

## PETITORIO

  
**Industria y Comercio**  
 SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-128703-00000-0000

Fecha: 2007-12-05 15:04:54 Dep. 2020 NULCORACIONI  
 \* 11 PATENTEIYII Lve: 379 FASENACIONALII  
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

**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

## SOLICITANTE (71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS

Dirección: 174, avenue de France  
75013 Paris  
FranciaDomicilio: 75013 Paris  
Francia

Lugar de Constitución: Francia

Teléfono:

Fax:

E-mail:

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

②

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.com

## IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 2.930.616 TPA 2698

④

## INVENTOR (E5) (72)

Gerhard ZOLLER

c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Frankfurt am main 65926  
Alemania

Günter MÜLLER

c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Frankfurt am main 65926  
Alemania

Norbert TENNAGELS

c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Frankfurt am main 65926  
Alemania

Stefan PETRY

c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Frankfurt am main 65926  
Alemania

Hubert HEUER

c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Frankfurt am main 65926  
Alemania

11/916432  
 7846943

⑤

## PCT (66)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2006/005095

Fecha

27/05/2006

Publicación Internacional No.

WO 2006/31231 A1

Fecha

14/12/2006

⑥

## Título (54)

DERIVADOS DE AZOLOPIRIDIN-2-ONA COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y  
FOSFOLIPASAS

⑦

## Clasificación Internacional (51)

A61P3/00

CO7D 498/04

A61K31/424

⑧

## Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI



NO



DE

09/06/2005

10 2005 026 762.9

⑨

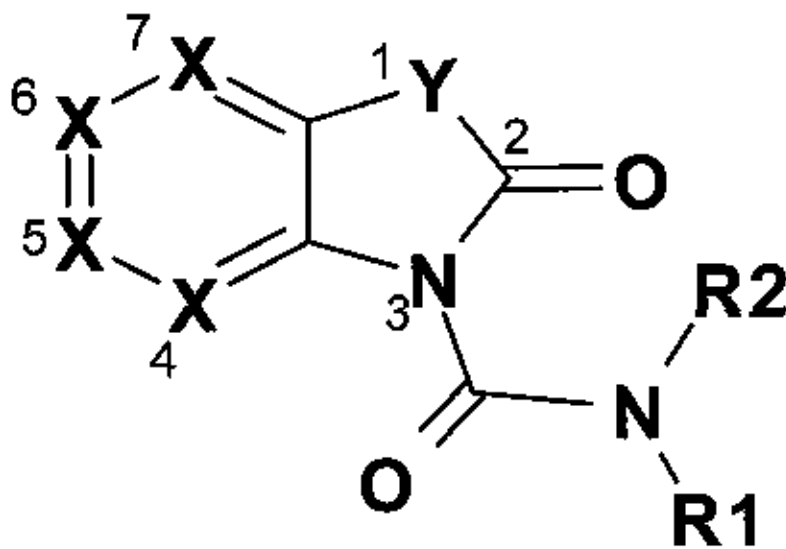
## Comprobante de pago No.

07-98.098

Fecha

03/12/2007

- ☒ 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



NOMBRE: LUIS PARRINO LEYVA

FIRMA: [Firma]

BOGOTÁ, 28/10/2015 DE Bogotá, D.C. 2898 C.S.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-128703- -00000-0000

Fecha: 2007-12-05 15:04:54 Dep. 2020 NULCRLACIONI  
Lib. 11 PATENTE DE IN. Cve. 579 FASENACIONALI  
Art. 171 PRESENTACION Folios 95

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 92,093  
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2007

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE    | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | VR. PAGO     |
|----------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| MANUEL MIRANDA | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 72395939 | 30/11/2007 | 1,445,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT.   | RENTISTAS               | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1       | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 482,000.00     |
| TOTAL : |                         |                                     | \$ 482,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

**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 engravings 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 engravings 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 enseñanzas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, 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 tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

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

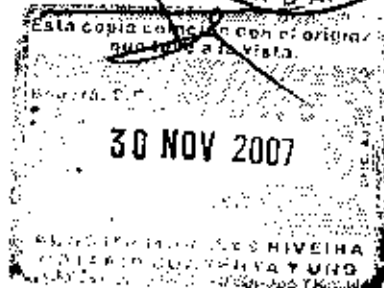
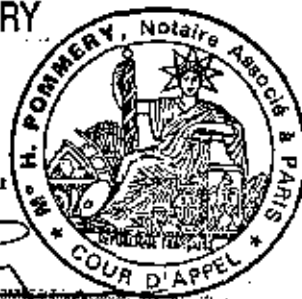
Firmado en Paris el de de

Je soussigné M<sup>s</sup> **Hervé POMMERY**

Notaire à Paris, certifie matériellement la signature de Madame

**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.



# APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Maître Ponnery

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 20/12/06

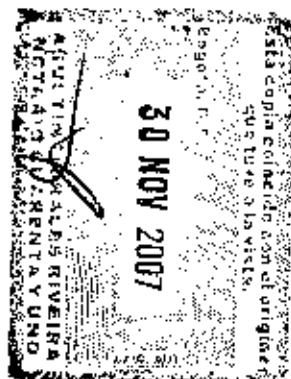
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° JF4190

9. Sceau : Mme TEPLIER

10. Signature :

Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou  
bre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est  
correct.



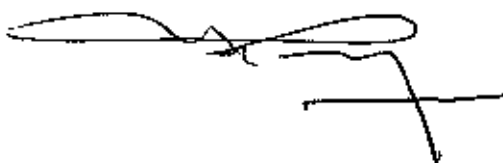
CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading [illegible] (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of [illegible] 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 19<sup>th</sup> 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 \_\_\_\_\_

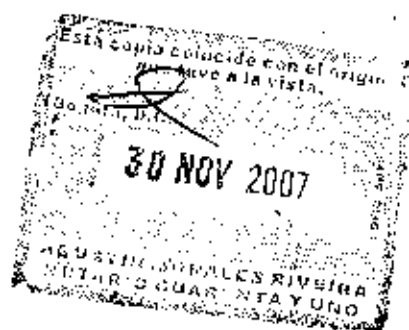
APOSTILLE

(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 caractère de son étude
5. à PARIS
6. le 29/02/2007
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS
8. sous n° 17350
9. Soctat :
10. Signature :



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



6

## 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.

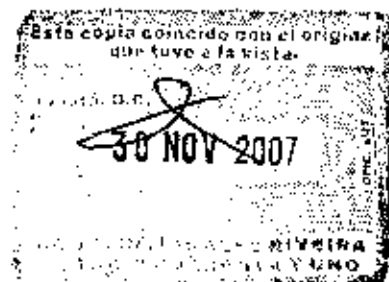
### CERTIFICADO:

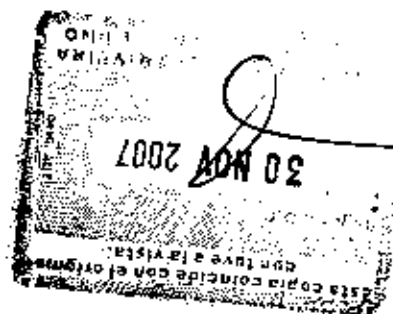
5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números 174190 y 173350. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

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  
D.E. 1706 Minjusticia





MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

622036  
Edo. D. N. 00-  
Cuya firma aparece en el  
documento desempeña  
las funciones indicadas

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUN 28 A 11:35

Bam  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTÁ D.C.

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
14 December 2006 (14.12.2006)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2006/131231 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 498/04 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)  
A61K 31/424 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/005095

(22) International Filing Date: 27 May 2006 (27.05.2006)

(25) Filing Language: German

(26) Publication Language: German

(30) Priority Data:

10 2005 026 762.9 9 June 2005 (09.06.2005) DE

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ZOLLER, Gerhard [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). PETRY, Stefan [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). MÜLLER, Günter [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). HEUER, Hubert [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). TENNAGELS, Norbert [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis

Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(81) Designated states (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated states (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, T2, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, 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).

Published:

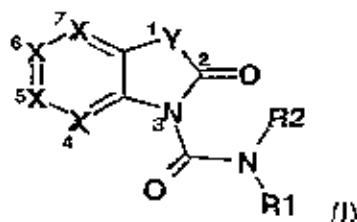
- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

As printed

(54) Title: AZOLOPYRIDINE-2-ON DERIVATIVES AS LIPASE AND PHOSPHOLIPASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: AZOLOPYRIDIN-2-ON-DERIVATE ALS INHIBITOREN VON LIPASEN UND PHOSPHOLIPASEN



(57) Abstract: The invention relates to azolopyridine-2-on derivatives of general formula (I) with the meanings indicated in the description, the pharmaceutically usable salts thereof, and the use thereof as medicinal substances.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Azolopyridin-2-on-derivate der allgemeinen Formel (I) mit den in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen, deren pharmazeutisch anwendbare Salze und deren Verwendung als Arzneistoffe.

## Description

**AZOLOPYRIDINE-2-ON DERIVATIVES AS LIPASE AND PHOSPHOLIPASE****5 INHIBITORS**

The present invention relates to azolopyridin-2-one derivatives of the general formula I, to their pharmaceutically useful salts and to their use as medicinal substances.

10

Compounds of similar structure are known from EP 1275653. However, these are used as fungicides.

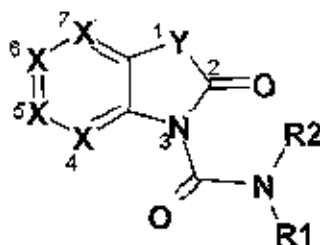
Compounds having an inhibitory effect on hormone-sensitive lipase are described in the prior art for example in WO2004/035550, WO2005/073199 or WO03/051842.

15 Compounds with an inhibitory effect on endothelial lipase are described in the prior art for example in WO2004/094394, WO2004/094393.

It is an object of the present invention to provide compounds which have an inhibitory effect on hormone-sensitive lipase or endothelial lipase.

