiento de la diabetes.

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 5 3 2 1	
Internationales Aktenzeichen	
1 4 MAY 2005	(1 4. 05. 05)
Internationales Anmeldedatum	
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)	2004/0037

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG
Substituierte Oxazol-Benzothiazoldioxidderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

Feld Nr. II ANMELDER	
☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)	
Aventis Pharma Deutschland GmbH Brüningstraße 50 65929 Frankfurt Deutschland	
Staatangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungstaaten ☒ Alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zustellfeld angegebenen Staaten	

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)	
PETRY, Stefan Sendelbacher Weg 46 85779 Kelkheim 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:	
Staatangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungstaaten ☐ Alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zustellfeld angegebenen Staaten	

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

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT	
Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	
Aventis Pharma Deutschland GmbH Patentabteilung Industriepark Höchst, Geb. K 801 65926 Frankfurt Deutschland	
Telefonnr.: (069) 305-12104	Telefonnr.: (069) 357175
Fernschreiber.:	
Registrierungs- des Anmelders beim Amt:	
☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.	

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER <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> TENNAGELS, Norbert Wilhelmstrasse 16 53721 Slegburg Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zuständigkeitsbereich angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> KIRSCH, Reinhard Steintorwall 17 38100 Braunschweig Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zuständigkeitsbereich angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> BARINGHAUS, Karl-Heinz Weingartenstraße 31 61200 Wölfersheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zuständigkeitsbereich angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i>	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zuständigkeitsbereich angegebenen Staaten	
☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

Feld Nr. VBESTIMMUNGEN

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. VIPRIORITÄTSANSPRUCH

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

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Item(1) 29. May 2004 (29.05.2004)	102004026532.1	DE		
Item(2)				
Item(3)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

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

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

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

Feld Nr. VIIINTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

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

ISA /

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

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

Feld Nr. VIIIERKLÄRUNGEN

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):

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

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive
Erklärungsblätter): : 4
Beschreibung (ohne
Sequenzprotokollenteil): : 42
Ansprüche: : 8
Zusammenfassung: : 1
Zeichnungen: :
Tellanzahl: : 55
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: : 55

**(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 anderem 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)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte
angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich,
soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der
internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) :
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die
Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten
Tabellen identisch ist (sind) :
11. ☐ Sonstige (einzeln auflisten):

Anzahl

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

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

Aventis Pharma Deutschland GmbH



Dr. Wein



Dr. Rupp

Vom Anmelderamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	1. 4. 05. 05	14 MAY 2005	2. Zeichnungen ☐ eingegangen:
3. Geordnetes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:			☐ nicht eingegangen:
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:			
5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben		

Vom Anmelderamt auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars
beim Internationalen Büro:

PATENT COOPERATION TREATY

90

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

SANOI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Patentabteilung
Indutripark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 14 December 2005 (14.12.2005)	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Patentabteilung K 801 Vorg.	Ru
Applicant's or agent's file reference 2004/0037	Eng.: 21 Dez 2005	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2005/005321	☐ Wv. ☐ ablegen ☒ Vert. ins Vorg./anlegen.	International filing date (day/month/year) 4 May 2005 (14.05.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstrasse 50 65929 Frankfurt Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 069 305-12104	
	Facsimile No. 069 357175	
	Teleprinter No.	

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

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

Name and Address SANOI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstrasse 50 65929 Frankfurt Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 069 305-12104	
	Facsimile No. 069 357175	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

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

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

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Authorized officer V. BLANC Telephone No. (41-22) 338 9888
--	--

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: Brünigstrasse 50,
65929 Frankfurt am Main, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, am Main
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: **PETRY Stefan**

Dirección: Sendelbacher Weg 48,

Nacionalidad o Domicilio: 65779 Kelkheim, Alemania

⑤ **PCT (88)**

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2005/005321

Fecha Mayo 14 de 2005

WO 2005/116003 A3

Publicación Internacional No.

WO 2005/116003 A2

Fecha Diciembre 8 de 2005

⑥ **Título (54) DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL DIÓXIDO DE OXAZOL-BENZOISOTIAZOL, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN Y SU USO.**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 205/08

⑧

PRIORIDAD:

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI



NO



Alemania

Mayo 29 de 2004

10 2004 026 532.1

⑨

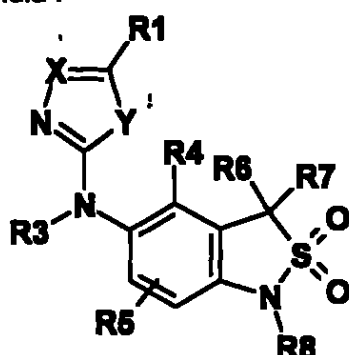
Comprobante de pago No. 06 - 90,680

Fecha Noviembre 24/2006

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la cual los significados son

X O, C-R2;

Y O, C-R2,

siempre en el caso de que uno de los grupos X e Y sea igual a O y el otro sea igual a C-R1;

