

No. 07-109712- -00000-0000

Fecha: 2007-10-18 15:05:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**

Dirección: **174, avenue de France,
75013, Paris
FRANCIA**

Nacionalidad o Domicilio: **Paris, FRANCIA**

Lugar de Constitución: **FRANCIA**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO (74)**

Nombre: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección: **Carrera 11A No. 94-76, Of. 308**

Teléfono: **616 1948** Fax: **616 3976**

E-mail: **gustavo_hollmann@etb.net.co**

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

2.930.616

TPA

2698

④

INVENTOR (ES) (72)

GERHARD ZOLLER

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA**

GÜNTER MÜLLER

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA**

NORBERT TENNAGELS

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA**

STEFAN PETRY

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA**

HUBERT HEUER

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA**

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2006/003411

Fecha

13/04/2006

Publicación Internacional No.

WO 2006/111321 A1

Fecha

26/10/2006

⑥

Título (54)

DERIVADOS DE AZOL EN FORMA DE INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 261/20

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒

NO ☐

DE

20/04/2005

10 2005 018 389.1

⑨

Comprobante de pago No.

07 - 84,728

Fecha

16/10/2007

3
2

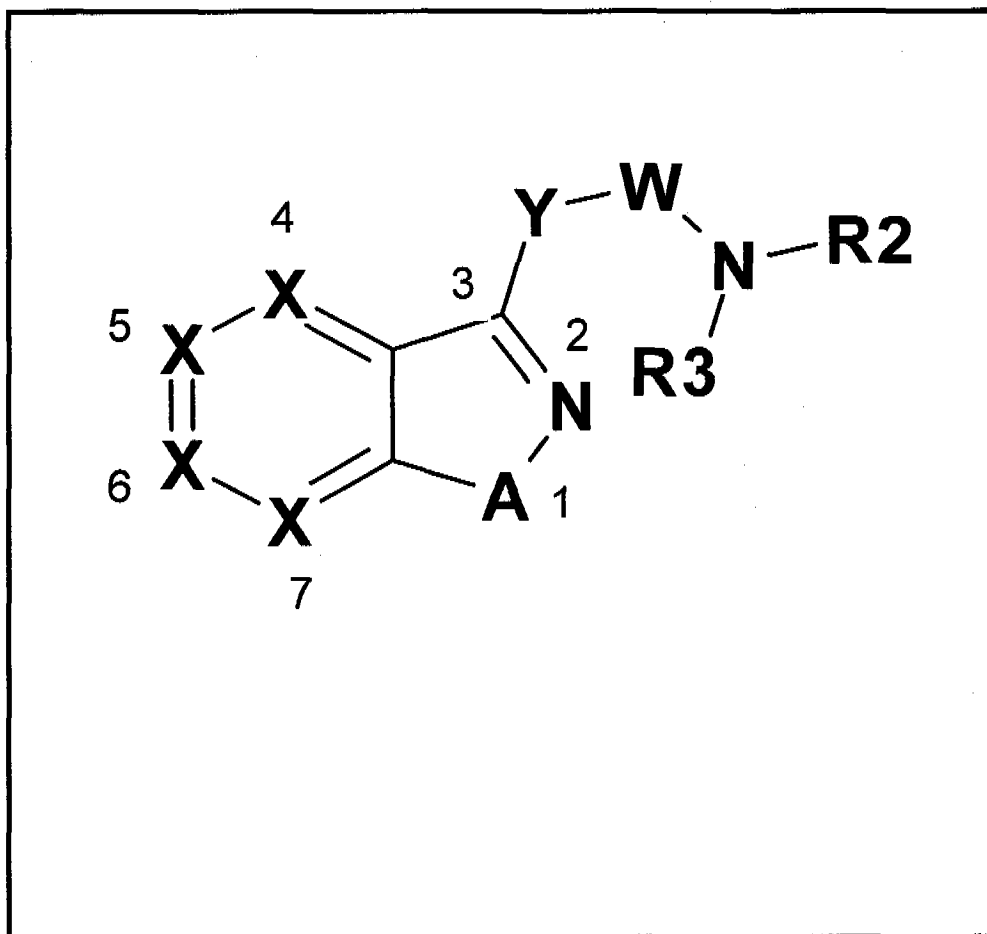
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ 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 Tarjeta Propietario, Extracto para la Publicación, Formato PCT/IB/306

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA: 

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá - T.P.A. 2698 CSJ

**G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

The undersigned SANOFI AVENTIS... , acting on behalf of and representing of ... , domiciled in 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, hereby

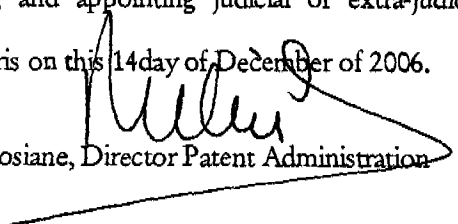
appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia , as our true and legal attorney with the necessary powers:

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 designs and models, commercial enshins and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names~~ as well as their assignments, extensions, renewals 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, such as: action dealing with commercial enshins and names; oppositions against trademark registrations; 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 all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

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, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Paris on this 14 day of December of 2006.


MERLIER Josiane, Director Patent Administration

**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, 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, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus trasposos, prórrogas, renovaciones 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, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; 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 propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

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 tomas 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, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Paris el de de

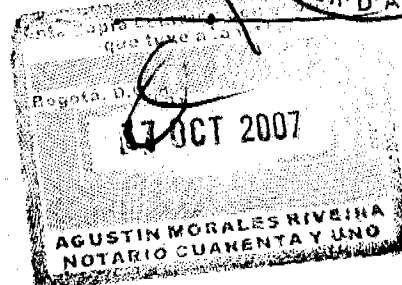
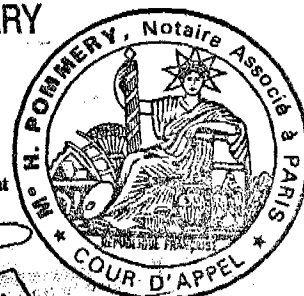
Je soussigné Me **Hervé POMMERY**

Notaire à Paris, certifie matériellement

la signature de *Mrs Josiane MERLIER*

Josiane MERLIER
apposée sur le présent document.

Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document



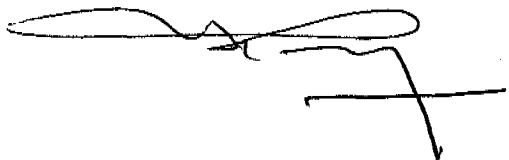
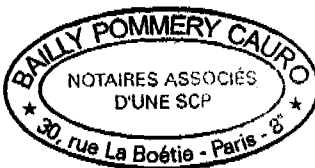
CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading Hervé POMMERY (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of Patent Administration; that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in accordance with the Laws of FRANCE. All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in PARIS on this 19th day of February of 2007.

Hervé POMMERY
NOTAIRE

CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____.

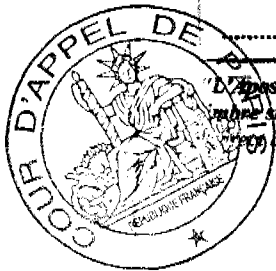
Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

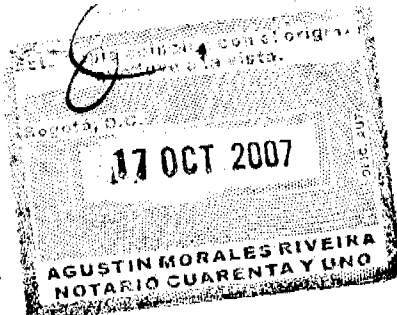
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française
- Le présent acte public
2. a été signé par Hervé POMMERY
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de son étude
- Attesté
5. à PARIS
6. le 22/02/2007
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS
8. sous n° 17350
9. Sceau :
10. Signature :



"L'apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est vrai ou que la République française approuve son contenu."



7
5

EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Français
Français - Espagnol

Traducción oficial, parcial, de un documento que me fue presentado en lengua francesa, trabajo realizado en función de mi cargo de traductor oficial de esta ciudad de Santafé de Bogotá.

Contenido del documento:

PODER de SANOFI AVENTIS, 174, Avenue de France, 75013 París, Francia, para Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo.

Firma ilegible, Josiane Merlier.

El suscrito, Hervé Pommery, notario en París, autentico la firma de Josiane Merlier. Esta autenticación no implica aceptación del contenido del documento. Firma ilegible y sello de la notaría. París, 19 de febrero de 2007.

Apostillas. (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961).

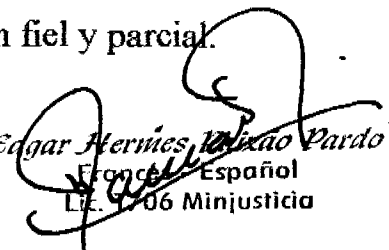
1. República Francesa. El presente documento público. 2. Fue firmado por el señor Pommery. 3. Actuando en calidad de notario. 4. Lleva el sello de la notaría.

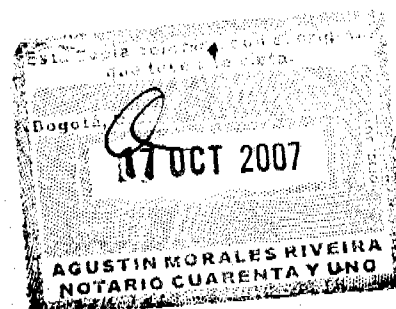
CERTIFICADO:

5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números 174190 y 173350. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

La apostille confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o estampilla que está sobre el documento. No significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa apruebe su contenido.

Era todo cuanto contenía el documento. Es una traducción fiel y parcial.


Edgar Hermes Paixão Pardo
Francés - Español
L.E. 1706 Minjusticia



(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
26. Oktober 2006 (26.10.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/111321 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 261/20 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)
C07D 275/04 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

SANOPI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, 65926
Frankfurt am Main (DE). TENNAGELS, Norbert
[DE/DE]; SANOPI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH,
65926 Frankfurt am Main (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/003411

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. April 2006 (13.04.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, 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.

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 018 389.1 20. April 2005 (20.04.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SANOPI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
[DE/DE]; Bruningstrasse 50, 65926 Frankfurt am Main
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZOLLER, Gerhard
[DE/DE]; SANOPI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH,
65926 Frankfurt am Main (DE). PETRY, Stefan [DE/DE];
SANOPI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, 65926
Frankfurt am Main (DE). MÜLLER, Günter [DE/DE];
SANOPI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, 65926
Frankfurt am Main (DE). HEUER, Hubert [DE/DE];

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
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, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

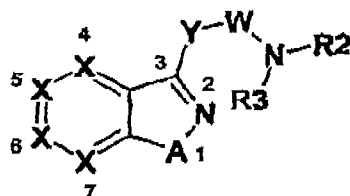
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: AZOLE DERIVATIVES IN THE FORM OF LIPASE AND PHOSPHOLIPASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: AZOLDERIVATE ALS INHIBITOREN VON LIPASEN UND PHOSPHOLIPASEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to azole derivatives of formula (I) whose
meanings are given in a description and to salts thereof which can be pharma-
ceutically used in the form of drags.

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

WO 2006/111321 A1

- R Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, COOR₄, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, Aminosulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen -CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₂R₃ oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;
- R1 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;
- R2 (C₅-C₁₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Nitro ein oder mehrfach substituiert sein kann;
- R3 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder
- R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 8- bis 14-gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;

R2 (C₆-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, Trifluormethyl, Nitro ein oder mehrfach substituiert sein kann;

5 R3 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder

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

15 R4 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

R5 (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen

bedeuten.

20

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel I, worin

25 W -(C=O)-;

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

Y -O-, -NR₁-;

30 R Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Amino, COOR₄, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-

Aryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃ oder O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy;

R₁ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

R₂ (C₆-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, Trifluormethyl, Nitro ein oder mehrfach substituiert sein kann;

R₃ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder

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

R₄ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

R₅ (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen

bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

W -(C=O)-;

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

R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR5-, -NR5-, -ersetzt sein können; und

5

R5 (C₁-C₆)-Alkyl, oder Cyclopropyl bedeuten.

Eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I, worin

10

W -(C=O)-;

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

15

Y -NR1-;

R Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₃)-Alkyloxy oder (C₁-C₆)-Alkyl;

20

R1 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

R2 (C₆-C₁₀)-Alkyl oder Benzyl, wobei Benzyl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann;

25

R3 Wasserstoff; oder

R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR5-, -NR5-, -ersetzt sein können; und

30

R5 (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl oder Cyclopropyl bedeuten.