20

The invention relates to azolopyridin-2-one derivatives of the general formula I



25

(I)

in which the meanings are:

X identically or differently  $\equiv C(-R)-$  or  $\equiv N-$ , where at least one and at most two  $\equiv C(-R)-$  is replaced by  $\equiv N-$ ;

Y  $-O-$  or  $-S-$ ;

R identically or differently hydrogen, halogen,  $(C_1-C_6)$ -alkyl,  $(C_1-C_3)$ -alkyloxy- $(C_1-C_3)$ -alkylene, hydroxy,  $(C_1-C_6)$ -alkylmercapto, amino,  $(C_1-C_6)$ -alkylamino, di- $(C_2-C_{12})$ -alkylamino,  $(C_1-C_6)$ -alkylcarbonyl, COOR<sub>3</sub>, trifluoromethyl,  $(C_1-C_6)$ -alkylsulfonyl,  $(C_1-C_6)$ -alkylsulfinyl, aminosulfonyl, pentafluorosulfanyl,  $(C_6-C_{10})$ -aryl,  $(C_3-C_{12})$ -heteroaryl, CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, O-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, O-CO- $(C_1-C_6)$ -alkylene-CO-O- $(C_1-C_6)$ -alkyl, O-CO- $(C_1-C_6)$ -alkylene-CO-OH, O-CO- $(C_1-C_6)$ -alkylene-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> or unsubstituted or mono- or poly-F-substituted  $(C_1-C_6)$ -alkyloxy;

R<sub>1</sub> is  $(C_4-C_{16})$ -alkyl,  $(C_1-C_4)$ -alkylene- $(C_6-C_{10})$ -aryl,  $(C_1-C_4)$ -alkylene- $(C_5-C_{12})$ -heteroaryl,  $(C_1-C_4)$ -alkylene- $(C_3-C_{12})$ -cycloalkyl,  $(C_8-C_{14})$ -bicycle, where aryl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted one or more times by halogen,  $(C_1-C_6)$ -alkyl,  $(C_1-C_3)$ -alkyloxy, hydroxy,  $(C_1-C_6)$ -alkylmercapto, amino,  $(C_1-C_6)$ -alkylamino, di- $(C_2-C_{12})$ -alkylamino, mono- $(C_1-C_6)$ -alkylaminocarbonyl, di- $(C_2-C_6)$ -alkylaminocarbonyl,  $(C_1-C_6)$ -alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_6)$ -alkylcarbonyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethyloxy,  $(C_1-C_6)$ -alkylsulfonyl, aminosulfonyl;

R<sub>2</sub> is hydrogen,  $(C_1-C_6)$ -alkyl; or

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> form together with the nitrogen atom bearing them a monocyclic, saturated or partially unsaturated 4- to 7-membered ring system or a bicyclic saturated or partially unsaturated 8- to 14-membered ring system, of which individual members of the ring systems may be replaced by one to three atoms or atomic groups from the series  $-CHR_4-$ ,  $-CR_4R_5-$ ,  $-(C=R_4)-$ ,  $-NR_6-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,

with the proviso that two units from the series  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  may not be adjacent;

R3 hydrogen,  $(C_1-C_6)$ -alkyl, benzyl;

R4, R5 identically or differently  $(C_1-C_6)$ -alkyl, halogen, trifluoromethyl, COOR3, cyclopropyl, cyclopropylene;

R6, R7 identically or differently hydrogen,  $(C_1-C_6)$ -alkyl,  $-(C_6-C_{10})$ -aryl,  $(C_5-C_{12})$ -heteroaryl,  $(C_3-C_{12})$ -cycloalkyl,  $(C_1-C_4)$ -alkylene- $(C_6-C_{10})$ -aryl,  $(C_1-C_4)$ -alkylene- $(C_5-C_{12})$ -heteroaryl,  $(C_1-C_4)$ -alkylene- $(C_4-C_{12})$ -cycloalkyl,  $(C_8-C_{14})$ -bicycle;

the tautomeric forms of the compounds and the physiologically tolerated salts thereof.

Preferred compounds of the formula I are those in which

R1 is  $(C_5-C_{16})$ -alkyl,  $(C_1-C_4)$ -alkylene- $(C_6-C_{10})$ -aryl,  $(C_1-C_4)$ -alkylene- $(C_5-C_{12})$ -heteroaryl,  $(C_1-C_4)$ -alkylene- $(C_3-C_{12})$ -cycloalkyl,  $(C_8-C_{14})$ -bicycle, where aryl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted one or more times by halogen,  $(C_1-C_6)$ -alkyl,  $(C_1-C_3)$ -alkyloxy, hydroxy,  $(C_1-C_6)$ -alkylmercapto, amino,  $(C_1-C_6)$ -alkylamino, di- $(C_2-C_{12})$ -alkylamino, mono- $(C_1-C_6)$ -alkylaminocarbonyl, di- $(C_2-C_8)$ -alkylaminocarbonyl,  $(C_1-C_6)$ -alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_6)$ -alkylcarbonyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethyloxy,  $(C_1-C_6)$ -alkylsulfonyl, aminosulfonyl.

Particularly preferred compounds of the formula I are those in which

- X is identically or differently  $=C(-R)-$  or  $=N-$ , where one  $=C(-R)-$  is replaced by  $=N-$ ;
- Y is  $-O-$ ,  $-S-$ ;
- 5 R is identically or differently hydrogen, halogen,  $(C_1-C_6)$ -alkyl, hydroxy, trifluoromethyl, mono- $(C_1-C_6)$ -alkylaminocarbonyl, di- $(C_2-C_6)$ -alkylaminocarbonyl,  $COOR_3$ ,  $(C_1-C_6)$ -alkylsulfonyl, aminosulfonyl,  $(C_6-C_{10})$ -aryl,  $(C_5-C_{12})$ -heteroaryl,  $(C_1-C_6)$ -alkylcarbonyl,  $CO-NR_6R_7$ ,  $O-CO-NR_6R_7$ ,  $O-CO-(C_1-C_6)$ -alkylene- $CO-O-(C_1-C_6)$ -alkyl,  $O-CO-(C_1-C_6)$ -alkylene- $CO-NR_6R_7$  or unsubstituted or mono- or poly-F-substituted  $(C_1-C_6)$ -alkyloxy;
- 10 R1 is  $(C_6-C_{12})$ -alkyl,  $(C_1-C_3)$ -alkylene- $(C_6-C_{10})$ -aryl,  $(C_1-C_3)$ -alkylene- $(C_5-C_{12})$ -heteroaryl,  $(C_1-C_3)$ -alkylene- $(C_4-C_{12})$ -cycloalkyl,  $(C_8-C_{14})$ -bicycle, where aryl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted one or more times by halogen,  $(C_1-C_6)$ -alkyl,  $(C_1-C_3)$ -alkyloxy, hydroxy, amino,  $(C_1-C_6)$ -alkylamino, trifluoromethyl;
- 15 R2 is hydrogen,  $(C_1-C_6)$ -alkyl; or
- 20 R1 and R2 together with the nitrogen atom bearing them are a monocyclic, saturated 5- to 6-membered ring system or a bicyclic saturated or partially unsaturated 9- to 10 membered ring system, of which individual members of the ring systems may be replaced by one to three atoms or atomic groups from the series  $-CHR_4-$ ,  $-CR_4R_5-$ ,  $-(C\equiv R_4)-$ ,  $-NR_6-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ , with the proviso that two units from the series  $-O-$ ,  $-S-$  may not be adjacent;
- 25 R3 is hydrogen,  $(C_1-C_6)$ -alkyl, benzyl;
- 30

- R4, R5 are identically or differently (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, halogen, trifluoromethyl, COOR<sub>3</sub>, cyclopropyl, cyclopropylene;
- 5 R6, R7 are identically or differently hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-heteroaryl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylene-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylene-(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-heteroaryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylene-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)-bicycle.
- 10 Particularly preferred compounds of the formula I are also those in which
- X is identically or differently =C(-R)- or =N-, where at least one =C(-R)- is replaced by =N;
- 15 Y is -O- or -S-;
- R is identically or differently hydrogen, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, hydroxy, trifluoromethyl, mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylaminocarbonyl, di-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylaminocarbonyl, COOR<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylsulfonyl, aminosulfonyl, 20 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-heteroaryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylcarbonyl, CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, O-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylene-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylene-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> or unsubstituted or mono- or poly-F-substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyloxy;
- 25 R1 is (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkylene-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkylene-(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-heteroaryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkylene-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)-bicycle, where aryl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted one or more times by halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyloxy, hydroxy, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, trifluoromethyl;
- 30 R2 is hydrogen; or

R1 and R2 together with the nitrogen atom bearing them are a monocyclic, saturated 5- to 6-membered ring system or a bicyclic saturated or partially unsaturated 9- to 10 membered ring system, of which individual members of the ring systems may be replaced by one to three atoms or atomic groups from the series -CHR<sub>4</sub>-, -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>-, -(C=R<sub>4</sub>)-, -NR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, with the proviso that two units from the series -O-, -S- may not be adjacent;

R<sub>3</sub> is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, benzyl;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> are identically or differently (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, halogen, trifluoromethyl, COOR<sub>3</sub>, cyclopropyl, cyclopropylene;

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> are identically or differently hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, -(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylene-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl.

In a further particularly preferred embodiment of the compounds of the formula I,

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> are identically or differently hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cycloalkyl.

Preferred compounds of the formula I are also those in which

X in position 5, 6 and 7 is identically or differently =C(-R)-, in position 4 is =N-,

Further preferred compounds of the formula I are those in which

X where appropriate in position 4 or 7 is =C(-R)- with R = hydrogen, in position 5 or 6 is =C(-R)- with R not hydrogen.

Very particularly preferred compounds of the formula I are those in which

Y is -O-, -S-;

5 R1 is (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-alkyl, benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylene-(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-heteroaryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylene-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)-bicycle, where benzyl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted by halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyloxy or trifluoromethyl;

10 R2 is hydrogen; or

15 R1 and R2 together with the nitrogen atom bearing them form a monocyclic, saturated 5- to 6-membered ring system, of which individual members of the ring systems may be replaced by one to two atoms or atomic groups from the series -CHR<sub>4</sub>-, -NR<sub>6</sub>-, in which R<sub>4</sub> is as defined above, and R<sub>6</sub> is (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl or cyclopropyl.

In one embodiment of the compounds of the formula I,

20 X is identically or differently =C(-R)- or =N-, where one =C(-R)- is replaced by =N-;

In one embodiment of the compounds of the formula I,

Y is -O-,

25 In another embodiment of the compounds of the formula I,

Y is -S-,

In a particular embodiment of the compounds of the formula I,

30 R2 is hydrogen.

Further very particularly preferred compounds of the formula I are those in which

Y is -O-;

R is identically or differently hydrogen, halogen, hydroxy or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl;

5 R1 is (C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>)-alkyl, benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylene-(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-heteroaryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylene-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)-bicycle, where benzyl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted by halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkoxy or trifluoromethyl;

10 R2 is hydrogen.

Further very particularly preferred compounds of the formula I are also those in which

15 Y is -O-;

R is identically or differently hydrogen, halogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl;

20 R1 is (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-alkyl, benzyl, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-heteroaryl, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)-bicycle, where benzyl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted by halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkoxy or trifluoromethyl;

R2 is hydrogen.

25 Further very particularly preferred compounds of the formula I are also those in which

Y is -O-;

30 R is identically or differently hydrogen, halogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl;

R1 is (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-alkyl, benzyl, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)-cyclohexyl, indanyl, tetrahydronaphthyl, where benzyl, cyclohexyl, indanyl or tetrahydronaphthyl may be substituted by (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl;

5 R2 is hydrogen.

The invention relates to compounds of the formula I in the form of their salts, racemates, racemic mixtures and pure enantiomers, and to their diastereomers and mixtures thereof.

10

The alkyl and alkylene radicals in the substituents R, R1, R2, R3, R4, R5, R6 and R7 may be either straight-chain or branched. Halogen is fluorine, chlorine, bromine or iodine, in particular fluorine or chlorine. The alkyl and alkylene radicals may be substituted one or more times by suitable groups

15

Aryl means an aromatic carbocyclic mono- or bicyclic ring system which comprises 6 to 10 atoms in the ring or in the rings.

The aryl radicals may be substituted one or more times by suitable groups.

20 Heteroaryl is a mono- or bicyclic aromatic ring system having 5 to 12 ring members, in which at least one atom in the ring system is a heteroatom from the series N, O and S.