R1, R2 Independientemente entre sí H, arilo, COOH, alquilen-(C₁-C₈)-COOH, -COO-alquilo-(C₁-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-COO-alquilo-(C₁-C₈), alquilo-(C₁-C₈), alquenilo-(C₂-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-arilo, heterociclo, alquilen-(C₁-C₈)-heterociclo, CF₃, OCF₃, CN, (CH₂)₁₋₈-OH, O-alquilo-(C₁-C₈), CO-alquilo-(C₁-C₈), -C(O)O-alquilo, COOH, CON(R9)(R10), en las que los radicales arilo y los radicales heterocíclicos pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, alquilo-(C₁-C₈), alquenilo-(C₂-C₈), alquinilo-(C₂-C₈), CF₃, OCF₃, N(R9)(R10), piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazina, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO₂, CN, O-alquilo-(C₁-C₈), S(O)₀₋₂-alquilo-(C₁-C₈), SO₂-N(R9)(R10), CO-alquilo-(C₁-C₈), -COOH, alquilen-(C₁-C₈)-COOH, COO-alquilo-(C₁-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-COO-alquilo-(C₁-C₈), cicloalquilo-(C₃-C₁₀), fenilo, en las que estos anillos piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazina, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina y fenilo pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, COOH, CN, NO₂, -O-alquilo-(C₁-C₈), -NH-O-alquilo-(C₁-C₈), -(CO)-NH-O-alquilen-(C₁-C₈)-N(R9)(R10), -(CO)-alquilo-(C₁-C₈), alquilo-(C₁-C₈), CF₃, OCF₃, N(R9)(R10);

- R3 H, alquilo-(C₁-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-arilo, -C(O)-arilo, alquilen-(C₁-C₈)-heterociclo, CO-alquilo-(C₁-C₈), en las que los radicales arilo y los radicales heterocíclicos pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, alquilo-(C₁-C₈), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₈), CF₃ o OCF₃;
- R4, R5 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, alquilo-(C₁-C₈), CF₃, OCF₃, NO₂, N(R9)(R10), CN, O-alquilo-(C₁-C₈), CO-alquilo-(C₁-C₈), COOH, alquilen-(C₁-C₈)-COOH, CON(R9)(R10), alquilen-(C₁-C₈)-CON(R9)(R10), COO-alquilo-(C₁-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-COO-alquilo-(C₁-C₈), S(O)₀₋₂-alquilo-(C₁-C₈), S(O)₂-N(R9)(R10), CH₂OH, CH₂OCH₃;
- R6, R7 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, alquilo-(C₁-C₈), ciclopropilo, tetrafluorociclopropilo, difluorociclopropilo; o
- R6 y R7 juntos forman el grupo =CH₂;
- R8 H, CH₃, CF₃, CH₂OH;
- R9 H, alquilo-(C₁-C₄);
- R10 H, alquilo-(C₁-C₄); o
- R9 y R10 forman junto con el átomo de N al cual están unidos un sistema anular de 3-9 miembros;
- y sus sales toleradas fisiológicamente.

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

- R1 arilo, alquilo-(C₁-C₈), alquenoilo-(C₂-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-arilo, heterociclo, alquilen-(C₁-C₈)-heterociclo, CF₃, OCF₃, CN, (CH₂)₁₋₅-OH, O-alquilo-(C₁-C₈), CO-alquilo-(C₁-C₈), C(O)O-alquilo, COOH, CON(R9)(R10), en las que los radicales arilo y los radicales heterocíclicos pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂-OH, alquilo-(C₁-C₈), alquenoilo-(C₂-C₈), alquinoilo-(C₂-C₈), CF₃, OCF₃, N(R9)(R10), piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazina, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO₂, CN, O-alquilo-(C₁-C₈), S(O)₀₋₂-alquilo-(C₁-C₈), SO₂-N(R9)(R10), CO-alquilo-(C₁-C₈), -COOH, alquilen-(C₁-C₈)-COOH, -COO-alquilo-(C₁-C₈), alquilen-(C₁-C₈)-COO-alquilo-(C₁-C₈), cicloalquilo-C₃-C₁₀, fenilo, en las que estos anillos piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazina, N-(alquilen-C₁-C₈)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina y fenilo pueden estar sustituidos

**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 []

Fdo B
Firma Responsable

Fecha 27-Nov-6

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

25 ,

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

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

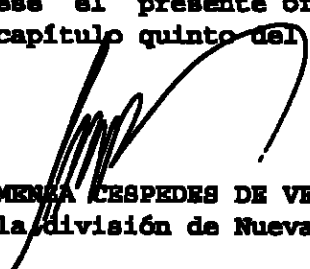
REFERENCIA	Radicación No.	6 119702
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/005321
	Fecha inicio fase nacional	29/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1873

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

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09.FEB. 2007
lerazo