5 In einer Ausführungsform der Erfindung hat A in den Verbindungen der Formel I die Bedeutung O.

In einer anderen Ausführungsform der Erfindung hat A in den Verbindungen der Formel I die Bedeutung S.

10 In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung hat Y in den Verbindungen der Formel I die Bedeutung O.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung hat Y in den Verbindungen der Formel I die Bedeutung NR₁, wobei R₁ die oben genannten Bedeutungen besitzen kann.

15 Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

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

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel I, worin

20 X gleich oder verschieden =C(-R)- bedeutet.

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel I, worin

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N- bedeutet, mit der Maßgabe, dass genau ein X gleich =N- ist.

25

Bevorzugt sind auch die Verbindungen der Formel I, worin

X in Position 4, 5 und 6 für gleich oder verschieden =C(-R)-, in Position 7 für =N- steht.

30

Ferner sind bevorzugt Verbindungen der Formeln I, worin

X in Position 4, 5 und 7 für $=C(-R)-$ mit R = Wasserstoff steht, in Position 6 R nicht für Wasserstoff steht.

Ferner sind bevorzugt Verbindungen der Formel I, worin

5

X in Position 4 und 5 für $=C(-R)-$ mit R = Wasserstoff steht, in Position 6 R nicht für Wasserstoff steht.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Salze,

10 Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

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

Unter Aryl wird ein aromatisches carbocyclisches mono- oder bicyclisches Ring-System verstanden, das 6 bis 10 Atome im Ring oder in den Ringen enthält.

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

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit
25 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
30 Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-,

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

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

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

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

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

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

5

Verwendung

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen eine überraschende hemmende Wirkung an der Hormon Sensitiven Lipase, HSL, einem
10 allosterischen Enzym in Adipozyten, das durch Insulin gehemmt wird und für den Abbau von Fetten in Fettzellen und damit für die Überführung von Fettbestandteilen in die Blutbahn verantwortlich ist. Eine Hemmung dieses Enzyms entspricht also einer insulinähnlichen Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen, die letztlich zu einer Verminderung von freien Fettsäuren im Blut und von Blutzucker führt. Sie können also
15 eingesetzt werden bei Entgleisungen des Stoffwechsels wie zum Beispiel beim nicht insulinabhängigen Diabetes Mellitus, beim diabetischen Syndrom und bei direkter Schädigung des Pankreas.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I eine hemmenden Wirkung auf die endotheliale Lipase (EL) besitzen. Das
20 antiatherosklerotisch wirksame HDL ist das bevorzugte Substrat für EL. Eine Senkung des HDL-Spiegels führt zur Progression von Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen wie Metabolisches Syndrom und Koronare Herzerkrankungen. Eine Hemmung der EL sollte somit zur Vorbeugung von atherosklerotischen Erkrankungen führen.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können auch eine hemmende Wirkung auf die Triglyceridlipase aufweisen.

Weiterhin wurde gefunden, dass die hemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I selektiv gegenüber anderen Lipasen ist.

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

21
19

1. - Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen
2. Störungen der Insulin-Sensitivität von Muskel-, Fett- und Leberzellen (Insulin-Resistenz) - Metabolisches Syndrom
3. Diabetes mellitus, insbesondere Typ 2 Diabetes einschließlich der Verhinderung
5 der damit verbundenen Folgeerkrankungen.

Besondere Aspekte sind dabei die

- Hyperglykämie,
- Verbesserung der Insulinresistenz,
- Verbesserung der Glucose-Toleranz,
- 10 - Schutz der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse
- Verhinderung makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen

4. Dyslipidämien und deren Folgen, wie z.B. Atherosklerose, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen etc, insbesondere solche (aber nicht beschränkt
15 auf), die durch einen oder mehrerer folgender Faktoren charakterisiert sind:

- hohe Plasma-Triglycerid-, hohe postprandiale Plasma-Triglycerid-Konzentrationen
- niedrige HDL-Cholesterin Konzentration
- niedrige ApoA Lipoprotein-Konzentrationen
- 20 - hohe LDL-Cholesterin Konzentrationen
- kleine dichte LDL-Cholesterin Partikel
- hohe ApoB Lipoprotein-Konzentrationen

5. Verschiedenen andere Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert
25 sein können, sind wie:

- Adipositas (Fettsucht), einschließlich abdominale Adipositas
- Thrombosen, Stadien von Hyperkoagulabilität und Thromboseneigung (arteriell und venös)
- Hoher Blutdruck
- 30 - Herzinsuffizienz, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) bei Zustand nach Myokardinfarkt, hypertensive Herzerkrankung oder Kardiomyopathie

92
70

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

- Atherosklerose wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Koronarsklerose einschl. Angina pectoris oder Herzinfarkt, Hirnschlag
- 5 - Vaskuläre Restenose oder Reverschluß
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
- Pankreatitis
- Andere entzündliche Zustände
- 10 - Retinopathie
- Fettzell-Tumore (adipose cell tumors)
- Fettzell-Karzinome, wie z.B. Liposarkome
- solide Tumoren und Neoplasien, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Karzinome des Magen-Darm Traktes, der Leber, der Gallenwege und des Pankreas,
- 15 - endokrine Tumore, Karzinome der Lunge, der Niere und harnableitenden Organe, des Genitaltraktes, Prostata-Karzinome etc.
- akute und chronische myeloproliferative Erkrankungen und Lymphome
- Angiogenese
- Neurodegenerative Erkrankungen
- 20 - Alzheimersche Krankheit
- Multiple Sklerose
- Morbus Parkinson
- Erythemat-squamöse Dermatosen, wie z.B. Psoriasis (Schuppenflechte)
- Akne vulgaris
- 25 - Andere Hautkrankheiten und dermatologische Zustände, die durch PPAR moduliert werden
- Ekzeme und Neurodermitis
- Dermatitisen, wie z.B. seborrhoische Dermatitis oder Lichtdermatitis
- Keratitis und Keratosen, wie z.B. seborrhoische Keratosen, senile Keratosen,
- 30 - aktinische Keratose, photo-induzierte Keratosen oder Keratosis follicularis
- Keloide und Keloid-Prophylaxe

- Warzen, einschließlich Kondylomata oder Kondylomata acuminata
- Human papilloma viral (HPV) Infektionen, wie z.B. venerische Papillomata, virale Warzen, wie z.B. Molluscum contagiosum, Leukoplakie
- Papulöse Dermatosen, wie z.B. Lichen planus
- 5 - Hautkrebs, wie z.B. Basalzellkarzinome, Melanome oder kutane T-Zell Lymphome
- Lokalisierte, benigne epidermale Tumore, wie z.B. Keratoderma, epidermale Naevi
- Frostbeulen
- 10 - Hoher Blutdruck
- Syndrom X
- Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS)
- Asthma
- Osteoarthritis
- 15 - Lupus erythematosus (LE) oder entzündliche rheumatische Erkrankungen, wie z.B. Rheumatoide Arthritis
- Vaskulitis
- Auszehrung (Kachexie)
- Gicht
- 20 - Ischämie/Reperusions Syndrom
- Akutes respiratorisches Distress Syndrom (ARDS) („Schocklunge“)

Galenik

25

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

24
22

Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,05 bis 1000 mg, typischerweise von 0,5 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer erfindungsgemäßer Verbindungen. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

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

23

Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

- 5 Geeignete pharmazeutische Zubereitungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder
- 10 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
- 15 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
- 20 Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mitteln in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten
- 25 Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

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

26
29

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

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

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

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

27
25

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

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

10 Kombinationen mit anderen Medikamenten

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

1. Blutzuckersenkende Medikamente, Antidiabetika,
2. Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemien,
3. Antiatherosklerotische Medikamente,
4. Antiadiposita,
5. Antiinflammatorische Wirkstoffe
6. Wirkstoffe zur Behandlung von malignen Tumoren
7. Antithrombotische Wirkstoffe
8. Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck
9. Wirkstoffe zur Behandlung von Herzinsuffizienz sowie
10. Wirkstoffe zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

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.

Beispielhaft seien genannt:

5

Antidiabetika

Geeignete Antidiabetika sind z.B. die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 oder USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2003, 10 offenbart. Antidiabetika umfassen alle Insuline und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder Apidra®, sowie andere schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Rezeptor Modulatoren, wie in WO 01/04146 beschrieben, oder auch wie z.B. diejenigen, die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden. Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise die auf den 15 ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken Sulphonylharnstoffe, (z.B. in WO 97/26265 und WO 99/03861 offenbart), Biguanide, Meglitinide, Glukagon-Antagonisten, orale GLP-1-Agonisten, DPP-IV Inhibitoren, Insulin-Sensitizer, z.B. PPAR - und PXR-Modulatoren und Wirkstoffe wie z.B. Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der 20 Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme wie z.B. Glukosidase-Inhibitoren, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen, die zur Veränderung der Lipidzusammensetzung des Blutes führen, Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme oder Nahrungsmittelaufnahme verringern.

25

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Substanzen, die Einfluss haben auf die hepatische Glukoseproduktion 30 verabreicht, wie z.B. Glycogen Phosphorylase Inhibitoren (siehe: WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188)

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

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

- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPARgamma Agonist oder Thiazolidindion, wie z.B., Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.
- 10

- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem DPPIV Inhibitor, wie z.B. in WO98/19998, WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, WO01/72290, WO 02/38541, WO03/040174 beschrieben, insbesondere P 93/01 (1-Cyclopentyl-3-methyl-1-oxo-2-pentan ammonium chlorid), P-31/98, LAF237 (1-[2-[3-Hydroxyadamant-1-ylamino)acetyl]pyrrolidin-2-(S)-carbonitril), TS021 ((2S, 4S)-4-Fluoro-1-[[[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-carbonitril monobenzenesulfonat)
- 15

20

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Verbindungen mit inhibitorischer Wirkung auf SGLT-1 und/oder 2, wie z.B. in WO2004/007517, WO2004/052902, WO2004/052903 und WO2005/121161 direkt oder indirekt offenbart, 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 mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose,
- 30

30
28

Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

5 Lipidmodulatoren

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

10

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

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
20 Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. in WO 02/50027 beschrieben, oder Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside verabreicht.

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

25

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
30 GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main) verabreicht. Die Kombination mit

Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

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

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. AZ 242
10 (Tesaglitazar, (S)-3-(4-[2-(4-Methansulfonyloxyphenyl)ethoxy]phenyl)-2-ethoxypropionsäure), BMS 298585 (N-[(4-Methoxyphenoxy)carbonyl]-N-[[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]methyl]glycin) oder wie in WO 99/62872, WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO 96/38428, WO 01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 oder WO 00/64876 beschrieben,
15 verabreicht.

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

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

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, z.B. CP- 529, 414 (Torcetrapib), verabreicht.
25

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

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

32
30

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

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

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

10

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

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

Antiobesita

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

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.
Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

25

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),

- 30 NPY-Antagonisten, z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-

33
31

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-
5 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
10 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 Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO
15 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
20 884), entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881),
DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO
25 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.

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

34
32

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren,

- 5 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, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-
- 10 abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Antagonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen,
- 15 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.