Suitable "heteroaryl rings" or "heteroaryl radicals" are, for example,

25 benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, quinoliny, furyl, furazanyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrrolyl, thiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thiophenyl.

30 Preferred heteroaryl radicals are thiophenyl, pyrazolyl and pyridyl. The heteroaryl rings or heteroaryl radicals may be substituted one or more times by suitable groups.

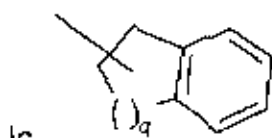
A cycloalkyl radical is a ring system which comprises one or more rings and which is in saturated or partially unsaturated (with one or two double bonds) form and which is composed exclusively of carbon atoms.

The cycloalkyl radicals may be substituted one or more times by suitable groups.

5

Bicycle means bicyclic ring systems which are in saturated or partially unsaturated form and which, apart from carbon, may also comprise one or more heteroatoms such as, for example, nitrogen, oxygen or sulfur. This definition also includes ring systems which comprise a fused benzene nucleus. Examples which may be mentioned are the tetrahydronaphthyl, alpha- or beta-tetralon-, indanyl- or indan-1-on-yl radical. Preferred bicyclic radicals are those of formula Ic

10



Ic, with  $q = 1$  or  $2$ . The bicyclic radicals may be substituted one or more times by suitable groups.

15

Pharmaceutically acceptable salts are, because their solubility in water is greater than that of the initial or basic compounds, particularly suitable for medical applications. These salts must have a pharmaceutically acceptable anion or cation.

20

Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the invention are salts of inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic, phosphoric, metaphosphoric, nitric and sulfuric acid, and of organic acids such as, for example, acetic acid, benzenesulfonic, benzoic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glycolic, isethionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, methanesulfonic,

25

succinic, p-toluenesulfonic and tartaric acid. Suitable pharmaceutically acceptable basic salts are ammonium salts, alkali metal salts (such as sodium and potassium salts) and alkaline earth metal salts (such as magnesium and calcium salts) and salts of trometamol (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol), diethanolamine, lysine or ethylenediamine.

30

Salts with a pharmaceutically unacceptable anion such as, for example, trifluoroacetate likewise belong within the framework of the invention as useful intermediates for the preparation or purification of pharmaceutically acceptable salts and/or for use in nontherapeutic, for example in vitro, applications.

5

The term "physiologically functional derivative" used herein refers to any physiologically tolerated derivative of a compound of the invention of the formula I, for example an ester, which on administration to a mammal such as, for example, a human is able to form (directly or indirectly) a compound of the formula I or an active metabolite thereof.

10

Physiologically functional derivatives also include prodrugs of the compounds of the invention as, for example, described in H. Okada *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Such prodrugs can be metabolized in vivo to a compound of the invention.

15

These prodrugs may themselves be active or not.

The compounds of the invention may also exist in various polymorphous forms, for example as amorphous and crystalline polymorphous forms. All polymorphous forms of the compounds of the invention belong within the framework of the invention and are a further aspect of the invention.

20

All references to "compound(s) of formula I" hereinafter refer to compound(s) of the formula I as described above, and their salts, solvates and physiologically functional derivatives as described herein.

25

## Use

The compounds of the invention of the general formula I have a surprising inhibitory effect on hormone sensitive lipase, HSL, an allosteric enzyme in adipocytes which is inhibited by insulin and is responsible for the breakdown of fats in fat cells and thus for transferring fat constituents into the blood stream. Inhibition of this enzyme is

30

therefore equivalent to an insulin-like effect of the compounds of the invention, eventually leading to a reduction of free fatty acids in the blood and of blood glucose. They can therefore be employed for metabolic derangements such as, for example, for non-insulin-dependent diabetes mellitus, for diabetic syndrome and for direct  
5 pancreatic damage.

The compounds of the invention of the general formula I, especially those in which R<sub>2</sub> is hydrogen, may additionally have an inhibitory effect on endothelial lipase (EL). The preferred substrate for EL is HDL, which has antiatherosclerotic activity. A reduction in the HDL level leads to progression of atherosclerosis and its sequelae  
10 such as coronary heart disease and moreover favors development of the metabolic syndrome and its sequelae diabetes. An inhibition of EL should thus generally lead to prevention of atherosclerotic disorders and indirectly reduce the probability of people with an increased risk for diabetes becoming ill.

15 It has further been found that the inhibitory effect of the compounds of the invention of the general formula I is selective in relation to other lipases. The compounds of the invention of the formula I may also have an inhibitory effect on triglyceride lipase.

20 Compounds of this type are particularly suitable for the treatment and/or prevention of

1. - Disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders
2. - Disorders of the insulin sensitivity of myo-, adipo- and hepatocytes (insulin resistance) - metabolic syndrome
- 25 3. Diabetes mellitus, especially type 2 diabetes, including the prevention of the sequelae associated therewith.

Particular aspects in this connection are

- hyperglycemia,
- 30 - improvement in insulin resistance,

- improvement in glucose tolerance,
- protection of the pancreatic  $\beta$  cells
- prevention of macro- and microvascular disorders

5 4. Dyslipidemias and the sequelae thereof such as, for example, atherosclerosis, coronary heart disease, cerebrovascular disorders etc., especially those (but not restricted thereto) which are characterized by one or more of the following factors:

- high plasma triglyceride concentrations, high postprandial plasma triglyceride concentrations
- low HDL cholesterol concentration
- low apoA lipoprotein concentrations
- high LDL cholesterol concentrations
- small dense LDL cholesterol particles
- high apoB lipoprotein concentrations

5. Various other conditions which may be associated with the metabolic syndrome, such as:

- obesity (excess weight), including central obesity
- thromboses, hypercoagulable and prothrombotic stages (arterial and venous)
- high blood pressure
- heart failure such as, for example (but not restricted thereto), following myocardial infarction, hypertensive heart disease or cardiomyopathy

6. Other disorders or conditions in which inflammatory reactions or cell differentiation may for example be involved are:

- atherosclerosis such as, for example (but not restricted thereto), coronary sclerosis including angina pectoris or myocardial infarction, stroke
- vascular restenosis or reocclusion
- chronic inflammatory bowel diseases such as, for example, Crohn's disease and ulcerative colitis
- pancreatitis

- other inflammatory states
- retinopathy
- adipose cell tumors
- adipose cell carcinomas such as, for example, *liposarcoma*
- 5 - solid tumors and neoplasms such as, for example (but not restricted thereto), carcinomas of the gastrointestinal tract, of the liver, of the biliary tract and of the pancreas, endocrine tumors, carcinomas of the lungs, of the kidneys and of the urinary tract, of the genital tract, prostate carcinomas etc.
- *acute and chronic myeloproliferative disorders and lymphomas*
- 10 - angiogenesis
- neurodegenerative disorders
- Alzheimer's disease
- multiple sclerosis
- Parkinson's disease
- 15 - erythemato-squamous dermatoses such as, for example, psoriasis
- acne vulgaris
- other skin disorders and dermatological conditions which are modulated by PPAR
- eczemas and neurodermatitis
- 20 - dermatitis such as, for example, seborrheic dermatitis or photodermatitis
- keratitis and keratosis such as, for example, seborrheic keratoses, senile keratoses, actinic keratosis, *photo-induced keratoses* or keratosis follicularis
- keloids and keloid prophylaxis
- warts, including condylomata or condylomata acuminata
- 25 - human papilloma viral (HPV) infections, such as, for example, venereal papillomata, viral warts such as, for example, molluscum contagiosum, *leukoplakia*
- papular dermatoses such as, for example, lichen planus
- skin cancer such as, for example, basal cell carcinoma, melanomas or
- 30 cutaneous T-cell lymphomas
- localized benign epidermal tumors such as, for example, keratoderma, *epidermal naevi*

- chilblains
- high blood pressure
- syndrome X
- polycystic ovary syndrome (PCOS)

- 5 - asthma
- osteoarthritis
- lupus erythematosus (LE) or inflammatory rheumatic disorders such as, for example, rheumatoid arthritis
- vasculitis
- 10 - wasting (cachexia)
- gout
- ischemia/reperfusion syndrome
- acute respiratory distress syndrome (ARDS)

15

## Formulations

- 20 The amount of a compound of the invention necessary to achieve the desired biological effect depends on a number of factors, for example the specific compound chosen, the intended use, the mode of administration and the clinical condition of the patient. The daily dose is generally in the range from 0.3 mg to 100 mg (typically from 3 mg to 50 mg) per day and per kilogram of body weight, for example
- 25 3-10 mg/kg/day. An intravenous dose may be, for example, in the range from 0.3 mg to 1.0 mg/kg, which can suitably be administered as infusion of 10 ng to 100 ng per kilogram and per minute. Suitable infusion solutions for these purposes may contain, for example, from 0.1 ng to 10 mg, typically from 1 ng to 10 mg, per milliliter. Single
- 30 ampoules for injections may contain, for example, from 1 mg to 100 mg, and single-dose formulations which can be administered orally, such as, for example, tablets or capsules, may contain, for example, from 0.05 to 1000 mg, typically from 0.5 to

23  
23

600 mg. For the therapy of the abovementioned conditions, the compounds of formula I may be used as the compound itself, but they are preferably in the form of a pharmaceutical composition with an acceptable carrier. The carrier must, of course, be acceptable in the sense that it is compatible with the other ingredients of the composition and is not harmful for the patient's health. The carrier may be a solid or a liquid or both and is preferably formulated with the compound as a single dose, for example as a tablet, which may contain from 0.05% to 95% by weight of the active ingredient. Other pharmaceutically active substances may likewise be present, including other compounds of the invention. The pharmaceutical compositions of the invention can be produced by one of the known pharmaceutical methods, which essentially consist of mixing the ingredients with pharmacologically acceptable carriers and/or excipients.

Pharmaceutical compositions of the invention are those suitable for oral, rectal, topical, peroral (for example sublingual) and parenteral (for example subcutaneous, intramuscular, intradermal or intravenous) administration, although the most suitable mode of administration depends in each individual case on the nature and severity of the condition to be treated and on the nature of the compound of formula I used in each case. Coated formulations and coated slow-release formulations also belong within the framework of the invention. Preference is given to acid- and gastric juice-resistant formulations. Suitable coatings resistant to gastric juice comprise cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate and anionic polymers of methacrylic acid and methyl methacrylate.

Suitable pharmaceutical preparations for oral administration may be in the form of separate units such as, for example, capsules, cachets, suckable tablets or tablets, each of which contain a defined amount of the compound of formula I; as powders or granules; as solution or suspension in an aqueous or nonaqueous liquid; or as an oil-in-water or water-in-oil emulsion. These compositions may, as already mentioned, be prepared by any suitable pharmaceutical method which includes a step in which the active ingredient and the carrier (which may consist of one or more additional ingredients) are brought into contact. The compositions are generally produced by

uniform and homogeneous mixing of the active ingredient with a liquid and/or finely divided solid carrier, after which the product is shaped if necessary. Thus, for example, a tablet can be produced by compressing or molding a powder or granules of the compound, where appropriate with one or more additional ingredients.