20

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

25

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

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

25
33

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

5

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurde an folgenden Enzymtestsystemen geprüft:

10 1. Test auf Hemmung der HSL

1.1. Präparation der partiell gereinigten HSL:

Isolierte Rattenfettzellen werden aus Nebenhodenfettgewebe von nicht-behandelten männlichen Ratten (Wistar, 220-250 g) durch Kollagenasebehandlung gemäß
15 publizierter Verfahren gewonnen (z.B. S. Nilsson et al., Anal. Biochem. 158, 1986, 399 – 407; G. Fredrikson et al., J. Biol. Chem. 256, 1981, 6311 – 6320; H. Tornquist et al., J. Biol. Chem. 251, 1976, 813 – 819). Die Fettzellen aus 10 Ratten werden dreimal durch Flotation mit jeweils 50 ml Homogenisationspuffer (25 ml Tris/HCl, pH 7.4, 0.25 M Sucrose, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin, 10 µg/ml Antipain, 20 µg/ml
20 Pepstatin) gewaschen und schließlich in 10 ml Homogenisationspuffer aufgenommen. Die Fettzellen werden im Teflon-in-Glas Homogenisator (Braun-Melsungen) durch 10 Hübe bei 1500 rpm und 15°C homogenisiert. Das Homogenisat wird zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 5000 rpm, 10 min, 4°C). Der Unterstand zwischen der oben liegenden Fettschicht und dem Pellet wird abgenommen und die Zentrifugation
25 wiederholt. Der daraus resultierende Unterstand wird erneut zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 20000 rpm, 45 min, 4°C). Der Unterstand wird abgenommen und mit 1 g Heparin-Sepharose (Pharmacia-Biotech, CL-6B, 5 x gewaschen mit 25 mM Tris/HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl) versetzt. Nach Inkubation für 60 min bei 4°C (in Intervallen von 15 min aufschütteln) wird der Ansatz zentrifugiert (Sorvall SM24-
30 Röhrchen, 3000 rpm, 10 min, 4°C). Der Überstand wird durch Zugabe von Eisessig auf pH 5.2 gebracht und 30 min bei 4°C inkubiert. Die Präzipitate werden durch

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

- 5 Pepstatin, Antipain dialysiert und dann auf eine Hydroxiapatit-Säule aufgetragen (0.1 g pro 1 ml Suspension, äquilibriert mit 10 mM Kaliumphosphat, pH 7.0, 30 % Glycerin, 1 mM DTT). Die Säule wird mit vier Volumina Äquilibrationpuffer bei einer Flußrate von 20 bis 30 ml/h gewaschen. Die HSL wird mit einem Volumen Äquilibrationpuffer, der 0.5 M Kaliumphosphat enthält, eluiert, sodann dialysiert (s.o.) und 5- bis 10-fach
- 10 konzentriert durch Ultrafiltration (Amicon Diaflo PM 10 Filter) bei 4°C. Die partiell gereinigte HSL kann 4 bis 6 Wochen bei -70°C aufbewahrt werden.

1.2. Assay auf HSL-Aktivität:

- 15 Für die Herstellung des Substrats werden 25-50 µCi [3H]Trioleoylglycerin (in Toluol), 6.8 µMol unmarkiertes Trioleoylglycerin und 0.6 mg Phospholipide (Phosphatidylcholin/Phosphatidylinositol 3:1 w/v) gemischt, über N₂ getrocknet und dann in 2 ml 0.1 M KPi (pH 7.0) durch Ultraschallbehandlung (Branson 250, Mikrospritze, Einstellung 1-2, 2 x 1 min im 1-min Intervall) aufgenommen. Nach Zugabe
- 20 von 1 ml KPi und erneuter Ultraschallbehandlung (4 x 30 sec auf Eis in 30-sec Intervallen) wird 1 ml 20% BSA (in KPi) hinzugefügt (Endkonzentration Trioleoylglycerin 1.7 mM). Für die Reaktion werden 100 µl Substratlösung zu 100 µl HSL-Lösung (HSL präpariert wie oben, verdünnt in 20 mM KPi, pH 7.0, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 20 µg/ml Pepstatin, 10 µg/ml Leupeptin) pipettiert und für 30
- 25 min bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 3.25 ml Methanol/Chloroform/Heptan (10:9:7) und von 1.05 ml 0.1 M K₂CO₃, 0.1 M Borsäure (pH 10.5) wird gut gemischt und schließlich zentrifugiert (800 x g, 20 min). Nach Phasentrennung wird ein Äquivalent der oberen Phase (1 ml) abgenommen und die Radioaktivität durch Flüssigszintillationsmessung bestimmt.

1.3. Auswertung der HSL-Hemmwirkung:

Substanzen werden üblicherweise in vier unabhängigen Ansätzen geprüft. Die Hemmung der enzymatischen Aktivität der HSL durch eine Testsubstanz wird durch den Vergleich mit einer nicht-gehemmten Kontrollreaktion bestimmt. Die Berechnung des IC_{50} -Wertes erfolgt über eine Hemmkurve mit mind. 10 Konzentrationen der Testsubstanz. Für die Analyse der Daten wird das Softwarepaket GRAPHIT, Elsevier-BIOSOFT, benutzt.

2. Test auf Hemmung der EL:

2.1. Präparation der EL

EL wird als sekretorisches Protein von rekombinanten Zell-Linien (CHO, HEK293) in hoher Konzentration in Zellkulturmedium abgegeben (konditioniertes Medium). Dieses wird nach Aufkonzentration als Enzymlösung eingesetzt.

2.2. Assay auf EL-Aktivität

Zur Charakterisierung der enzymatischen Aktivität von endothelialer Lipase und der Wirkung von Inhibitoren wird das Phospholipase-spezifische Substrat 1,2-bis-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phosphocholine, (Hersteller Molecular Probes) verwendet. Durch Hydrolyse der A1 Esterbindung dieses Phospholipids durch das Enzym wird der Fluoreszenzfarbstoff Bodipy freigesetzt, der nach Trennung durch Dünnschichtchromatographie auf einer HPTLC-Platte (Kieselgel 60, Merck) oder direkt im Reaktionsgefäß durch Messen der Fluoreszenz nachgewiesen werden kann.

Zur Herstellung der Substratlösung werden 100 µg 1,2-bis-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phospho-choline (Hersteller Molecular Probes), 2,4 mg Tripalmitin (Sigma) und 7,9 mg DOP – Cholin (1,2-Dioleoyl-

sn-glycero-3-phosphocholin) in 393 μ l Chloroform aufgenommen und im Anschluss 157 μ l in ein frisches Reaktionsgefäß überführt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Lipidgemisch in 4 ml 200 mM TRIS-HCl, 150 mM Natriumchlorid, pH = 7,4 durch zweimaliges Sonifizieren gelöst. Die anschließende Enzymreaktion erfolgt für 60

5 Minuten bei 37°C. Hierzu werden 45 μ l der Substratlösung mit 1 μ l Inhibitor entsprechender Konzentration (gelöst in DMSO, zur Kontrolle wird reine DMSO-Lösung verwendet) und 5 μ l Enzymlösung (konditioniertes Medium) inkubiert. Im Anschluß werden 3 μ l des Testansatzes auf eine HPTLC-Platte (Kieselgel 60, Merck) aufgetragen und der freigesetzte Fluoreszenzfarbstoff zum Nachweis mit einem

10 Fließmittel (Diäthylether : Petroleumbenzin : Essigsäure [78:22:1]) getrennt. Nach dem Abdampfen des Fließmittels wird die Platte in einen Fluoreszenz-Scanner eingelesen. Als Maß für die Enzymaktivität ist eine gesteigerte Freisetzung des Fluoreszenzfarbstoffes in der ungehemmten Reaktion zu beobachten.

15

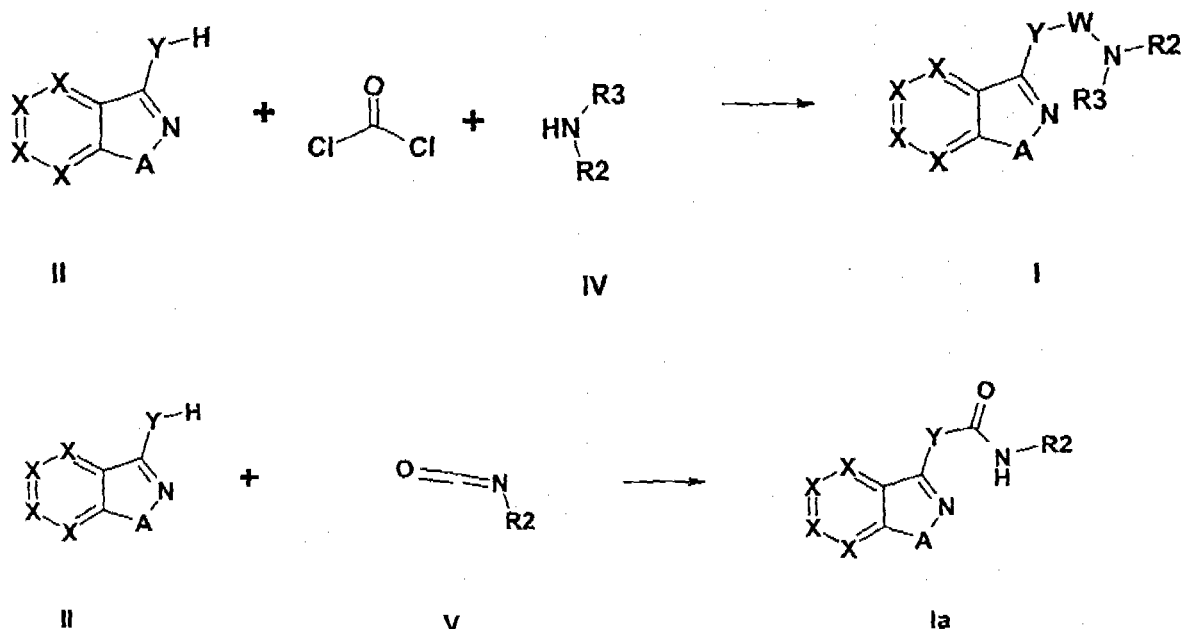
2.3. Auswertung der EL-Hemmwirkung:

In Abhängigkeit der verwendeten Inhibitorkonzentration ergibt sich eine Reduktion der enzymatischen Aktivität, die Inhibitorkonzentration, bei welcher eine halbmaximale

20 Enzymaktivität beobachtet wird, wird als IC_{50} bezeichnet.

In diesen Tests zeigten die Verbindungen der Beispiele folgende von IC_{50} –Werte:

Beispiel	IC_{50} [μ M] HSL	IC_{50} [μ M] EL
1	0,12	
2	0,12	
3	0,1	
4	0,1	
5	0,1	



Da bei diesen Reaktionen in der Regel Säuren freigesetzt werden, empfiehlt es sich zur Beschleunigung Basen wie Pyridin, Triethylamin, Natronlauge oder Alkalicarbonat zu zusetzen. Die Reaktionen können in weiten Temperaturbereichen durchgeführt werden. In der Regel hat es sich als vorteilhaft herausgestellt, bei 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels zu arbeiten. Als Lösemittel kommen beispielsweise Methylenchlorid, THF, DMF, Toluol, Essigester, n-Heptan, Dioxan, Diethylether oder Pyridin zum Einsatz. Wenn unter wasserfreien Bedingungen gearbeitet wird, haben sich auch starke Basen wie Lithiumhydrid, Natriumhydrid oder Kalium-tert.-butylat in aprotischen Lösungsmitteln wie THF oder DMF bewährt. Die als Ausgangsverbindungen II eingesetzten Azole oder entsprechenden Aza-substituierten Derivate sind kommerziell erhältlich oder lassen sich nach Literatur bekannten Verfahren herstellen (z.B. K. Bowden, G. Crank, W. J. Roos, J.Chem.Soc. 1968, 172-185; T. Chiyoda, K. Iida, K. Takatori, M. Kajiware, Synlett 2000, 10, 1427-1428; M.A. Khan, F.K. Rafla, J.Chem.Soc. 1975, 693-694).

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

Beispiele

Beispiel 1:

4-Methyl-piperidin-1-carbonsäure- 6-chlor-benzo[d]isoxazol-3-yl ester

5

200 mg (1.18 mmol) 6-Chlor-benzo[d]isoxazol-3-ol, 228.7 mg (1.41 mmol) 4-Methyl-piperidin-1-carbonylchlorid und 164 µl (2.36 mmol) Triethylamin wurden in 10 ml Pyridin gelöst und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute: 147 mg (42%), M+H+: 295.2.

10

Beispiel 2:

15 4-Methyl-piperidin-1- carbonsäure-isoxazolo[5,4-b]pyridin-3-yl ester

125 mg (0.918 mmol) Isoxazolo[5,4-b]pyridin-3-ol, 178 mg (1.1 mmol) 4-Methyl-piperidin-1-carbonyl chlorid und 255 µl (1.84 mmol) Triethylamin wurden in 10 ml Pyridin gelöst und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden nochmals 89 mg (0.55 mmol) 4-Methyl-piperidin-1-carbonylchlorid und 128 µl (0.92 mmol) Triethylamin zugegeben und weitere 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute: 101 mg (42%), M+H+: 262.1.

20

25

Beispiel 3:

4-Trifluoromethyl-piperidin-1-carbonsäure-6-chlor-benzo[d]isoxazol-3-yl ester

30 Analog Beispiel 1 wurden 200 mg (1.18 mmol) 6-Chlor-benzo[d]isoxazol-3-ol mit 305

mg (1.41 mmol) 4-Trifluoromethyl-piperidin-1-carbonylchlorid umgesetzt. Ausbeute: 229 mg (56%), M+H+: 349.05.