- 5 Compressed tablets can be produced by tableting the compound in free-flowing form such as, for example, a powder or granules, where appropriate mixed with a binder, glidant, inert diluent and/or one or more surface-active/dispersing agent(s) in a suitable machine. Molded tablets can be produced by molding the compound, which is in powder form and is moistened with an inert liquid diluent, in a suitable machine.

10

Pharmaceutical compositions which are suitable for peroral (sublingual) administration comprise suckable tablets which contain a compound of formula I with a flavoring, normally sucrose and gum arabic or tragacanth, and pastilles which comprise the compound in an inert base such as gelatin and glycerol or sucrose and gum arabic.

15

Pharmaceutical compositions suitable for parenteral administration comprise preferably sterile aqueous preparations of a compound of formula I, which are preferably isotonic with the blood of the intended recipient. These preparations are preferably administered intravenously, although administration may also take place by subcutaneous, intramuscular or intradermal injection. These preparations can preferably be produced by mixing the compound with water and making the resulting solution sterile and isotonic with blood. Injectable compositions of the invention generally contain from 0.1 to 5% by weight of the active compound.

20

Pharmaceutical compositions suitable for rectal administration are preferably in the form of single-dose suppositories. These can be produced by mixing a compound of the formula I with one or more conventional solid carriers, for example cocoa butter, and shaping the resulting mixture.

25

Pharmaceutical compositions suitable for topical use on the skin are preferably in the form of ointment, cream, lotion, paste, spray, aerosol or oil. Carriers which can be

30

used are petrolatum, lanolin, polyethylene glycols, alcohols and combinations of two or more of these substances. The active ingredient is generally present in a concentration of from 0.1 to 15% by weight of the composition, for example from 0.5 to 2%.

5

Transdermal administration is also possible. Pharmaceutical compositions suitable for transdermal uses can be in the form of single patches which are suitable for long-term close contact with the patient's epidermis. Such patches suitably contain the active ingredient in an aqueous solution which is buffered where appropriate, dissolved and/or dispersed in an adhesive or dispersed in a polymer. A suitable active ingredient concentration is about 1% to 35%, preferably about 3% to 15%. A particular possibility is for the active ingredient to be released by electrotransport or iontophoresis as described, for example, in *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

10

15

The compounds of the formula I with R<sub>2</sub> hydrogen are distinguished by favorable effects on disorders of lipid metabolism. They beneficially influence the HDL to LDL ratio and increase in particular the HDL level and are suitable for the prevention and treatment of dyslipidemias and metabolic syndrome and their diverse sequelae such as atherosclerosis, coronary heart disease, heart failure, obesity and diabetes.

20

The compounds of the formula I with R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, which form a ring system, are distinguished by favorable effects on metabolic disorders. They beneficially influence lipid and sugar metabolism, in particular they lower the triglyceride level and are suitable for the prevention and treatment of type II diabetes and arteriosclerosis and the diverse sequelae thereof.

25

#### Combinations with other medicaments

30

The compounds of the invention can be administered alone or in combination with one or more further pharmacologically active substances which have, for example,

favorable effects on metabolic disturbances or disorders frequently associated therewith. *Examples of such medicaments are*

1. medicaments which lower *blood glucose*, *antidiabetics*,
2. active ingredients for the treatment of *dyslipidemias*,
- 5 3. *antiatherosclerotic medicaments*,
4. *antiobesity agents*,
5. *antiinflammatory active ingredients*
6. active ingredients for the treatment of *malignant tumors*
7. *antithrombotic active ingredients*
- 10 8. active ingredients for the treatment of *high blood pressure*
9. *active ingredients* for the treatment of *heart failure* and
10. *active ingredients for the treatment and/or prevention of complications caused by diabetes or associated with diabetes.*

15 They can be combined with the compounds of the invention of the formula I in particular for a *synergistic improvement in the effect*. Administration of the active ingredient combination can take place either by separate administration of the active ingredients to the patient or in the form of *combination products in which a plurality of active ingredients are present in one pharmaceutical preparation.*

20 *Examples which may be mentioned are:*

#### *Antidiabetics*

25 *Suitable antidiabetics are disclosed for example in the Rote Liste 2001, chapter 12 or in the USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2003. Antidiabetics include all insulins and insulin derivatives such as, for example, Lantus® (see [www.lantus.com](http://www.lantus.com)) or Apidra®, and other fast-acting insulins (see US 6,221,633), GLP-1 receptor modulators as described in WO 01/04146 or*

30 *else, for example, those disclosed in WO 98/08871 of Novo Nordisk A/S.*

*The orally effective hypoglycemic active ingredients include, preferably, the sulfonylureas which act on the ATP-dependent potassium channel of the beta cells*

(e.g. disclosed in WO 97/26265 and WO 99/03861), biguanides, meglitinides, glucagon antagonists, oral GLP-1 agonists, DPP-IV inhibitors, insulin sensitizers, e.g. PPAR and PXR modulators and active ingredients such as, for example, oxadiazolidinediones, thiazolidinediones, inhibitors of liver enzymes which are  
 5 involved in stimulating gluconeogenesis and/or glycogenolysis, modulators of glucose uptake such as, for example, glucosidase inhibitors, compounds which alter lipid metabolism and lead to a change in the blood lipid composition, compounds which reduce food intake or food uptake.

10 In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with insulin.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with substances which influence hepatic glucose production such as, for example, glycogen phosphorylase inhibitors (see:

15 WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188).

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with an active ingredient which acts on the ATP-dependent potassium channel of the beta cells, such as, for example, sulfonylureas (e.g. tolbutamide, glibenclamide, glipizide, glimepiride ) or glinides (e.g. repaglinide).

20 In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with a biguanide such as, for example, metformin.

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with a PPARgamma agonist or thiazolidinedione such as, for example, ciglitazone, pioglitazone, rosiglitazone or the compounds disclosed in WO 97/41097 of  
 25 Dr. Reddy's Research Foundation, in particular 5-[[4-[(3,4-dihydro-3-methyl-4-oxo-2-quinazolinylmethoxy)phenyl)methyl]-2,4-thiazolidinedione.

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with a DPPIV inhibitor as described, for example, in WO98/19998, WO99/61431,

30 WO99/67278, WO99/67279, WO01/72290, WO 02/38541, WO03/040174, in particular P 93/01 (1-cyclopentyl-3-methyl-1-oxo-2-pentan ammonium chloride), P-31/98, LAF237 (1-[2-[3-hydroxyadamant-1-ylamino)acetyl]pyrrolidine-2-(S)-

carbonitrile), TS021 ((2S, 4S)-4-fluoro-1-[[[2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]-acetyl]pyrrolidine-2-carbonitrile monobenzenesulfonate).

5 In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with compounds with an inhibitory effect on SGLT-1 and/or 2, as disclosed directly or indirectly for example in WO2004/007517, WO2004/052902, WO2004/052903 and WO2005/121161.

10 In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor such as, for example, miglitol or acarbose.

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with more than one of the aforementioned compounds, e.g. in combination with a sulfonylurea and metformin, a sulfonylurea and acarbose, repaglinide and metformin, insulin and a sulfonylurea, insulin and metformin, insulin and troglitazone, insulin and lovastatin, etc.

15

#### Lipid modulators

20 In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with an HMGCoA reductase inhibitor such as lovastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin, ivastatin, itavastatin, atorvastatin, rosuvastatin.

25 In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a bile acid absorption inhibitor (see, for example, US 6,245,744, US 6,221,897, US 6,277,831, EP 0683 773, EP 0683 774).

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a polymeric bile acid adsorbent such as, for example, cholestyramine, colessevelam.

30

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a cholesterol resorption inhibitor as described for

example in WO 0250027, or ezetimibe, tiqueside, pamaqueside.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with an LDL receptor inducer (see, for example,  
5 US 6,342,512).

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with bulking agents, preferably insoluble bulking agents (see, for example, carob/Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of  
10 hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)). Caromax is a carob-containing product from Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Main). Combination with Caromax® is possible in one preparation or by separate administration of compounds of the formula I and Caromax®. Caromax® can in this connection also  
15 be administered in the form of food products such as, for example, in bakery products or muesli bars.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a PPARalpha agonist.

20

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a mixed PPAR alpha/gamma agonist such as, for example, AZ 242 (tesaglitazar, (S)-3-(4-[2-(4-methanesulfonyloxyphenyl)ethoxy]-phenyl)-2-ethoxypropionic acid), BMS 298585 (N-[(4-methoxyphenoxy)carbonyl]-N-  
25 [[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]methyl]glycine) or as described in WO 99/62872, WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO96/38428, WO 01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 or WO 00/64876.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a fibrate such as, for example, fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, bezafibrate.

30

*In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with nicotinic acid or niacin.*

*In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a CETP inhibitor, e.g. CP- 529, 414 (torcetrapib).*

*In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with an ACAT inhibitor.*

*In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with an MTP inhibitor such as, for example, implitapide.*

*In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with an antioxidant.*

*In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a lipoprotein lipase inhibitor.*

*In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with an ATP citrate lyase inhibitor.*

*In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a squalene synthetase inhibitor.*

*In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a lipoprotein(a) antagonist.*

#### Antiobesity agents

*In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a lipase inhibitor such as, for example, orlistat.*

In one embodiment, the further active ingredient is fenfluramine or dexfenfluramine.  
In another embodiment, the further active ingredient is sibutramine.

- In a further embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with CART modulators (see "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al., *M.: Hormone and Metabolic Research* (2001), 33(9), 554-558), NPY antagonists, e.g. naphthalene-1-sulfonic acid {4-[(4-aminoquinazolin-2-ylamino)methyl]cyclohexylmethyl}amide; hydrochloride (CGP 71683A)),
- MC4 agonists (e.g. 1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]amide; (WO 01/91752)), orexin antagonists (e.g. 1-(2-methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-ylurea; hydrochloride (SB-334867-A)),
- H3 agonists (3-cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)propan-1-one oxalic acid salt (WO 00/63208)); TNF agonists, CRF antagonists (e.g. [2-methyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl)-9H-1,3,9-triazafuoren-4-yl]dipropylamine (WO 00/66585)), CRF BP antagonists (e.g. urocortin), urocortin agonists,
- $\beta$ 3 agonists (e.g. 1-(4-chloro-3-methanesulfonylmethylphenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)ethylamino]ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (melanocyte-stimulating hormone) agonists, CCK-A agonists (e.g. {2-[4-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-5-(2-cyclohexylethyl)thiazol-2-ylcarbonyl]-5,7-dimethylindol-1-yl}acetic acid trifluoroacetic acid salt (WO 99/15525)), serotonin reuptake inhibitors (e.g. dexfenfluramine), mixed serotoninergic and noradrenergic compounds (e.g. WO 00/71549), 5HT agonists e.g. 1-(3-ethylbenzofuran-7-yl)piperazine oxalic acid salt (WO 01/09111), bombesin agonists, galanin antagonists, growth hormone (e.g. human growth hormone), growth hormone-releasing compounds (6-benzyloxy-1-(2-diisopropylaminoethylcarbonyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tertiary butyl ester (WO 01/85695)), TRH agonists (see, for example, EP 0 462 884), uncoupling protein 2 or 3 modulators, leptin agonists (see, for example,
- 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 agonists (bromocriptine, Doprexin),

lipase/amylase inhibitors (e.g. WO 00/40569), PPAR modulators (e.g. WO 00/78312), RXR modulators or TR- $\beta$  agonists.

In another embodiment, the further active ingredient is a cannabinoid receptor 1 antagonist (such as, for example, rimonabant, SR147778 or those as are described in, for example, EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005/080343, WO2005/075450, WO2005/080357, WO2001/70700, WO2003/026647-48, WO2003/02776, WO2003/040107, WO2003/007887, WO2003/027069, US6,509,367, WO2001/32663, WO2003/086288, WO2003/087037, WO2004/048317, WO2004/058145, WO2003/084930, WO2003/084943, WO2004/058744, WO2004/013120, WO2004/029204, WO2004/035566, WO2004/058249, WO2004/058255, WO2004/058727, WO2004/069838, US2004/0214837, US2004/0214855, US2004/0214856, WO2004/096209, WO2004/096763, WO2004/096794, WO2005/000809, WO2004/099157, US2004/0266845, WO2004/110453, WO2004/108728, WO2004/000817, WO2005/000820, US2005/0009870, WO2005/00974, WO2004/111033-34, WO2004/11038-39, WO2005/016286, WO2005/007111, WO2005/007628, US2005/0054679, WO2005/027837, WO2005/028456, WO2005/063761-62, WO2005/061509, WO2005/077897).

20

In one embodiment of the invention, the further active ingredient is leptin.

In one embodiment, the further active ingredient is dexamphetamine, amphetamine, mazindole or phentermine.

25 In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with medicaments having effects on the coronary circulation and the vascular system, such as, for example, ACE inhibitors (e.g. ramipril), medicaments which act on the angiotensin-renine system, calcium antagonists, beta blockers etc.

30 In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with medicaments having an antiinflammatory effect.

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with medicaments which are employed for cancer therapy and cancer prevention.

It will be appreciated that every suitable combination of the compounds of the invention with one or more of the aforementioned compounds and optionally one or more other pharmacologically active substances is regarded as falling within the protection conferred by the present invention.

The activity of the compounds of the invention of the formula I was tested in the following enzyme assay systems:

#### 1. HSL inhibition assay

##### 1.1. Preparation of the partially purified HSL:

Isolated rat fat cells are obtained from epididymal adipose tissue from untreated male rats (Wistar, 220-250 g) by collagenase treatment in accordance with published methods (e.g. 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). The fat cells from 10 rats are washed three times by flotation with 50 ml of homogenization buffer (25 ml Tris/HCl, pH 7.4, 0.25 M sucrose, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 10 µg/ml leupeptin, 10 µg/ml antipain, 20 µg/ml pepstatin) each time and finally taken up in 10 ml of homogenization buffer. The fat cells are homogenized in a Teflon-in-glass homogenizer (Braun-Melsungen) by 10 strokes at 1500 rpm and 15°C. The homogenate is centrifuged (Sorvall SM24 tubes, 5000 rpm, 10 min, 4°C). The supernatant between the layer of fat at the top and the pellet is removed and the centrifugation is repeated. The supernatant resulting therefrom is centrifuged again (Sorvall SM24 tubes, 20 000 rpm, 45 min, 4°C). The supernatant is removed, and 1 g of heparin-Sepharose (Pharmacia-Biotech, CL-6B, washed 5× with 25 mM Tris/HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl) is added. After incubation at 4°C for 60 min (shaking at intervals of 15 min), the mixture is centrifuged (Sorvall SM24 tubes, 3000 rpm, 10 min, 4°C). The supernatant is adjusted to pH 5.2 by adding glacial

acetic acid and is incubated at 4°C for 30 min. The precipitates are collected by centrifugation (Sorvall SS34, 12 000 rpm, 10 min, 4°C) and suspended in 2.5 ml of 20 mM Tris/HCl, pH 7.0, 1 mM EDTA, 65 mM NaCl, 13% sucrose, 1 mM DTT, 10 µg/ml leupeptin/pepstatin/antipain. The suspension is dialyzed against 25 mM

- 5 Tris/HCl, pH 7.4, 50% glycerol, 1 mM DTT, 10 µg/ml leupeptin, pepstatin, antipain at 4°C overnight and then loaded onto a hydroxiapatite column (0.1 g per 1 ml of suspension, equilibrated with 10 mM potassium phosphate, pH 7.0, 30% glycerol, 1 mM DTT). The column is washed with four volumes of equilibration buffer at a flow rate of 20 to 30 ml/h. The HSL is eluted with one volume of equilibration buffer
- 10 containing 0.5 M potassium phosphate and then dialyzed (see above) and concentrated 5- to 10-fold by ultrafiltration (Amicon Diaflo PM 10 Filter) at 4°C. The partially purified HSL can be stored at -70°C for 4 to 6 weeks.

## 1.2 HSL activity assay:

15

To prepare the substrate, 25-50 µCi of [3H]trioleoylglycerol (in toluene), 6.8 µmol of unlabeled trioleoylglycerol and 0.6 mg of phospholipids

(phosphatidylcholine/phosphatidylinositol 3:1 w/v) are mixed, dried with N<sub>2</sub> and then taken up in 2 ml of 0.1 M KPi (pH 7.0) by ultrasound treatment (Branson 250,

- 20 microtip, setting 1-2, 2 × 1 min with an interval of 1 min). After addition of 1 ml of KPi and renewed ultrasound treatment (4 × 30 sec on ice with intervals of 30 sec), 1 ml of 20% BSA (in KPi) is added (final concentration of trioleoylglycerol 1.7 mM). For the reaction, 100 µl of substrate solution are pipetted into 100 µl of HSL solution (HSL prepared as above, diluted in 20 mM KPi, pH 7.0, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 20 µg/ml pepstatin, 10 µg/ml leupeptin) and incubated at 37°C for
- 25 30 min. Addition of 3.25 ml of methanol/chloroform/heptane (10:9:7) and of 1.05 ml of 0.1 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.1 M boric acid (pH 10.5) is followed by thorough mixing and finally centrifugation (800 × g, 20 min). After phase separation, one equivalent of the upper phase (1 ml) is removed and the radioactivity is determined by liquid scintillation
- 30 measurement.

### 1.3 Evaluation of the HSL-inhibitory effect:

Substances are normally tested in four independent mixtures. The inhibition of the HSL enzymatic activity by a test substance is determined by comparing with an uninhibited control reaction. The  $IC_{50}$  is calculated from an inhibition plot with at least 10 concentrations of the test substance. The GRAPHIT, Elsevier-BIOSOFT software package is used to analyze the data.

## 2. EL inhibition assay:

### 2.1. Preparation of EL

EL is released as secretory protein in high concentration into cell culture medium (conditioned medium) by recombinant cell lines (CHO, HEK293). This is employed as enzyme solution after concentration.

### 2.2. EL activity assay

The phospholipase-specific substrate 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phosphocholine, (manufacturer Molecular Probes) is used to characterize the enzymatic activity of endothelial lipase and the effect of inhibitors. Hydrolysis of the A1 ester linkage of this phospholipid by the enzyme liberates the fluorescent dye Bodipy which can be detected after separation by thin-layer chromatography on an HPTLC plate (silica gel 60, Merck) or directly in the reaction vessel by measuring the fluorescence.

The substrate solution is prepared by taking up 100  $\mu$ g of 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phosphocholine (manufacturer Molecular Probes), 2.4 mg of tripalmitin (Sigma) and 7.9 mg of DOP – choline (1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine) in 393  $\mu$ l of chloroform and then transferring 157  $\mu$ l into a fresh reaction vessel. After evaporation of the solvent, the lipid mixture is dissolved in 4 ml of 200 mM TRIS-HCl, 150 mM sodium chloride, pH = 7.4, by sonication twice. The subsequent enzymic reaction takes

place at 37°C for 60 minutes. For this purpose, 45  $\mu$ l of the substrate solution are incubated with 1  $\mu$ l of inhibitor of appropriate concentration (dissolved in DMSO, pure DMSO solution is used as control) and 5  $\mu$ l of enzyme solution (conditioned medium). Then 3  $\mu$ l of the assay mixture are loaded onto an HPTLC plate (silica gel 60, Merck), and the liberated fluorescent dye is separated for detection with an eluent (diethyl ether:petroleum benzine:acetic acid [78:22:1]). After evaporation of the eluent, the plate is read in a fluorescence scanner. An increased liberation of the fluorescent dye in the uninhibited reaction is to be observed as a measure of the enzymic activity.

### 2.3. Evaluation of the EL-inhibitory effect:

The enzymatic activity is reduced as a function of the inhibitor concentration used, and the inhibitor concentration at which a half-maximum enzymatic activity is observed is called  $IC_{50}$ .

### 2.4. Further EL inhibition assay:

The phospholipase-specific substrate 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phosphocholine, (manufacturer Molecular Probes) is used to characterize the enzymatic activity of endothelial lipase and the effect of inhibitors. Hydrolysis of the A1 ester linkage of this phospholipid by the enzyme liberates the fluorescent dye Bodipy which can be detected after separation by thin-layer chromatography on an HPTLC plate (silica gel 60, Merck) or directly in the reaction vessel by measuring the fluorescence.

The substrate solution is prepared by dissolving 100  $\mu$ g of 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phosphocholine (manufacturer Molecular Probes) in 100  $\mu$ l of DMSO and taking up in 2.4 mg of tripalmitin (Sigma) in 393  $\mu$ l of chloroform which comprises 20 mg/ml DOP-choline (1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine). 39.3  $\mu$ l of this lipid mixture are transferred into a fresh reaction vessel, and the solvent is evaporated off. The lipid