5 Beispiel 4:

4-Methyl-piperidin-1-carbonsäure-isothiazolo[5,4-b]pyridin-3-yl ester

Analog Beispiel 1 wurden 60 mg (0.4 mmol) Isothiazolo[5,4-b]pyridin-3-one mit 76 mg (0.47 mmol) 4-Methyl-piperidin-1-carbonylchlorid umgesetzt. Ausbeute: 29 mg (27%),

10 M+H+: 278.13.

Beispiel 5:

4-Methyl-piperidine-1- carbonsäure-benzo[d]isothiazol-3-yl ester

15

Analog Beispiel 1 wurden 45 mg (0.3 mmol) Benzo[d]isothiazol-3-one mit 58 mg (0.36 mmol) 4-Methyl-piperidin-1-carbonylchlorid umgesetzt. Ausbeute: 26 mg (32%), M+H+: 277.14.

20

Beispiel 6:

1-Hexyl-3-(5-nitro-benzo[d]isothiazol-3-yl)-harnstoff

100 mg (0.513 mmol) 5-Nitro-benzo[d]isothiazol-3-ylamin wurden in 5 ml THF suspendiert. Nach Zugabe von 78.1 mg (0.61 mmol) 1-Isocyanato-hexan wurde 2 h bei RT und 2 h bei 70°C gerührt. Dann wurden nochmals 0.3 mmol 1-Isocyanato-hexan zugegeben und weitere 6 h bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute: 18 mg (11%), M+H+: 323.15.

30

Beispiel 7:

1-(2-Methyl-benzyl)-3-(5-nitro-benzo[d]isothiazol-3-yl)-harnstoff

Analog Beispiel 6 wurden 100 mg (0.51 mmol) 5-Nitro-benzo[d]isothiazol-3-ylamin mit 90.4 mg (0.61 mmol) 1-Isocyanatomethyl-2-methyl-benzol umgesetzt. Ausbeute: 11 mg (6 %), M+H+: 343.16.

Beispiel 8:

1-Benzo[d]isoxazol-3-yl-3-hexyl-harnstoff

Analog Beispiel 6 wurden 100 mg (0.75 mmol) Benzo[d]isoxazol-3-ylamin mit 114 mg (0.89 mmol) 1-Isocyanato-hexan umgesetzt. Ausbeute: 27 mg (14 %), M+H+: 262.15.

Beispiel 9:

4-Trifluoromethyl-piperidin-1-carbonsäure isothiazolo[5,4-b]pyridin-3-yl ester

Analog Beispiel 1 wurden 2.99 g (9.82 mmol) Isothiazolo[5,4-b]pyridin-3-ol mit 2.33 g (10.81 mmol) 4-Trifluoromethyl-piperidin-1-carbonylchlorid umgesetzt. Ausbeute: 1.3 g (40 %), M+H+: 332.09.

Beispiel 10:

4-Methyl-piperidin-1-carbonsäure 6-chlor-isoxazolo[5,4-b]pyridin-3-yl ester

Analog Beispiel 1 wurden 55 mg (0.32 mmol) 6-Chlor-isoxazolo[5,4-b]pyridin-3-ol mit 62.7 mg (0.39 mmol) 4-Methyl-piperidin-1-carbonylchlorid umgesetzt. Ausbeute: 22 mg (24 %), M+H+: 296.04.

Ab
43

R2 (C₅-C₁₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Nitro ein oder mehrfach substituiert sein kann;

R3 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder

R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 8- bis 14-gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;

R4 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

R5 (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen;

bedeuten,

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

W $-(C=O)-$ bedeutet.

5

3. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

W $-(C=O)-$;

10

X gleich oder verschieden $=C(-R)-$ oder $=N-$;

Y $-O-$, $-NR_1-$;

15

R Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Hydroxy, Amino, $COOR_4$, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfanyl, (C_6-C_{10}) -Aryl, $CO-NR_2R_3$, $O-CO-NR_2R_3$ oder $O-CO-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $CO-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyloxy;

20

R₁ Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl;

R₂ (C_6-C_{10}) -Alkyl, (C_1-C_3) -Alkyl- (C_6-C_{10}) -Aryl, wobei Aryl ggf. durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_3) -Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C_1-C_6) -Alkylamino, Trifluormethyl, Nitro ein oder mehrfach substituiert sein kann;

25

R₃ Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl; oder

R₂ und R₃ zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis

30

51
48

11. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10.

5

12. Arzneimittel, gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Antagonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

10

15

20

25

30

13. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen.

5

14. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.

10

15. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 zur Behandlung und/oder Prävention von Diabetes mellitus und der damit verbundenen Folgeerkrankungen.

15

16. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien und deren Folgen.

20

17. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 zur Behandlung und/oder Prävention von Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sind.

25

18. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.

30

19. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/003411

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D261/20 C07D275/04 C07D498/04 C07D513/04 C07D413/12
A61K31/423 A61K31/428 A61K31/454 A61K31/437 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)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN 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.
X	US 2003/114420 A1 (SALVATI M E ET AL) 19 June 2003 (2003-06-19) Seite 51, Beispiel 21	1-3, 9, 20
X	WO 03/051842 A (NOVO NORDISK A/S) 26 June 2003 (2003-06-26) cited in the application das ganze Dokument, insbesondere Anspruch 8 sowie Beispiel 176	1-21
E	WO 2006/054652 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 26 May 2006 (2006-05-26) die Zusammenfassung, sowie Seite 112, Tabelle, Verbindungen 95, 97 und 98	1-3, 9, 20
A	WO 2004/094393 A (ELI LILY AND COMPANY) 4 November 2004 (2004-11-04) the whole document	1, 12
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

2 August 2006

Date of mailing of the international search report

10/08/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/003411

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Although claims 13 to 18 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

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

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

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

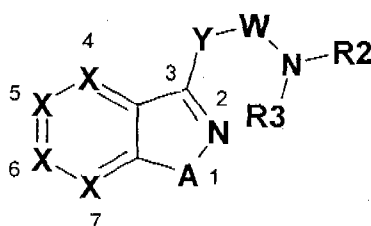
Derivados de azol en forma de inhibidores de lipasas y fosfolipasas

La presente invención se refiere a derivados de azol de la fórmula general I, a sales farmacéuticamente utilizables de los mismos y a su uso como sustancias medicinales.

El documento WO 2003/0051842 A2 describe compuestos para inhibir lipasa sensible a hormonas. Éstos incluyen derivados de benzisoxazol y derivados de benzisotiazol. Derivados de benzisoxazol para inhibir la glucógeno sintasa quinasa 3 se describen en el documento WO 2004/058749.

Es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos alternativos que tengan un efecto inhibitor sobre la lipasa sensible a hormonas o lipasa endotelial.

La invención se refiere a derivados de azol de la fórmula general I



(I)

en donde los significados son:

- | | | |
|----|----|--|
| 20 | A | S, O; |
| | W | -(C=O)-, -(S=O)-, -(SO ₂)-; |
| | X, | de manera idéntica o diferente, =C(-R)- o =N-; |
| 25 | Y | -O- o -NR ₁ -; |
| | R | hidrógeno, halógeno, alquilo-(C ₁ -C ₆), alquiloxi-(C ₁ -C ₃)-alquilen-(C ₁ -C ₃), hidroxí, alquil-(C ₁ -C ₆)-mercapto, amino, alquil-(C ₁ -C ₆)- |

- amino, di-alquil-(C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₂-C₈)-aminocarbonilo, COOR₄, trifluorometilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfinilo, aminosulfonilo, nitro, pentafluorosulfanilo, arilo-(C₆-C₁₀), CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃, O-CO-alquilenno-(C₁-C₆)-CO-O-alquilo-(C₁-C₆), O-CO-alquilenno-(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilenno-(C₁-C₆)-CO-NR₂R₃ o alquiloxi-(C₁-C₆) no sustituido o mono- o poli-sustituido con F;
- 5
- 10 R1 hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), bencilo;
- R2 alquilo-(C₅-C₁₆), alquil-(C₁-C₄)-arilo-(C₆-C₁₀), en que arilo puede estar opcionalmente sustituido, una o más veces, con halógeno, alquilo-(C₁-C₆), alquiloxi-(C₁-C₃), hidroxilo, alquil-(C₁-C₆)-mercapto,
- 15 amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₂-C₈)-aminocarbonilo, alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo, nitro;
- 20 R3 hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆); o
- R2 y R3, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, o un sistema de anillo de 8 a 14 miembros, bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillo pueden estar reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de las series -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, con la condición de que dos unidades de las series
- 25 -O-, -S-, -SO-, -SO₂- no pueden estar adyacentes;
- 30 R4 hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), bencilo;

R5 alquilo-(C₁-C₆), halógeno, trifluorometilo, COOR₄, ciclopropilo, ciclopropileno;

las formas tautómeras de los compuestos y las sales fisiológicamente toleradas
5 de los mismos.

Compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los cuales

W es -(C=O)-.

Compuestos preferidos adicionales de la fórmula I son aquellos, en los
10 cuales

W es -(C=O)-;

X es, de manera idéntica o diferente, =C(-R)- o =N-;
15

Y es -O-, -NR₁-;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo-(C₁-C₆), hidroxilo, amino, COOR₄, trifluorometilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, nitro, pentafluorosulfanilo, arilo-(C₆-C₁₀), CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃ u O-CO-alquilenilo-(C₁-C₆)-CO-O-alquilo-(C₁-C₆);
20

R₁ es hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆);

25 R₂ es alquilo-(C₆-C₁₀), alquil-(C₁-C₃)-arilo-(C₆-C₁₀), en que arilo puede estar opcionalmente sustituido, una o más veces, con halógeno, alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₃), hidroxilo, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, trifluorometilo, nitro;

30 R₃ es hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆); o

R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, pueden formar un sistema de anillo de 5 a 6 miembros, monocíclico, saturado o

5 parcialmente insaturado, o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros, bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillo pueden estar reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de las series -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S-, con la condición de que dos unidades de las series -O-, -S- no pueden estar adyacentes;

10 R₄ es hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), bencilo;

R₅ es alquilo-(C₁-C₆), halógeno, trifluorometilo, COOR₄, ciclopropilo, ciclopropileno.

Compuestos preferidos de la fórmula I son también aquellos, en los cuales

15 W es -(C=O)-;

X es, de manera idéntica o diferente, =C(-R)- o =N-;

20 Y es -O-, -NR₁-;

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

R₁ es hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆);

30 R₂ es alquilo-(C₆-C₁₀), alquil-(C₁-C₃)-arilo-(C₆-C₁₀), en que arilo puede estar opcionalmente sustituido, una o más veces, con halógeno, alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₃), hidroxilo, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, trifluorometilo, nitro;

- R3 es hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆); o
- R2 y R3, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, pueden formar un sistema de anillo de 5 a 6 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros, bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillo pueden estar reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de las series -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S-, con la condición de que dos unidades de las series -O-, -S- no pueden estar adyacentes;
- R4 es hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), bencilo;
- R5 es alquilo-(C₁-C₆), halógeno, trifluorometilo, COOR₄, ciclopropilo, ciclopropileno.
- Compuestos particularmente preferidos de la fórmula I son también aquellos, en los cuales
- W es -(C=O)-;
- X es, de manera idéntica o diferente, =C(-R)- o =N-;
- Y es -O-;
- R es hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo o alquilo-(C₁-C₆);
- R2 es alquilo-(C₆-C₁₀) o bencilo, en que bencilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo-(C₁-C₆) o trifluorometilo;
- R3 es hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆); o

5 R2 y R3, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, pueden formar un sistema de anillo de 5 a 6 miembros monocíclico, saturado, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillo pueden estar reemplazados por uno o dos átomos o grupos atómicos de las series -CHR5-, -NR5-; y

R5 es alquilo-(C₁-C₆) o ciclopropilo.

Una realización adicional particularmente preferida son compuestos de la fórmula I, en los cuales

10

W es -(C=O)-;

X es, de manera idéntica o diferente, =C(-R)- o =N-;

15

Y es -O-;

R es hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo, alquilo-(C₁-C₃) o alquilo-(C₁-C₆);

20

R2 es alquilo-(C₆-C₁₀) o bencilo, en que bencilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo-(C₁-C₆) o trifluorometilo;

R3 es hidrógeno; o

25

R2 y R3, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, pueden formar un sistema de anillo de 5 a 6 miembros monocíclico, saturado, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillo pueden estar reemplazados por uno o dos átomos o grupos atómicos de las series -CHR5-, -NR5-; y

30

R5 es alquilo-(C₁-C₆), trifluorometilo o ciclopropilo.