37  
35

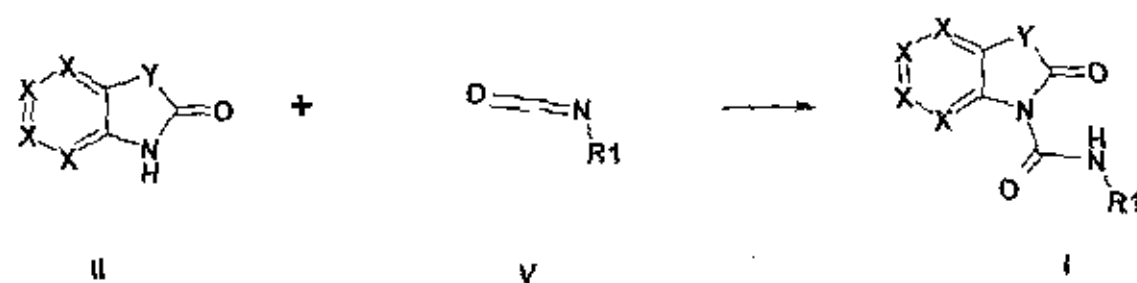
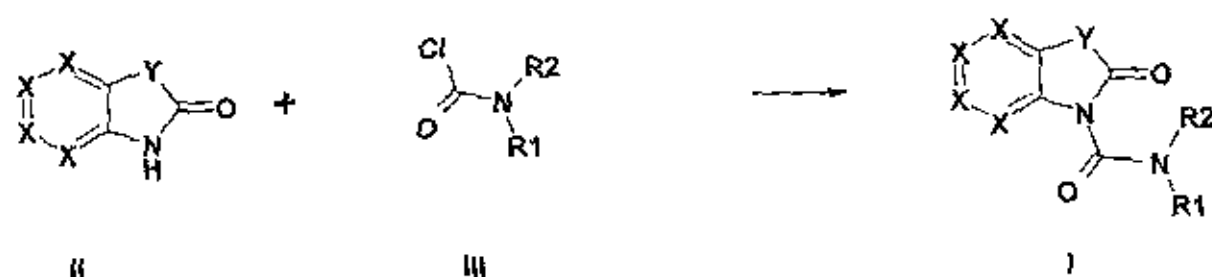
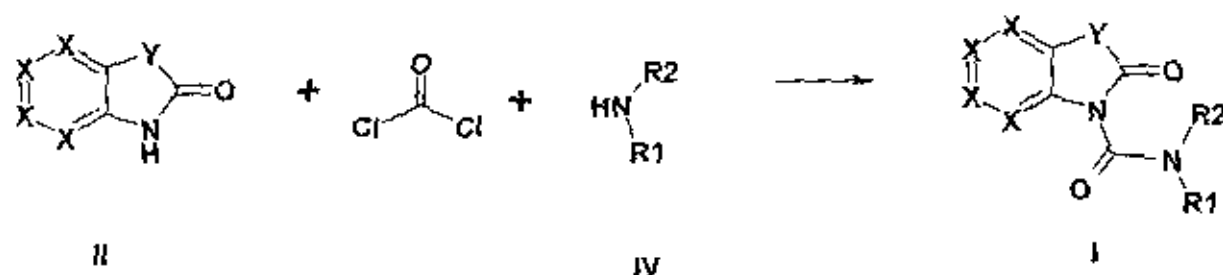
mixture is dissolved in 4 ml of 200 mM TRIS-HCl, 150 mM sodium chloride, pH = 7.4, by sonication twice. The subsequent enzymic reaction takes place at 37°C for 90 minutes. For this purpose, 20  $\mu$ l of the substrate solution are incubated with 2  $\mu$ l of inhibitor of appropriate concentration (dissolved in 10% DMSO, using 10% strength DMSO solution for control) and 2  $\mu$ l of enzyme solution (conditioned medium). The 4  $\mu$ l of the assay mixture are loaded onto an HPTLC plate (silica gel 60, Merck), and the liberated fluorescent dye is separated for detection with an eluent (diethyl ether:petroleum benzene:acetic acid [78:22:1]). After evaporation of the eluent, the plate is read in a fluorescence scanner. An increased liberation of the fluorescent dye in the uninhibited reaction is to be observed as a measure of the enzymic activity.

In this assay, the compounds of the examples showed the following IC<sub>50</sub> values:

| Example | IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M] |
|---------|-----------------------------|
|         | EL                          |
| 1       | 0.05                        |
| 2       | 0.01                        |
| 3       | 0.069                       |
| 4       | 0.39                        |
| 5       | 0.01                        |
| 9       | 0.011                       |
| 11      | 0.354                       |
| 13      | 0.0005                      |
| 14      | 0.18                        |
| 15      | 0.23                        |
| 16      | 0.18                        |
| 17      | 0.061                       |
| 18      | 0.48                        |
| 19      | 0.083                       |
| 20      | 0.09                        |

## Preparation processes

- 5 The compounds of the invention of the general formula I are prepared by methods known per se, e.g. by acylation of substituted or unsubstituted azolopyridin-2-one derivatives II with carbamoyl chlorides III (method A), or in two stages by reacting azolopyridin-2-one derivatives II with phosgene or equivalents such as trichloromethyl chlorocarbonate, ditrichloromethyl carbonate or 4-nitrophenyl chloroformate and further reaction of the resulting azolopyridin-2-onecarboxylic acid derivative with amines IV (method B). For compounds in which R<sub>2</sub> is hydrogen, the azolopyridin-2-one derivatives II can also be reacted with the appropriate isocyanates V R<sub>1</sub>-N=C=O.



Since acids are usually liberated in these reactions, it is advisable to add bases such as pyridine, triethylamine, sodium hydroxide solution or alkali metal carbonates for expedition. The reactions can be carried out in wide temperature ranges. It has usually proved to be advantageous to operate at from 0°C to the boiling point of the solvent used. Examples of solvents employed are methylene chloride, THF, DMF, toluene, ethyl acetate, n-heptane, dioxane, diethyl ether or pyridine. If anhydrous conditions are used, strong bases such as lithium hydride, sodium hydride or potassium tert-butoxide in aprotic solvents such as THF or DMF have also proved suitable.

The azolopyridin-2-one derivatives or corresponding aza-substituted derivatives employed as starting compounds if are commercially available or can be prepared by processes known from the literature (e.g. C. Flouzat, Y. Bresson, A. Mattio, J. Bonnet, G. Guillaumet *J. Med.Chem* 1993, 36, 497-503; F. Mutterer, C.D. Weis, J. Het. Chem. 1976, 13, 1103-1104; K. Bowden, G. Crank, W.J. Ross, *J. Chem. Soc.* 1968, 172-185).

The examples detailed below serve to illustrate the invention without, however, restricting it.

## Examples

### Example 1:

#### 2-Oxo-oxazolo[4,5-b]pyridin-3-(2-methylbenzyl)carboxamide

100 mg (0.735 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were dissolved in 5 ml of THF. Addition of 129.8 mg (0.882 mmol) of 2-methylbenzyl isocyanate was followed by stirring at 70°C for 5 h, addition once again of the same amount of 2-methylbenzyl isocyanate, and stirring 70°C for 5 h. The reaction mixture was concentrated and purified by preparative HPLC (PR18, acetonitrile/water 0.1% TFA). Yield: 55 mg (26%), M+H+: 284.1.

40  
10

## 5 Example 2:

6-Bromo-2-oxo-oxazolo[4,5-b]pyridine-3-(2-methylbenzyl)carboxamide

10 100 mg (0.465 mmol) of 6-bromo-3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in analogy to Example 1 with 102.7 mg (0.698 mmol) of 2-methylbenzyl isocyanate in THF at 70°C. Yield: 13 mg (8%), M+H+: 362.05.

## 15 Example 3

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]pyridine-3-hexylcarboxamide

100 mg (0.74 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in analogy to Example 1 with 102.8 mg (0.809 mmol) of 1-isocyanatohexane in dioxane at 80°C.  
20 Yield: 77 mg (40%), M+H+: 264.12.

## Example 4:

25 2-Oxo-oxazolo[4,5-b]pyridine-3-(3-methylbenzyl)carboxamide

200 mg (1.47 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in analogy to Example 1 with 324.3 mg (2.2 mmol) of 1-isocyanatomethyl-3-methylbenzene in dioxane at 80°C. Yield: 322 mg (77%), M+H+: 284.1.

30

## Example 5:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]pyridine-3-(3,4-dimethylbenzyl)carboxamide

200 mg (1.47 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in analogy to Example 1 with 284 mg (1.76 mmol) of 3,4-dimethylbenzyl isocyanate in dioxane at  
35 80°C. Yield: 110 mg (25%), M+H+: 298.1.

41  
A1

## Example 6:

3-(4-Methylpiperidine-1-carbonyl)-3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one

- 100 mg (0.735 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one, 235 mg (1.45 mmol) of  
5 4-methylpiperidine-1-carbonyl chloride and 101  $\mu$ l (2.18 mmol) of triethylamine were  
stirred in 5 ml of pyridine at room temperature for 3 h. The reaction mixture was  
concentrated, and the residue was dissolved in water and extracted with ethyl  
acetate. The organic phase was concentrated and purified by preparative HPLC  
(PR18, acetonitrile/water 0.1% TFA). Yield: 6 mg (3%), M+H+: 262.12.

## Example 7:

6-Bromo-3-(4-methylpiperidine-1-carbonyl)-3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one

- 100 mg (0.46 mmol) of 6-bromo-3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in  
15 analogy to Example 6 with 150 mg (0.93 mmol) of 4-methylpiperidin-1-carbonyl  
chloride. Yield: 78 mg (50%), M+H+: 340.09.

## Example 8:

- 20 2-Oxo-oxazolo[4,5-b]pyridine-3-phenethylcarboxamide

300 mg (2.2 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in analogy to  
Example 1 with 389 mg (2.6 mmol) of (2-isocyanatoethyl)benzene in dioxane at  
80°C. Yield: 436 mg (70%), M+H+: 284.07.

## Example 9:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]pyridine-3-heptylcarboxamide

- 200 mg (1.47 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in analogy to  
30 Example 1 with 207 mg (1.47 mmol) of 1-isocyanatoheptane in dioxane at 80°C.  
Yield: 416 mg (10%), M+H+: 278.15.

## Example 10:

## 2-Oxo-oxazolo[4,5-b]pyridine-3-benzylcarboxamide

5 100 mg (0.735 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in analogy to Example 1 with 117 mg (0.88 mmol) of isocyanatomethylbenzene in dioxane at 80°C. Yield: 30 mg (15%), M+H+: 270.11.

## Example 11:

## 2-Oxo-oxazolo[4,5-b]pyridine-3-butylcarboxamide

10 300 mg (2.2 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in analogy to Example 1 with 262 mg (2.6 mmol) of 1-isocyanatobutane in dioxane at 80°C. Yield:  
15 91 mg (18%), M+H+: 236.15.

## Example 12:

## 6-Bromo-2-oxo-oxazolo[4,5-b]pyridine-3-benzylcarboxamide

20 100 mg (0.46 mmol) of 6-bromo-3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in analogy to Example 1 with 74.3 mg (0.56 mmol) of isocyanatomethylbenzene in dioxane at 80°C. Yield: 10 mg (6%), M+H+: 348.10.

## Example 13:

## 2-Oxo-oxazolo[4,5-b]pyridin-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)carboxamide

25 100 mg (0.735 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in analogy to Example 1 with 127 mg (0.735 mmol) of 1-isocyanato-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene  
30 in dioxane at 80°C. Yield: 29 mg (13%), M+H+: 310.10.

## Example 14:

## 2-Oxo-oxazolo[4,5-b]pyridine-3-(R)-indan-1-yl)carboxamide

35 100 mg (0.735 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in analogy to Example 1 with 140 mg (0.88 mmol) of (R)-1-isocyanatoindane in dioxane at 60°C. Yield: 22 mg (10%), M+H+: 296.14.

43  
43

## Example 15:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]pyridine-3-(S)-indan-1-yl)carboxamide

5 100 mg (0.735 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in analogy to Example 1 with 140 mg (0.88 mmol) of (S)-1-isocyanatoindane in dioxane at 60°C. Yield: 8 mg (40%), M+H+: 296.14.

## Example 16:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]pyridin-3-dodecylcarboxamide

10 100 mg (0.735 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in analogy to Example 1 with 155.3 mg (0.735 mmol) of 1-isocyanatododecane in dioxane at 80°C. Yield: 33 mg (13%), M+H+: 348.25.

## Example 17:

5-Methyl-2-oxo-oxazolo[4,5-b]pyridine-3-(2-methylbenzyl)carboxamide

15 150 mg (1 mmol) of 5-methyl-3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in analogy to Example 1 with 176 mg (1.2 mmol) of 1-isocyanatomethyl-2-methylbenzene and 100 µl of pyridine in toluene at 115°C. Yield: 3 mg (1%), M+H+: 298.13.