66
62

Y es -NR1-;

R es hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo, alquilo(C₁-C₃) o alquilo-(C₁-C₆);

5

R1 es hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆);

R2 es alquilo-(C₆-C₁₀) o bencilo, en que bencilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo-(C₁-C₆) o trifluorometilo;

10

R3 es hidrógeno; o

R2 y R3, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, pueden formar un sistema de anillo de 5 a 6 miembros monocíclico, saturado, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillo pueden estar reemplazados por uno o dos átomos o grupos atómicos de las series -CHR5-, -NR5-; y

15

20 R5 es alquilo-(C₁-C₆), trifluorometilo o ciclopropilo.

En una realización de la invención, A en los compuestos de la fórmula I tiene el significado de O.

En otra realización de la invención, A en los compuestos de la fórmula I tiene el significado de S.

25 En una realización adicional de la invención, Y en los compuestos de la fórmula I tiene el significado de O.

En una realización adicional de la invención, Y en los compuestos de la fórmula I tiene el significado NR1, en que R1 puede tener los significados arriba mencionados.

30 Compuestos muy particularmente preferidos de la fórmula I son aquellos, en los cuales

NR2R3 es piperidina que comprende el miembro atómico CHR5 en

posición 4.

Compuestos preferidos adicionales de la fórmula I son aquellos, en los cuales

- 5 X es, de manera idéntica o diferente, $=C(-R)-$.

Compuestos preferidos adicionales de la fórmula I son aquellos, en los cuales

- 10 X es, de manera idéntica o diferente, $=C(-R)-$ o $=N-$, con la condición de que exactamente un X sea igual a $=N-$.

Compuestos preferidos de la fórmula I son también aquellos, en los cuales

- 15 X en posición 4, 5 y 6 es, de manera idéntica o diferente, $=C(-R)-$, y en posición 7 es $=N-$.

Compuestos preferidos adicionales de la fórmula I son aquellos, en los cuales

- 20 X en posición 4, 5 y 7 es $=C(-R)-$, con R = hidrógeno, y en posición 6 R no es hidrógeno.

Compuestos preferidos adicionales de la fórmula I son aquellos, en los cuales

- 25 X en posición 4 y 5 es $=C(-R)-$, con R = hidrógeno, y en posición 6 R no es hidrógeno.

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

- 30 Los radicales alquilo en los sustituyentes R, R1, R2, R3, R4, R5 pueden ser de cadena lineal o ramificados. Halógeno es fluoro, cloro, bromo o yodo, en particular fluoro o cloro.

Arilo significa un sistema de anillo aromático carbocíclico, mono- o bicíclico que comprende 6 a 10 átomos en el anillo o en los anillos.

Heteroarilo es un sistema de anillo aromático mono- o bicíclico que tiene 5 a 12 miembros en el anillo, en el que al menos un átomo en el sistema del anillo es un heteroátomo de la serie N, O y S.

Debido a que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos
5 iniciales o básicos, las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención adecuadas son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico,
10 fosfórico, metafosfórico, nítrico y ácido sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y ácido tartárico. Sales de carácter básico farmacéuticamente aceptables, adecuadas,
15 son sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio) y sales de trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.

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

La expresión "derivado fisiológicamente funcional", utilizada en esta
25 memoria, se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de la invención de la fórmula I, por ejemplo un éster, el cual, tras la administración a un mamífero, tal como, por ejemplo, un ser humano, es capaz de formar (directa o indirectamente) un compuesto de la fórmula I o un metabolito activo del mismo.

30 Derivados fisiológicamente funcionales también incluyen profármacos de los compuestos de la invención, tal como, por ejemplo, se describe en H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Dichos profármacos se pueden metabolizar *in vivo* a un compuesto de la invención. Estos profármacos

pueden ser ellos mismos activos o no serlo.

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

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

10

Uso

Los compuestos de la invención de la fórmula general I tienen un efecto inhibidor sorprendente sobre la lipasa sensible a hormonas, HSL (siglas en inglés), una enzima alostérica en adipocitos que es inhibida por insulina y es la responsable de la desintegración de grasas en células grasas y, así, para transferir constituyentes de grasa al torrente sanguíneo. Por lo tanto, la inhibición de esta enzima es equivalente a un efecto similar a insulina de los compuestos de la invención, conduciendo en última instancia a una reducción de los ácidos grasos libres en la sangre y de la glucosa en sangre. Por lo tanto, se pueden emplear para trastornos metabólicos, tales como, por ejemplo, para diabetes mellitus no dependiente de insulina, para el síndrome diabético y para la lesión pancreática directa.

Los compuestos de la invención de la fórmula general I pueden tener adicionalmente un efecto inhibidor sobre la lipasa endotelial (EL - siglas en inglés). El sustrato preferido para EL es HDL, que tiene actividad antiaterosclerótica. Una reducción en el nivel de HDL conduce a un progreso de la aterosclerosis y de sus secuelas, tales como síndrome metabólico y enfermedad cardíaca coronaria. Una inhibición de la EL debería, así, conducir a una prevención de trastornos ateroscleróticos.

Los compuestos de la invención de la fórmula I pueden tener también un efecto inhibidor sobre la lipasa de triglicéridos.

Además, se ha encontrado que el efecto inhibidor de los compuestos de

la invención de la fórmula general I es selectivo en relación con otras lipasas.

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

- 5 1. Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y trastornos de utilización de glucosa
2. Trastornos de la sensibilidad a insulina del síndrome metabólico (resistencia a la insulina) de miocitos, adipocitos y hepatocitos.
3. Diabetes mellitus, especialmente la diabetes de tipo 2, incluyendo la
- 10 prevención de las secuelas asociadas con ésta.

Son aspectos particulares relacionadas con ésta:

- hiperglucemia,
 - mejora de la resistencia a la insulina,
 - mejora de la tolerancia a la glucosa
 - 15 - protección de las células β pancreáticas
 - prevención de trastornos macro y microvasculares
4. Dislipidemias y sus secuelas, tales como, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, trastornos cerebrovasculares, etc.,
 - 20 especialmente (pero sin limitarse a éstos) aquellos caracterizados por uno o más de los siguientes factores:
 - altas concentraciones de triglicéridos en el plasma, altas concentraciones de triglicéridos en el plasma posprandial,
 - bajas concentraciones de colesterol HDL
 - 25 - bajas concentraciones de lipoproteína ApoA
 - altas concentraciones de colesterol LDL
 - partículas de colesterol LDL de baja densidad
 - altas concentraciones de lipoproteína ApoB
 - 30 5. Diversos trastornos diferentes que se pueden asociar con el síndrome metabólico, tales como:
 - obesidad (exceso de peso), incluyendo obesidad central

- trombosis, estados hipercoagulables y protrombóticos (arterial y venoso)
 - hipertensión arterial
 - insuficiencia cardíaca, tal como por ejemplo (pero no limitada a estos), después de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca hipertensiva o cardiomiopatía
- 5
6. Por ejemplo, otros trastornos o afecciones en los que pueden estar implicadas las reacciones inflamatorias o la diferenciación celular son:
- aterosclerosis, tal como, por ejemplo (pero no limitada a estos),
 - 10 - esclerosis coronaria incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, apoplejía
 - reestenosis o reoclusión vascular
 - enfermedades inflamatorias del intestino crónicas, por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa
 - 15 - pancreatitis
 - otros trastornos inflamatorios
 - retinopatía
 - tumores de células adiposas
 - carcinomas de células adiposas, tales como, por ejemplo, liposarcomas
 - 20 - tumores sólidos y neoplasmas, tales como, por ejemplo (pero no limitados a estos), carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, del tracto biliar y del páncreas, tumores endocrinos, carcinomas de los pulmones, de los riñones y del tracto urinario, del tracto genital, carcinomas de próstata, etc.
 - 25 - trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos y linfomas
 - angiogénesis
 - trastornos neurodegenerativos
 - enfermedad de Alzheimer
 - esclerosis múltiple
 - 30 - enfermedad de Parkinson
 - dermatosis eritemato-escamosas, tales como, por ejemplo, psoriasis
 - acné vulgar
 - otros trastornos de la piel y estados dermatológicos que son modulados

por el PPAR

- eczemas y neurodermatitis
- dermatitis, tales como, por ejemplo, dermatitis seborreica o fotodermatitis
- 5 - queratitis y queratosis, tales como por ejemplo, queratosis seborreica, queratosis senil, queratosis actínica, queratosis foto-inducida o queratosis folicular
- queloides y profilaxis queloide
- verrugas, incluida condiloma o condiloma acuminata
- 10 - infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) tales como, por ejemplo, papilomatosis venérea, verrugas víricas, tales como, por ejemplo, molusco contagioso, leucoplaquia
- dermatosis papular, tal como, por ejemplo, líquen plano
- cáncer de piel, tales como, por ejemplo, carcinomas de células basales, melanomas o linfomas cutáneos de células T
- 15 - tumores epidérmicos benignos localizados tales como, por ejemplo, queratoderma, nevo epidérmico
- sabañones
- hipertensión arterial
- 20 - síndrome X
- síndrome del ovario poliquístico (SOP)
- asma
- osteoartritis
- lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
- 25 - vasculitis
- síndrome de Wasting (caquexia)
- gota
- síndrome de isquemia/reperfusión
- 30 - síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)

Formulaciones

La cantidad de un compuesto de la invención, necesaria para lograr el efecto biológico deseado, depende de un cierto número de factores, por ejemplo del compuesto específico elegido, del uso pretendido, del modo de administración y del estado clínico del paciente. Generalmente, la dosis diaria está en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo, 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar adecuadamente en forma de infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones adecuadas para infusión para estos propósitos pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis solas pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. Así, ampollas para inyecciones pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y formulaciones de dosis única que se pueden administrar por vía oral, tales como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 0,05 a 1000 mg, típicamente de 0,5 a 600 mg. Para la terapia de los estados antes mencionados, los compuestos de fórmula I se pueden usar como el propio compuesto, pero preferiblemente están en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable, en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición, y no ser dañino para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una dosis única, por ejemplo en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso de ingrediente activo. Igualmente, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluidos otros compuestos de la invención. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son las adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo, sublingual) y

7A
69
✓

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

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

Composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración peroral (sublingual) comprenden comprimidos para chupar que contienen un

compuesto de fórmula I con un aroma, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábica.

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

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

- Composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico en la piel
- 20 están preferiblemente en forma de una pomada, crema, loción, pasta, pulverizador, aerosol o aceite. Vehículos que se pueden usar son vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El ingrediente activo generalmente está presente en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo de 0,5 a
- 25 2%.

- También es posible la administración transdérmica. Composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdermales pueden estar en forma de parches sencillos, los cuales son adecuados para estrecho contacto durante largo tiempo con la epidermis del paciente. Parches de este tipo contienen
- 30 adecuadamente el ingrediente activo en una solución acuosa, la cual está tamponada en caso apropiado, disuelta y/o dispersada en un adhesivo o dispersada en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo es de aproximadamente 1% a 35%, de preferencia aproximadamente de 3% a

15%. Una posibilidad particular es que el ingrediente activo sea liberado por electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986).

Los compuestos de la fórmula I se distinguen por los efectos favorables en trastornos metabólicos. Influyen de forma beneficiosa en el metabolismo de lípidos y azúcares, en particular disminuyen el nivel de triglicéridos y son adecuados para la prevención y el tratamiento de la diabetes de tipo II y la arteriosclerosis y sus diversas secuelas.

10 Combinaciones con otros medicamentos

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o combinados con una o más sustancias farmacológicamente activas que tienen, por ejemplo, efectos favorables sobre trastornos metabólicos o trastornos frecuentemente asociados con ellos. Ejemplos de dichos medicamentos son

1. medicamentos que disminuyen la glucosa en sangre, antidiabéticos,
2. ingredientes activos para el tratamiento de dislipidemias,
3. medicamentos antiateroscleróticos,
4. agentes antiobesidad,
5. ingredientes activos antiinflamatorios
6. ingredientes activos para el tratamiento de tumores malignos
7. ingredientes activos antitrombóticos
8. ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión arterial,
9. ingredientes activos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y
10. ingredientes activos para el tratamiento y/o prevención de complicaciones causadas por la diabetes o asociadas con la diabetes.

Se pueden combinar con los compuestos de la invención de la fórmula I, en particular para una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación del ingrediente activo se puede producir por administración separada de los ingredientes activos al paciente, o en forma de productos de combinación, en los que en una preparación farmacéutica hay una pluralidad de ingredientes activos.

Ejemplos que se pueden mencionar son:

Antidiabéticos

Se describen antidiabéticos adecuados, por ejemplo, en la Rote Liste 2001, capítulo 12, o en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, Farmacopea de EE.EUU., Rockville 2001. Los antidiabéticos incluyen todas las insulinas y derivados de insulina, tales como, por ejemplo, Lantus® (véase www.lantus.com) o Apidra®, y otras insulinas de acción rápida (véase el documento US 6.221.633), moduladores del receptor GLP-1 como se describe en el documento WO 01/04146, o por ejemplo los descritos en el documento WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S.

Los ingredientes hipoglicémicos activos, eficaces por vía oral, incluyen, preferiblemente, las sulfonilureas que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta (p. ej. descritas en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861), biguanidas, meglitinidas, antagonistas de glucagon, agonistas de GLP-1 orales, inhibidores de DPP-IV, sensibilizadores de insulina, p. ej. moduladores PPAR y PXR e ingredientes activos, tales como, por ejemplo, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de enzimas del hígado que están implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glicogenolisis, moduladores de la absorción de glucosa, tales como, por ejemplo, inhibidores de glucosidasa, compuestos que alteran el metabolismo de los lípidos y conducen a un cambio en la composición de los lípidos en la sangre, compuestos que reducen la ingesta de alimentos o la absorción de alimentos.

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

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

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

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

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

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de DPPIV según se describe, por ejemplo, en los documentos WO98/19998, WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, WO01/72290, WO 02/38541, WO03/040174, en particular P 93/01 (cloruro de 1-ciclopentil-3-metil-1-oxo-2-pentanamonio), P-31/98, LAF237 (1-[2-[3-hidroxiadamant-1-ilamino)acetil]pirrolidina-2-(S)-carbonitrilo), TS021 (monobenzenosulfonato de (2S, 4S)-4-fluoro-1-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]-acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo).

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con compuestos con un efecto inhibidor sobre SGLT-1 y/o 2, según se describe, directa o indirectamente, por ejemplo, en los documentos WO2004/007517, WO2004/052902, WO2004/052903 y WO2005/121161.

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

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

Moduladores de lípidos

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la HMGCoA-reductasa, tal como lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, ivastatina, itavastatina, atorvastatina, rosuvastatina.

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

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

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

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

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran combinados con agentes de carga, preferiblemente agentes de carga insolubles (véase, por ejemplo, algarroba/Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (Sep-Oct de 2001), 18(5), 230-6)). Caromax es un producto que contiene algarroba, de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Main). Se puede combinar con Caromax® en una preparación, o se pueden administrar por separado los compuestos de fórmula I y Caromax®. En relación con esto, Caromax® se puede administrar en forma de productos alimenticios, tales como, por ejemplo, en productos de panadería o barras de muesli.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un agonista de PPAR-alfa.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma, tal como, por ejemplo, AZ 242 (tesaglitazar, ácido (S)-3-(4-[2-(4-metanosulfoniloxifenil)etoxi]fenil)-2-etoxipropiónico, BMS 298585 (N-[(4-metoxifenoxi)carbonil]-N-[[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi]fenil]metil]glicina) o según se describe en el documento WO 99/62872, WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO96/38428, WO 01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 o WO 00/64876.

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

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

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de CETP. p. ej., CP- 529.414 (torcetrapib).

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un inhibidor de ACAT.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un inhibidor de MTP, tal como, por ejemplo, implitapida.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un antioxidante.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un inhibidor de la lipoproteína-lipasa.

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

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un inhibidor de la escualeno-sintetasa.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un antagonista de lipoproteína(a).

76 81

Agentes antiobesidad

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

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

En otra realización, el ingrediente activo adicional es sibutramina.

En una realización adicional, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, p. ej. hidrocloreuro de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]-ciclohexilmetil}amida de ácido naftaleno-1-sulfónico (CGP 71683A)), agonistas de MC4 (p. ej. [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-amida de ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico; (documento WO 01/91752)), antagonistas de orexina (p. ej. 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea; hidrocloreuro (SB-334867-A)), agonistas H3 (sal del ácido 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona-oxálico (documento WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (p. ej. [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (p. ej. urocortina), agonistas de urocortina, agonistas $\beta 3$ (p. ej. 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]-etanol; hidrocloreuro (documento WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos - siglas en inglés), agonistas de CCK-A (p. ej. sal del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético-ácido trifluoroacético (documento WO 99/15525)), inhibidores de la resorción de serotonina (p. ej. dexfenfluramina), compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos (p. ej. documento WO 00/71549), agonistas de 5HT, p. ej. sal del ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina-oxálico (documento WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina,

hormona del crecimiento (p. ej. hormona del crecimiento humana), compuestos liberadores de hormona del crecimiento éster butílico terciario del ácido (6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (documento WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo, EP 0 462 884), moduladores desacoplantes de proteína 2 ó 3, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. "Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity". Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa (p. ej. documento WO 00/40569), moduladores de PPAR (p. ej. documento WO 00/78312), moduladores de RXR o agonistas de TR- β .

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

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

En una realización, el ingrediente activo adicional es uno o más antidiabéticos, ingredientes activos hipoglicémicos, inhibidores de HMGCoA-reductasa, inhibidores de la absorción de colesterol, agonistas de PPAR gamma, agonistas de PPAR alfa, agonistas de PPAR alfa/gamma, fibratos, inhibidores de MTP, inhibidores de la absorción de ácidos biliares, inhibidores de CETP, adsorbentes polímeros de ácidos biliares, inductores del receptor de LDL, inhibidores de ACAT, antioxidantes, inhibidores de lipoproteína lipasa, inhibidores de ATP citrato-liasa, inhibidores de escualeno-sintetasa, antagonistas de lipoproteína (a), inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inhibidores de α -glucosidasa, ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , agonistas de CART, agonistas de NPY, agonistas de MC4, antagonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, antagonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, agonistas de urocortina, agonistas β 3, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK, inhibidores de la resorción de serotonina, compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina,

antagonistas de galanina, hormonas del crecimiento, compuestos liberadores de hormonas del crecimiento, agonistas de TRH, moduladores desacoplantes de proteína 2 ó 3, agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, Doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores
5 de RXR o agonistas de TR- β o anfetaminas.

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran combinados con medicamentos que tienen efectos en la circulación coronaria y el sistema vascular, tales como, por ejemplo, inhibidores de ACE (p.ej. ramipril), medicamentos que actúan sobre el sistema de angiotensina-renina,
10 antagonistas de calcio, bloqueadores beta, etc.

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran combinados con medicamentos que tienen un efecto antiinflamatorio.

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran combinados con medicamentos que se usan para la terapia del cáncer o
15 prevención del cáncer.

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

La actividad de los compuestos de la invención de la fórmula I se sometió a ensayo en los siguientes sistemas de ensayo de enzimas:

1. Ensayo de inhibición de HSL

25

1.1. Preparación de la HSL parcialmente purificada:

Células grasas de rata aisladas se obtienen a partir de tejido adiposo epididimal a partir de ratas macho no tratadas (Wistar, 220-250 g) mediante tratamiento con colagenasa de acuerdo con métodos publicados (p. ej. S.
30 Nilsson et al., Anal. Biochem. 158, 1986, 399-407; G. Fredrikson et al., J. Biol. Chem. 256, 1981, 6311-6320; H. Tornquist et al., J. Biol. Chem. 251, 1976, 813-819). Las células grasas de 10 ratas se lavan tres veces mediante flotación con 50 ml de tampón de homogeneización (25 ml de Tris/HCl, pH 7,4, sacarosa

0,25 M, EDTA 1 mM, DTT 1 mM, 10 μ g/ml de leupeptina, 10 μ g/ml de antipaína, 20 μ g/ml de pepstatina) cada vez y, finalmente, se recogen en 10 ml de tampón de homogeneización. Las células grasas se homogeneizan en un homogeneizador de Teflon-en-vidrio (Braun-Melsungen) mediante 10 carreras a 1500 rpm y 15°C. El producto homogeneizado se centrifuga (tubos Sorvall SM24, 5000 rpm, 10 min, 4°C). El subnadante entre la capa de grasa en la parte superior y el sedimento se separa y se repite la centrifugación. El subnadante que resulta de ello se centrifuga de nuevo (tubos Sorvall SM24, 20.000 rpm, 45 min, 4°C). El subnadante se separa y se añade 1 g de heparina-Sepharose (Pharmacia-Biotech, CL-6B, lavado 5 $\times$ con Tris/HCl 25 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM). Después de incubación a 4°C durante 60 min (sacudimiento a intervalos de 15 min), la mezcla se centrifuga (tubos Sorvall SM24, 3000 rpm, 10 min, 4°C). El sobrenadante se ajusta a pH 5,2 añadiendo ácido acético glacial y se incuba a 4°C durante 30 min. Los precipitados se recogen mediante centrifugación (Sorvall SS34, 12.000 rpm, 10 min, 4°C) y se suspenden en 2,5 ml de Tris/HCl 20 mM, pH 7,0, EDTA 1 mM, NaCl 65 mM, sacarosa al 13%, DTT 1 mM, 10 μ g/ml de leupeptina/pepstatina/antipaína. La suspensión se dializa frente a Tris/HCl 25 mM, pH 7,4, glicerol al 50%, DTT 1 mM, 10 μ g/ml de leupeptina, pepstatina, antipaína a 4°C durante una noche y luego se carga sobre una columna de hidroxipatito (0,1 g por 1 ml de suspensión, equilibrada con fosfato de potasio 10 mM, pH 7,0, glicerol al 30%, DTT 1 mM). La columna se lava con cuatro volúmenes de tampón de equilibración a un caudal de 20 a 30 ml/h. La HSL se eluye con un volumen de tampón de equiibración que contiene fosfato de potasio 0,5 M y luego se dializa (véase antes) y se concentra 5 a 10 veces mediante ultrafiltración (filtro Amicon Diaflo PM 10) a 4°C. La HSL parcialmente purificada se puede almacenar a -70°C durante 4 a 6 semanas.

1.2 Ensayo de actividad de HSL:

Para preparar el sustrato, se mezclan 25-50 μCi de $[3\text{H}]$ trioleoilglicerol (en tolueno), 6,8 μmol de trioleoilglicerol no marcado y 0,6 mg de fosfolípidos (fosfatidilcolina/fosfatidilinositol 3:1 p/v), se secan con N_2 y luego se recogen en 2 ml de KPi 0,1 M (pH 7,0) mediante tratamiento con ultrasonidos (Branson 250, micropunta, ajuste 1-2, 2 x 1 min con un intervalo de 1 min). Después de la adición de 1 ml de KPi y del tratamiento con ultrasonidos renovado (4 x 30 s sobre hielo con intervalos de 30 s), se añade 1 ml de BSA al 20% (en KPi) (concentración final de trioleoilglicerol 1,7 mM). Para la reacción, 100 μl de solución de sustrato se pipetea en 100 μl de solución de HSL (HSL preparada como antes, diluida en KPi 20 mM, pH 7,0, EDTA 1 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,02%, 20 $\mu\text{g/ml}$ de pepstatina, 10 $\mu\text{g/ml}$ de leupeptina) y se incuban a 37°C durante 30 min. La adición de 3,25 ml de metanol/cloroformo/heptano (10:9:7) y de 1,05 ml de K_2CO_3 0,1M, ácido bórico 0,1 M (pH 10,5) es seguida por una mezclado a fondo y, finalmente, centrifugación (800 x g, 20 min). Después de la separación de fases, se separa un equivalente de la fase superior (1 ml) y la radiactividad se determina por medición por centelleo líquido.

1.3 Evaluación del efecto inhibidor de HSL:

Las sustancias se ensayan normalmente en cuatro mezclas independientes. La inhibición de la actividad enzimática de HSL por parte de una sustancia de ensayo se determina comparándola con una reacción control no inhibida. La CI_{50} se calcula a partir de una gráfica de inhibición con al menos 10 concentraciones de la sustancia de ensayo. Para analizar los datos se utiliza el paquete de software GRAPHIT, Elsevier-BIOSOFT.

2. Ensayo de inhibición de EL:

2.1. Preparación de EL

EL se libera en forma de una proteína secretora en concentración

86
2

elevada en el medio de cultivo celular (medio acondicionado) mediante líneas de células recombinantes (CHO, HEK293). Esto se emplea en forma de una solución enzimática después de la concentración.