## Example 18:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]pyridine-3-cyclohexylmethylcarboxamide

25 100 mg (0.735 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in analogy to Example 1 with 102 mg (0.735 mmol) of isocyanatomethylcyclohexane in dioxane at 80°C. Yield: 43 mg (21%), M+H+: 276.13.

## Example 19:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]pyridine-3-octylcarboxamide

30

44  
44

200 mg (1.47 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in analogy to Example 1 with 273.7 mg (1.76 mmol) of 1-isocyanatooctane in dioxane at 80°C.  
Yield: 40 mg (9%), M+H+: 292.10.

5 Example 20:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]pyridine-3-nonylcarboxamide

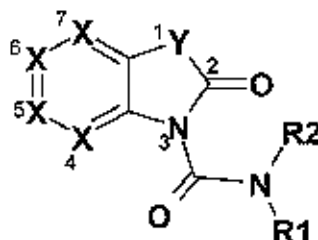
200 mg (1.47 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one were reacted in analogy to Example 1 with 298.4 mg (1.76 mmol) of 1-isocyanatononane in dioxane at 80°C.

10 Yield: 40 mg (9%), M+H+: 306.20.

## Claims

1. A compound of the formula I

5



(1)

10 wherein the meanings are:

X identically or differently =C(-R)- or =N-, where at least one and at most two =C(-R)- is replaced by =N-;

15 Y -O- or -S-

R identically or differently hydrogen, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyloxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylene, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylmercapto, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, di-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylcarbonyl, COOR<sub>3</sub>, trifluoromethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylsulfinyl, aminosulfonyl, pentafluorosulfanyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-heteroaryl, CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, O-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylene-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylene-CO-OH, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylene-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> or unsubstituted or mono- or poly-F-substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyloxy;

R1 is (C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylene-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylene-(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-heteroaryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylene-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)-bicycle, where aryl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted one or

more times by halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyloxy, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylmercapto, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, di-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-alkylamino, mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylaminocarbonyl, di-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylcarbonyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylsulfonyl, aminosulfonyl;

R<sub>2</sub> is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl; or

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> form together with the nitrogen atom bearing them a monocyclic, saturated or partially unsaturated 4- to 7-membered ring system or a bicyclic saturated or partially unsaturated 8- to 14-membered ring system, of which individual members of the ring systems may be replaced by one to three atoms or atomic groups from the series -CHR<sub>4</sub>-, -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>-, -(C=R<sub>4</sub>)-, -NR<sub>6</sub>-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, with the proviso that two units from the series -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- may not be adjacent;

R<sub>3</sub> is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, benzyl;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> identically or differently (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, halogen, trifluoromethyl, COOR<sub>3</sub>, cyclopropyl, cyclopropylene;

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> identically or differently hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, -(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-heteroaryl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylene-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylene-(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-heteroaryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylene-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)-bicycle;

the tautomeric forms of the compounds and the physiologically tolerated salts thereof.

2. A compound of the formula I as claimed in claim 1, wherein

47  
9X

X is identically or differently =C(-R)- or =N-, where one =C(-R)- is replaced by =N-;

Y is -O-, -S-;

5

R is identically or differently hydrogen, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, hydroxy, trifluoromethyl, mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylaminocarbonyl, di-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylaminocarbonyl, COOR<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylsulfonyl, aminosulfonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-heteroaryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylcarbonyl, O-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylene-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylene-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> or unsubstituted or mono- or poly-F-substituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyloxy;

10

R<sub>1</sub> is (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkylene-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkylene-(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-heteroaryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkylene-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)-bicycle, where aryl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted one or more times by halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyloxy, hydroxy, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, trifluoromethyl;

15

20 R<sub>2</sub> is hydrogen; or

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> together with the nitrogen atom bearing them are a monocyclic, saturated 5- to 6-membered ring system or a bicyclic saturated or partially unsaturated 9- to 10 membered ring system, of which individual members of the ring systems may be replaced by one to three atoms or atomic groups from the series -CHR<sub>4</sub>-, -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>-, -(C=R<sub>4</sub>)-, -NR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, with the proviso that two units from the series -O-, -S- may not be adjacent;

25

30 R<sub>3</sub> is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, benzyl;

R4, R5 are identically or differently (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, halogen, trifluoromethyl, COOR<sub>3</sub>, cyclopropyl, cyclopropylene;

R6, R7 are identically or differently hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylene-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl.

3. A compound of the formula I as claimed in claims 1 or 2, wherein

X in position 5, 6 and 7 is identically or differently =C(-R)-, in position 4 is =N-.

4. A compound of the formula I as claimed in claims 1, 2 or 3, wherein

X where appropriate in position 4 or 7 is =C(-R)- with R = hydrogen, in position 5 or 6 is =C(-R)- with R not hydrogen.

5. A compound of the formula I as claimed in claims 1 to 4, in which

Y is -O-, -S-;

R1 is (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-alkyl, benzyl, (C<sub>1</sub>)-alkylene-(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-heteroaryl, (C<sub>1</sub>)-alkylene-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)-bicycle, where benzyl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted by halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyloxy or trifluoromethyl;

R2 is hydrogen; or

R1 and R2 together with the nitrogen atom bearing them are a monocyclic, saturated 5- to 6-membered ring system, of which individual members of the ring systems may be replaced by one to two atoms or atomic groups from the series -CHR<sub>4</sub>-, -NR<sub>6</sub> in which R<sub>4</sub> is as defined above, and R<sub>6</sub> is (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl or cyclopropyl.

49  
49

6. A compound of the formula I as claimed in claims 1 to 5, wherein

Y is -O-;

R is identically or differently hydrogen, halogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl;

R<sub>1</sub> is (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-alkyl, benzyl, -CH<sub>2</sub>-alkylene-(C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-heteroaryl, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)-bicycle, where benzyl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted by halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyloxy or trifluoromethyl;

R<sub>2</sub> is hydrogen.

7. A compound of the formula I as claimed in claims 1 to 6, wherein

Y is -O-;

R is identically or differently hydrogen, halogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl;

R<sub>1</sub> is (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-alkyl, benzyl, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)-cyclohexyl, indanyl, tetrahydronaphthyl, where benzyl, cyclohexyl, indanyl or tetrahydronaphthyl may be substituted by (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl;

R<sub>2</sub> is hydrogen.

8. A medicament comprising one or more compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7.

9. The use of the compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7 for producing a medicament for the treatment and/or prevention of disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders.

10. The use of the compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7 for producing a medicament for the treatment and/or prevention of disorders in which insulin resistance is involved.

5

11. The use of the compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7 for producing a medicament for the treatment and/or prevention of diabetes mellitus and the sequelae associated therewith.

10 12. The use of the compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7 for producing a medicament for the treatment and/or prevention of dyslipidemias and the sequelae thereof.

15 13. The use of the compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7 for producing a medicament for the treatment and/or prevention of conditions associated with the metabolic syndrome.

20 14. The use of the compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7 for producing a medicament for the treatment and/or prevention of conditions associated with reduced HDL level.

15. The use of the compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7 for producing a medicament for the treatment and/or prevention of atherosclerotic disorders.

25 16. The use of the compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7 in combination with at least one further active ingredient for producing a medicament for the treatment and/or prevention of disorders in which insulin resistance is involved.

30

17. A process for producing a medicament comprising one or more of the compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7, which comprises mixing the

latter with a pharmaceutically suitable carrier and converting this mixture into a form suitable for administration.

18. A process for preparing compounds of the general formula I as claimed

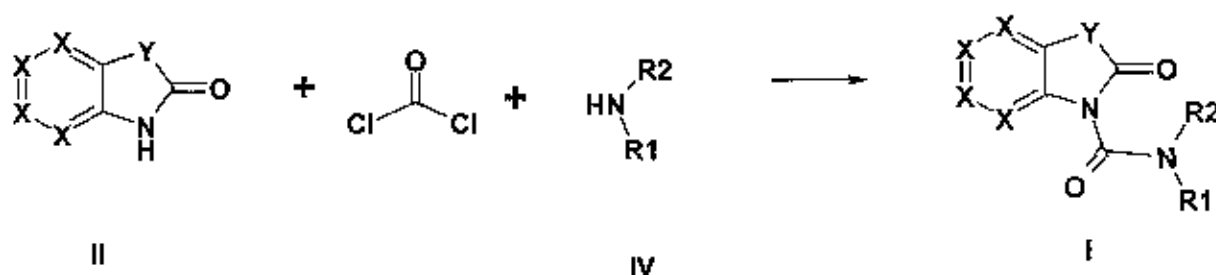
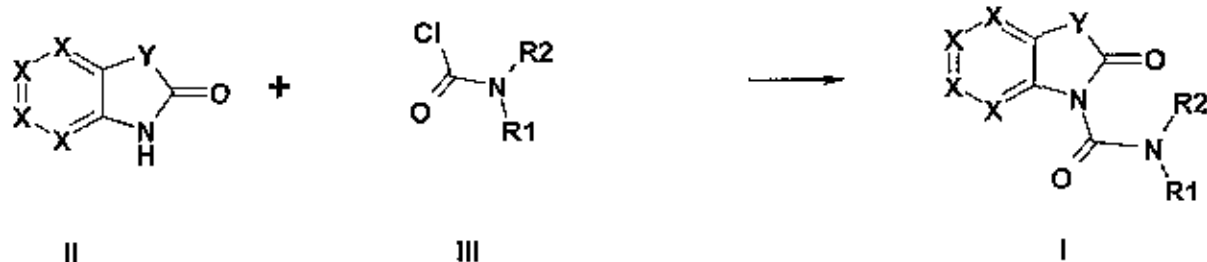
5 in claims 1 to 7, which comprises azolopyridin-2-one derivatives of the formula II

a) being acylated with carbamoyl chlorides of the formula III;

or

b) in two stages being reacted first with phosgene or equivalents such as  
10 trichloromethyl chlorocarbonate, ditrichloromethyl carbonate or  
4-nitrophenyl chloroformate and in a second step with amines of the  
formula IV,

in which the substituents have the meanings indicated above.