5 2.2. Ensayo de actividad de EL

El sustrato específico para fosfolipasa 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-undecanoil)-*sn*-glicero-3-fosfocolina, (fabricante Molecular Probes) se utiliza para caracterizar la actividad enzimática de lipasa
10 endotelial y el efecto de inhibidores. La hidrólisis del enlace éster A1 de este fosfolípido por parte de la enzima libera el colorante fluorescente Bodipy el cual se puede detectar después de separación mediante cromatografía en capa fina sobre una placa de HPTLC (gel de sílice 60, Merck) o directamente en el recipiente de reacción midiendo la fluorescencia.

15 La solución de sustrato se prepara recogiendo 100 µg de 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-undecanoil)-*sn*-glicero-3-fosfocolina (fabricante Molecular Probes), 2,4 mg de tripalmitina (Sigma) y 7,9 mg de DOP – colina (1,2-dioleoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina) en 393 µl de cloroformo y luego transfiriendo 157 µl a un recipiente de reacción reciente.
20 Después de la evaporación del disolvente, la mezcla de lípidos se disuelve en 4 ml de TRIS-HCl 200 mM, cloruro de sodio 150 mM, pH = 7,4, mediante tratamiento con ultrasonidos durante dos veces. La subsiguiente reacción enzimática tiene lugar a 37°C durante 60 minutos. Para este fin, 45 µl de la solución de sustrato se incuban con 1 µl de inhibidor de concentración
25 apropiada (disueltos en DMSO, se utiliza solución de DMSO pura como control) y 5 µl de solución enzimática (medio acondicionado). Luego se cargan 3 µl de la mezcla de ensayo sobre una placa de HPTLC (gel de sílice 60, Merck), y el colorante fluorescente liberado se separa para la detección con un eluyente (dietiléter:bencina de petróleo:ácido acético [78:22:1]). Después de la
30 evaporación del eluyente, la placa se lee en un escaner de fluorescencia. Se observa una liberación incrementada del colorante fluorescente en la reacción no inhibida como medida de la actividad enzimática.

37
82

2.3. Evaluación del efecto inhibidor de EL:

La actividad enzimática se reduce en función de la concentración de inhibidor utilizada, y la concentración de inhibidor a la que se observa una actividad enzimática semi-máxima se denomina CI_{50} .

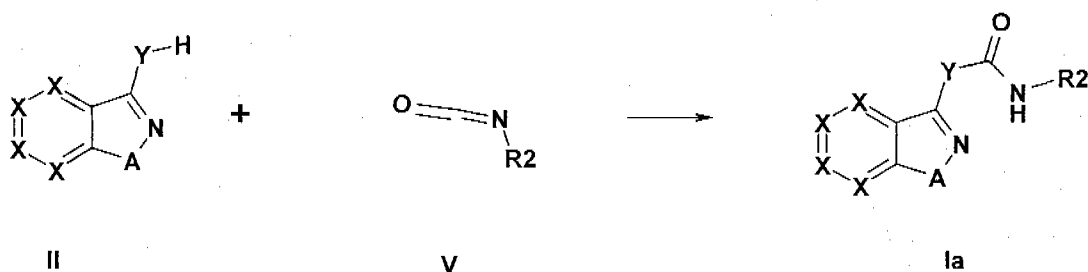
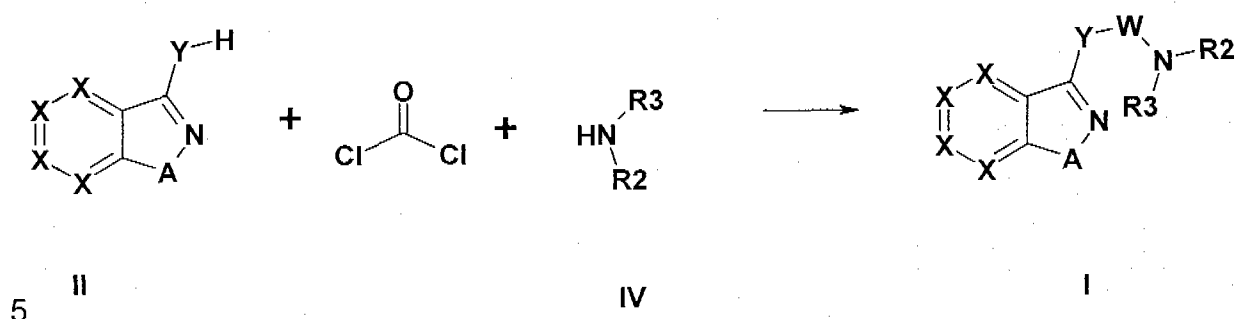
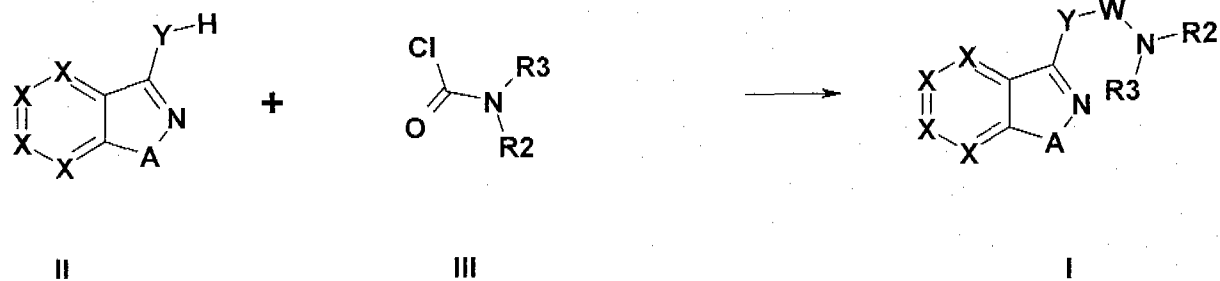
En estos ensayos, los compuestos de los ejemplos mostraron los siguientes valores CI_{50} :

Ejemplo	CI_{50} [μ M] HSL	CI_{50} [μ M] EL
1	0,12	
2	0,12	
3	0,1	
4	0,1	
5	0,1	
7		14,6
8		14,6
10	0,67	
11	0,26	

10

Procedimientos de preparación

Los compuestos de la invención de la fórmula general I se preparan por métodos per se conocidos, p. ej. por acilación de azoles II sustituidos o no sustituidos con cloruros de carbamoilo III (método A), o en dos etapas haciendo reaccionar azoles II con fosgeno o equivalentes, tales como clorocarbonato de triclorometilo, carbonato de ditriclorometilo o cloroformiato de 4-nitrofenilo y reacción ulterior del derivado de ácido azolcarboxílico resultante con aminas IV (método B). Para compuestos en los que R3 es hidrógeno (fórmula Ia), los azoles II también se pueden hacer reaccionar con isocianatos V $R_2-N=C=O$ apropiados (método C).



Dado que en estas reacciones se liberan habitualmente ácidos, es aconsejable añadir bases tales como piridina, trietilamina, solución de hidróxido de sodio o carbonatos de metales alcalinos para la aceleración. Las reacciones se pueden llevar a cabo en amplios intervalos de temperaturas. Habitualmente, ha demostrado ser ventajoso operar a 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado. Ejemplos de disolventes empleados son cloruro de metileno, THF, DMF, tolueno, acetato de etilo, n-heptano, dioxano, dietil-éter o piridina. Si se utilizan condiciones anhidras, han demostrado ser también adecuadas bases fuertes, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio o terc.-butóxido de potasio en disolventes apróticos, tales como THF o DMF. Los azoles empleados como compuestos de partida II, o correspondientes

- derivados aza-sustituidos, son comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por la bibliografía (p. ej. K. Bowden, G. Crank, W. J. Roos, J.Chem.Soc. 1968, 172-185; T. Chiyoda, K. Iida, K. Takatori, M. Kajiware, Synlett 2000, 10, 1427-1428; M.A. Khan, F.K. Rafla, J.Chem.Soc. 1975, 693-694).

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

Ejemplos

10

Ejemplo 1:

4-metilpiperidina-1-carboxilato de 6-clorobenzo[d]isoxazol-3-ilo

- 200 mg (1,18 mmol) de 6-clorobenzo[d]isoxazol-3-ol, 228,7 mg (1,41 mmol) de cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo y 164 µl (2,36 mmol) de trietilamina se disolvieron en 10 ml de piridina y se agitaron a la temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Rendimiento: 147 mg (42%), M+H+: 295,2.

20

Ejemplo 2:

4-metilpiperidina-1-carboxilato de isoxazolo[5,4-b]piridin-3-ilo

- 125 mg (0,918 mmol) de isoxazolo[5,4-b]piridin-3-ol, 178 mg (1,1 mmol) de cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo y 255 µl (1,84 mmol) de trietilamina se disolvieron en 10 ml de piridina y se agitaron a la temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron 89 mg (0,55 mmol) de cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo y 128 µl (0,92 mmol) de trietilamina adicionales, y se continuó agitando a la temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Rendimiento: 101 mg (42%), M+H+: 262,1.

30

Ejemplo 3:

4-trifluorometilpiperidina-1-carboxilato de 6-clorobenzo[d]isoxazol-3-ilo

En analogía al ejemplo 1, 200 mg (1,18 mmol) de 6-clorobenzo[d]isoxazol-3-ol se hicieron reaccionar con 305 mg (1,41 mmol) de cloruro de 4-trifluorometilpiperidina-1-carbonilo. Rendimiento: 229 mg (56%), M+H+: 349,05.

Ejemplo 4 :

10 4-metilpiperidina-1-carboxilato de isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ilo

En analogía al ejemplo 1, 60 mg (0,4 mmol) de isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ona se hicieron reaccionar con 76 mg (0,47 mmol) de cloruro de 4-trifluorometilpiperidina-1-carbonilo. Rendimiento: 29 mg (27%), M+H+: 278,13.

15

Ejemplo 5 :

4-metilpiperidina-1-carboxilato de benzo[d]isotiazol-3-ilo

En analogía al ejemplo 1, 45 mg (0,3 mmol) de benzo[d]isotiazol-3-ona se hicieron reaccionar con 58 mg (0,36 mmol) de cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo. Rendimiento: 26 mg (32%), M+H+: 277,14.

20

Ejemplo 6:

1-hexil-3-(5-nitrobenzo[d]isotiazol-3-il)urea

25

100 mg (0,513 mmol) de 5-nitrobenzo[d]isotiazol-3-ilamina se suspendieron en 5 ml de THF. La adición de 78,1 mg (0,61 mmol) de 1-isocianatohehexano fue seguida de agitación a TA durante 2 h y a 70°C durante 2 h. Luego se añadieron 0,3 mmol adicionales de 1-isocianatohehexano, y se continuó agitando a 70°C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Rendimiento: 18 mg (11%), M+H+: 323,15.

30

Ejemplo 7:

1-(2-metilbencil)-3-(5-nitrobenzo[d]isotiazol-3-il)urea

En analogía al ejemplo 6, 100 mg (0,51 mmol) de 5-nitrobenzo[d]isotiazol-3-ilamina se hicieron reaccionar con 90,4 mg (0,61 mmol) de cloruro de 1-isocianatometil-2-metilbenceno. Rendimiento: 11 mg (6%), M+H+: 343,16.

Ejemplo 8 :

1-benzo[d]isoxazol-3-il-3-hexilurea

En analogía al ejemplo 6, 100 mg (0,75 mmol) de benzo[d]isoxazol-3-ilamina se hicieron reaccionar con 114 mg (0,89 mmol) de 1-isocianatohexano. Rendimiento: 27 mg (14%), M+H+: 262,15.

Ejemplo 9:

4-trifluorometilpiperidina-1-carboxilato de isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ilo

En analogía al ejemplo 1, 2,99 mg (9,82 mmol) de isotiazolo[5,4-b]piridin-3-ol se hicieron reaccionar con 2,33 mg (10,81 mmol) de cloruro de 4-trifluorometilpiperidina-1-carbonilo. Rendimiento: 1.3 g (40%), M+H+: 332,09.

Ejemplo 10:

4-metilpiperidina-1-carboxilato de 6-cloroisoxazolo[5,4-b]piridin-3-ilo

En analogía al ejemplo 1, 55 mg (0,32 mmol) de 6-cloroisoxazolo[5,4-b]piridin-3-ol se hicieron reaccionar con 62,7 mg (0,39 mmol) de cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo. Rendimiento: 22 mg (24%), M+H+: 296,04.

Ejemplo 11 :

4-metilpiperidina-1-carboxilato de 6-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-3-ilo

En analogía al ejemplo 1, 140 mg (0,93 mmol) de 6-metilisoxazolo[5,4-

5 puede estar opcionalmente sustituido, una o más veces, con halógeno, alquilo-(C₁-C₆), alquiloxi-(C₁-C₃), hidroxilo, alquil-(C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₂-C₈)-aminocarbonilo, alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo, nitro;

R3 es hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆); o

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

20 R4 es hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), bencilo;

R5 es alquilo-(C₁-C₆), halógeno, trifluorometilo, COOR₄, ciclopropilo, ciclopropileno.

25 las formas tautómeras de los compuestos y las sales fisiológicamente toleradas de los mismos.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que:

W es -(C=O)-.

30

3. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que:

- W es $-(C=O)-$;
- X es, de manera idéntica o diferente, $=C(-R)-$ o $=N-$;
- 5 Y es $-O-$, $-NR1-$;
- R es hidrógeno, halógeno, alquilo- (C_1-C_6) , hidroxilo, amino, $COOR_4$, trifluorometilo, alquil- (C_1-C_6) -sulfonilo, nitro, pentafluorosulfanilo, arilo- (C_6-C_{10}) , $CO-NR_2R_3$, $O-CO-NR_2R_3$ u $O-CO$ -alquilenos- (C_1-C_6) - $CO-O$ -alquilo- (C_1-C_6) , alquilo- (C_1-C_6) ;
- 10
- R1 es hidrógeno, alquilo- (C_1-C_6) ;
- R2 es alquilo- (C_6-C_{10}) , alquil- (C_1-C_3) -arilo- (C_6-C_{10}) , en que arilo puede estar opcionalmente sustituido, una o más veces, con halógeno, alquilo- (C_1-C_6) , alquilo- (C_1-C_3) , hidroxilo, amino, alquil- (C_1-C_6) -amino, trifluorometilo, nitro;
- 15
- R3 es hidrógeno, alquilo- (C_1-C_6) ; o
- 20
- R2 y R3, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, pueden formar un sistema de anillo de 5 a 6 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros, bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillo pueden estar reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de las series $-CHR_5-$, $-CR_5R_5-$, $-(C=R_5)-$, $-NR_5-$, $-O-$, $-S-$, con la condición de que dos unidades de las series $-O-$, $-S-$ no pueden estar adyacentes;
- 25
- 30
- R4 es hidrógeno, alquilo- (C_1-C_6) , bencilo;
- R5 es alquilo- (C_1-C_6) , halógeno, trifluorometilo, $COOR_4$, ciclopropilo,

condición de que exactamente un X sea igual a =N-.

8. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7, en la que:

5

X en posición 4, 5 y 6 es, de manera idéntica o diferente, =C(-R)-, y en posición 7 es igual a =N-.

9. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 6, en la que:

10

X es, de manera idéntica o diferente, =C(-R)-.

10. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 8 ó 9, en la

15

X en posición 4 y 5 es igual a =C(-R)-, con R = hidrógeno, y en posición 6 R no es hidrógeno.

11. Un medicamento que comprende uno o más compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 10.

20

12. Un medicamento según la reivindicación 11, que comprende, como ingrediente activo adicional, uno o más antidiabéticos, ingredientes activos hipoglucémicos, inhibidores de HMGCoA-reductasa, inhibidores de la absorción de colesterol, agonistas de PPAR gamma, agonistas de PPAR alfa, agonistas de PPAR alfa/gamma, fibratos, inhibidores de MTP, inhibidores de la absorción de ácidos biliares, inhibidores de CETP, adsorbentes polímeros de ácidos biliares, inductores del receptor de LDL, inhibidores de ACAT, antioxidantes, inhibidores de lipoproteína lipasa, inhibidores de ATP citrato-liasa, inhibidores de escualeno- sintetasa, antagonistas de lipoproteína (a), inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inhibidores de α -glucosidasa, ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , agonistas de CART, agonistas de NPY,

25

30

- agonistas de MC4, antagonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, antagonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, agonistas de urocortina, agonistas $\beta 3$, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK, inhibidores de la resorción de serotonina, compuestos
- 5 serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas del crecimiento, compuestos liberadores de hormonas del crecimiento, agonistas de TRH, moduladores desacoplates de proteína 2 ó 3, agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, Doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de
- 10 PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR- β o anfetaminas.
13. El uso de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento y/o la prevención de trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y de trastornos de la utilización de glucosa.
- 15
14. El uso de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento y/o la prevención de trastornos en los que está implicada una resistencia a la insulina.
- 20
15. El uso de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento y/o la prevención de diabetes mellitus y las secuelas asociadas con la misma.
- 25
16. El uso de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento y/o la prevención de dislipidemias y las secuelas de las mismas.
- 30
17. El uso de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento y/o la prevención de estados asociados con el síndrome metabólico.
18. El uso de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 10 en combinación con al menos un ingrediente activo adicional para el

tratamiento y/o la prevención de trastornos en los que está implicada una resistencia a la insulina.

19. Un procedimiento para producir un medicamento que comprende uno o
5 más de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 10, que comprende mezclar estos últimos con un soporte farmacéuticamente adecuado y convertir esta mezcla en una forma adecuada para la administración.

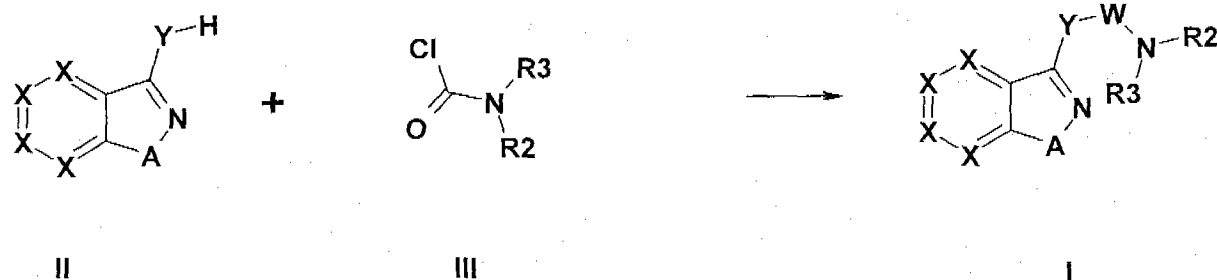
20. Un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula general I
10 según las reivindicaciones 1 a 10, en el que azoles de la fórmula II

a) son acilados con cloruros de carbamoilo de la fórmula III;

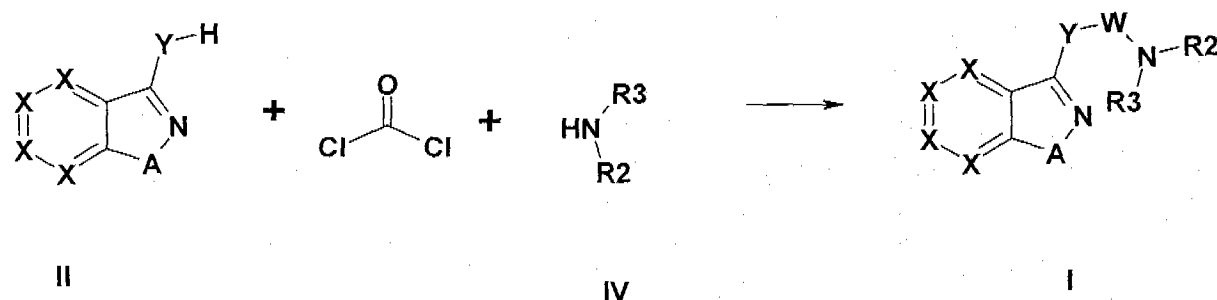
o

b) son hechos reaccionar en dos etapas, primeramente con fosgeno
15 o equivalentes, tales como clorocarbonato de triclorometilo, carbonato de ditriclorometilo o cloroformiato de 4-nitrofenilo y en una segunda etapa con aminas de la fórmula IV,

en la que los sustituyentes tienen los significados antes mencionados.



20

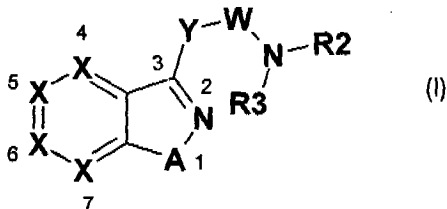


104
98

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT									
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 15%;">(30) Prioridad</td> <td style="width: 15%;">(31) N° Prioridad</td> <td style="width: 15%;">32) Fecha</td> <td style="width: 15%;">(33) País</td> </tr> <tr> <td></td> <td>10 2005 018 389.1</td> <td>20/04/2005</td> <td>DE</td> </tr> </table>	(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	32) Fecha	(33) País		10 2005 018 389.1	20/04/2005	DE	(51) int. Cl.: (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS (72) Inventor(es) GERHARD ZOLLER STEFAN PETRY GÜNTHER MÜLLER HUBERT HEUER NORBERT TENNAGELS (74) Apoderado: DR. LUIS PATIÑO LEYVA
(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	32) Fecha	(33) País						
	10 2005 018 389.1	20/04/2005	DE						
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 20/11/2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 13/04/2006 N° de solicitud PCT/EP2006/003411	(87) Publicación internacional Fecha: 26/10/2006 N° publicación: WO 2006/111321 A1								
(54) Título: DERIVADOS DE AZOL EN FORMA DE INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS									

Reivindicación(es):

1.- Un compuesto de fórmula I



en donde:

A es S, O;

W es -(C=O)-, -(S=O)-, -(SO₂)-;

X es, de manera idéntica o diferente, =C(-R)- o =N-;

Y es -O- o -NR₁-;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo-(C₁-C₆), alquiloxi-(C₁-C₃)-alquilenó-(C₁-C₃), hidroxí, alquil-(C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₂-C₈)-aminocarbonilo, COOR₄, trifluorometilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo, nitro, pentafluorosulfanilo, arilo-(C₆-C₁₀), CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃, O-CO-alquilenó-(C₁-C₆), -CO-O-alquilo-(C₁-C₆), O-CO-alquilenó-(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilenó-(C₁-C₆)-CO-NR₂R₃ o alquiloxi-(C₁-C₆) no sustituido o mono- o poli-sustituido con F;

R₁ es hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), bencilo;

R₂ es alquilo-(C₅-C₁₆), alquil-(C₁-C₄)-arilo-(C₆-C₁₀), en que arilo puede estar opcionalmente sustituido, una o más veces, con halógeno, alquilo-(C₁-C₆), alquiloxi-(C₁-C₃), hidroxí, alquil-(C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₂-C₈)-aminocarbonilo, alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo, nitro;

R₃ es hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆); o

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

R₄ es hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), bencilo;

R₅ es alquilo-(C₁-C₆), halógeno, trifluorometilo, COOR₄, ciclopropilo, ciclopropileno.
las formas tautómeras de los compuestos y las sales fisiológicamente toleradas de los mismos.

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Patentabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K801
65926 Frankfurt am Main
ALLEMAGNEDate of mailing (day/month/year)
25 July 2007 (25.07.2007)Applicant's or agent's file reference
DE2005/017International application No.
PCT/EP2006/003411**IMPORTANT NOTIFICATION**International filing date (day/month/year)
13 April 2006 (13.04.2006)**1. The following indications appeared on record concerning:**☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative**Name and Address**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main
GermanyState of Nationality
DEState of Residence
DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence**Name and Address**SANOFI-AVENTIS
174, avenue de France
F-75013 Paris
FranceState of Nationality
FRState of Residence
FR

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:**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

Authorized officer

Blanc Veronique

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail Veronique.Blanc@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 96 66

Form PCT/IB/306 (October 2005)

I/DBXOQ6DGI1



No. 07-109712- -00000-0000

Fecha: 2007-10-18 15:05:03
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 106**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIADelegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION
DEL TRÁMITE**

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	(X)	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	()
- Descripción de la invención	(X)	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	()

COMPLETA (X) INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

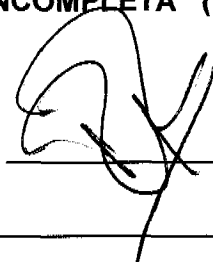
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- 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 del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable: 

Fecha: _____

101 / 08

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	07 109712
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/003411
	Fecha inicio fase nacional	20/11/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	15339

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

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

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 30 NOV. 2007
adpall