19. A process for preparing compounds of the general formula I with R2

20 hydrogen as claimed in claims 1 to 7, which comprises reacting azolopyridin-2-one  
derivatives of the formula II with isocyanates of the formula V: O=C=N-R1.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2006/005095

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D498/04 A61K31/424 A61P3/00

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

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                       | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2004/094393 A (LILLY CO ELI [US]; EACHO PATRICK IRVING [US]; FOXWORTHY-MASON PATRICIA) 4 November 2004 (2004-11-04) cited in the application claim 2                                  | 1-19                  |
| A         | WO 2004/094394 A (LILLY CO ELI [US]; EACHO PATRICK IRVING [US]; FOXWORTHY-MASON PATRICIA) 4 November 2004 (2004-11-04) cited in the application claim 2                                  | 1-19                  |
| P, A      | WO 2005/073199 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]; ZOLLER GERHARD [DE]; PETRY STEFAN [DE]; MUEL) 11 August 2005 (2005-08-11) cited in the application page 8, line 26 - page 9, line 3; claim 1 | 1-19                  |

☐ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

18 October 2006

Date of making of the international search report

07/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, Joan

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/005095

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2004094393 A                           | 04-11-2004          | EP 1613608 A1              | 11-01-2006          |
| WO 2004094394 A                           | 04-11-2004          | EP 1615900 A1              | 18-01-2006          |
| WO 2005073199 A                           | 11-08-2005          | AR 047520 A1               | 25-01-2006          |
|                                           |                     | AU 2005209366 A1           | 11-08-2005          |
|                                           |                     | CA 2554524 A1              | 11-08-2005          |
|                                           |                     | DE 102004005172 A1         | 18-08-2005          |
|                                           |                     | US 2005197348 A1           | 08-09-2005          |

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Amtszeichen

PCT/EP2006/005095

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 INV. C07D498/04 A61K31/424 A61P3/00

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

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                                                                                                        | Bez. Anspruch Nr. |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| A          | WO 2004/094393 A (LILLY CO ELI [US]; EACHO PATRICK IRVING [US]; FOXWORTHY-MASON PATRICIA) 4. November 2004 (2004-11-04)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Anspruch 2                                         | 1-19              |
| A          | WO 2004/094394 A (LILLY CO ELI [US]; EACHO PATRICK IRVING [US]; FOXWORTHY-MASON PATRICIA) 4. November 2004 (2004-11-04)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Anspruch 2                                         | 1-19              |
| P, A       | WO 2005/073199 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]; ZOLLER GERHARD [DE]; PETRY STEFAN [DE]; MUEL) 11. August 2005 (2005-08-11)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Seite 8, Zeile 26 - Seite 9, Zeile 3;<br>Anspruch 1 | 1-19              |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

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

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

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

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Oktober 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

07/11/2006

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nt,  
 Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Bakboord, Joan

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu selben Patentfamilie gehören

Internationales Abdruckzeichen

PCT/EP2006/005095

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentedokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 2004094393 A                                     | 04-11-2004                    | EP 1613608 A1                     | 11-01-2006                    |
| WO 2004094394 A                                     | 04-11-2004                    | EP 1615900 A1                     | 18-01-2006                    |
| WO 2005073199 A                                     | 11-08-2005                    | AR 047520 A1                      | 25-01-2006                    |
|                                                     |                               | AU 2005209366 A1                  | 11-08-2005                    |
|                                                     |                               | CA 2554524 A1                     | 11-08-2005                    |
|                                                     |                               | DE 102004005172 A1                | 18-08-2005                    |
|                                                     |                               | US 2005197348 A1                  | 08-09-2005                    |

## DERIVADOS DE AZOLOPIRIDIN-2-ONA COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS

5 La presente invención se refiere a derivados de azolopiridin-2-ona de la fórmula general I, a sus sales farmacéuticamente útiles y a su uso como principios activos.

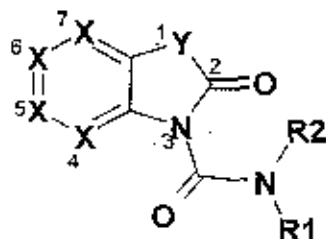
Compuestos de similar estructura son conocidos por el documento EP 1275653. Sin embargo, estos se utilizan como fungicidas.

10 Los compuestos que tienen un efecto inhibitor sobre la lipasa sensible a las hormonas están descritos en la técnica anterior por ejemplo en los documentos WO2004/035550, WO2005/073199 o WO03/051842.

Los compuestos con un efecto inhibitor sobre la lipasa endotelial están descritos en la técnica anterior por ejemplo en los documentos WO2004/094394, WO2004/094393.

15 Es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos que tienen un efecto inhibitor sobre la lipasa sensible a las hormonas o sobre la lipasa endotelial.

La invención se refiere a derivados de azolopiridin-2-ona de la fórmula general I



(I)

en la que:

- 20 X de forma idéntica o diferente, es =C(-R)- o =N-, donde al menos uno y como máximo dos =C(-R)- están reemplazados por =N-;
- 25 Y es -O- o -S-;
- R de forma idéntica o diferente, es hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-mercapto, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, di-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, COOR<sub>3</sub>, trifluorometilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfinilo, aminosulfonilo, pentafluorosulfonilo, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, O-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, O-CO-alqui-
- 30

- len (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-CO-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OH, O-CO-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> o alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;
- 5 R1 es alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), biciclo (C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>), donde los arilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo pueden estar sustituidos una o más veces con
- 10 halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-mercapto, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, di-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-amino, mono-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, di-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-aminocarbonilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, aminosulfonilo;
- R2 es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o
- R1 y R2 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema de anillos monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 7 miembros o un sistema de anillos bicíclico saturado o parcialmente insaturado, de 8 a 14
- 15 miembros, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillos pueden estar reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR<sub>4</sub>-, -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>-, -(C=R<sub>4</sub>)-, -NR<sub>6</sub>-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, con la condición de que dos unidades de la serie -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- no pueden ser adyacentes;
- 20 R3 es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bencilo;
- R4, R5 de forma idéntica o diferente, son alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, trifluorometilo, COOR<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclopropileno;
- R6, R7 de forma idéntica o diferente, son hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), biciclo (C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>);
- 25 y a las formas tautómeras de los compuestos y las sales fisiológicamente toleradas de los mismos.

- Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en los que
- 30 R1 es alquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>16</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), biciclo (C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>), donde los arilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo pueden estar sustituidos una o más veces con
- 35 halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-mercapto, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, di-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-amino, mono-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, di-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-aminocarbonilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, alquil

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, aminosulfonilo;

Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula I son aquellos en los que

- 5 X de forma idéntica o diferente, es =C(-R)- o =N-, donde un =C(-R)- está reemplazado por =N-;
- Y es -O-, -S-;
- R de forma idéntica o diferente, es hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxí, trifluorometilo, mono-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, di-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, COOR<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, aminosulfonilo, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>),  
10 heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, O-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, O-CO-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-CO-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> o alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;
- R<sub>1</sub> es alquilo (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-heteroarilo  
15 (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), biciclo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), donde los arilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo pueden estar sustituidos una o más veces con halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxí, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, trifluorometilo;
- R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o
- 20 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son un sistema de anillos monocíclico, saturado, de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico saturado o parcialmente insaturado, de 9 a 10 miembros, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillos pueden estar reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR<sub>4</sub>-, -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>-, -(C=R<sub>4</sub>)-, -NR<sub>6</sub>-, -
- 25 O-, -S-, con la condición de que dos unidades de la serie -O-, -S- no pueden ser adyacentes;
- R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bencilo;
- R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> de forma idéntica o diferente, son alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, trifluorometilo, COOR<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclopropileno;
- 30 R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> de forma idéntica o diferente, son hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), biciclo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>);

Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula I son también  
35 aquellos en los que

- X de forma idéntica o diferente, es  $=C(-R)-$  o  $=N-$ , donde al menos un  $=C(-R)-$  está reemplazado por  $=N-$ ;
- Y es  $-O-$  o  $-S-$ ;
- R de forma idéntica o diferente, es hidrógeno, halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxilo, trifluorometilo, mono-alquil ( $C_1-C_6$ )-aminocarbonilo, di-alquil ( $C_2-C_6$ )-aminocarbonilo,  $COOR_3$ , alquil ( $C_1-C_6$ )-sulfonilo, aminosulfonilo, arilo ( $C_6-C_{10}$ ), heteroarilo ( $C_5-C_{12}$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )-carbonilo,  $CO-NR_6R_7$ ,  $O-CO-NR_6R_7$ ,  $O-CO$ -alquilen ( $C_1-C_6$ )- $CO-O$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $O-CO$ -alquilen( $C_1-C_6$ )- $CO-NR_6R_7$  o alquiloxi ( $C_1-C_6$ ) no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;
- 10 R1 es alquilo ( $C_6-C_{12}$ ), alquilen ( $C_1-C_2$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ), alquilen ( $C_1-C_2$ )-heteroarilo ( $C_5-C_{12}$ ), alquilen ( $C_1-C_2$ )-cicloalquilo ( $C_4-C_{12}$ ), biciclo ( $C_8-C_{14}$ ), donde los arilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo pueden estar sustituidos una o más veces con halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquiloxi ( $C_1-C_3$ ), hidroxilo, amino, alquil ( $C_1-C_6$ )-amino, trifluorometilo;
- 15 R2 es hidrógeno; o
- R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son un sistema de anillos monocíclico, saturado, de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico saturado o parcialmente insaturado, de 9 a 10 miembros, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillos pueden estar reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie  $-CHR_4-$ ,  $-CR_4R_5-$ ,  $-(C=R_4)-$ ,  $-NR_6-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ , con la condición de que dos unidades de la serie  $-O-$ ,  $-S-$  no pueden ser adyacentes;
- 20 R3 es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), bencilo;
- R4, R5 de forma idéntica o diferente, son alquilo ( $C_1-C_6$ ), halógeno, trifluorometilo,  $COOR_3$ , ciclopropilo, ciclopropileno;
- 25 R6, R7 de forma idéntica o diferente, son hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), alquilen ( $C_1-C_4$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ).
- En una realización adicional particularmente preferida de los compuestos de la fórmula I,
- 30 R6, R7 de forma idéntica o diferente, son hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ).
- Los compuestos preferidos de la fórmula I son también aquellos, en los cuales
- X en las posiciones 5, 6 y 7, de forma idéntica o diferente, es  $=C(-R)-$ , en la posición 4 es  $=N-$ .
- 35 Los compuestos preferidos adicionales de la fórmula I son aquellos, en los cuales

X cuando sea apropiado, en las posiciones 4 o 7 es =C(-R)- con R = hidrógeno, en las posiciones 5 o 6 es =C(-R)- con R distinto de hidrógeno.

Los compuestos muy particularmente preferidos de la fórmula I son aquellos, en los cuales

5 Y es -O-, -S-;

R1 es alquilo ( $C_6-C_{12}$ ), bencilo, alquilen ( $C_1-C_3$ )-heteroarilo ( $C_5-C_{12}$ ), alquilen ( $C_1-C_3$ )-cicloalquilo ( $C_4-C_{12}$ ), biciclo ( $C_8-C_{14}$ ), donde los bencilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo pueden estar sustituidos con halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquiloxi ( $C_1-C_3$ ) o trifluorometilo;

10 R2 es hidrógeno; o

R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillos monocíclico, saturado, de 5 a 6 miembros, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillos pueden estar reemplazados por uno a dos átomos o grupos atómicos de la serie -CHR<sub>4</sub>-, -NR<sub>6</sub>-, en la cual R<sub>4</sub> es como se ha definido antes, y R<sub>6</sub> es alquilo ( $C_1-C_6$ ) o ciclopropilo.

15

En una realización de los compuestos de la fórmula I,

X de forma idéntica o diferente, es =C(-R)- o =N-, donde un =C(-R)- está reemplazado por =N-;

En una realización de los compuestos de la fórmula I,

20 Y es -O-.

En otra realización de los compuestos de la fórmula I,

Y es -S-.

En una realización particular de los compuestos de la fórmula I,

R2 es hidrógeno.

25 Los compuestos adicionales muy particularmente preferidos de la fórmula I son aquellos en los que

Y es -O-;

R de forma idéntica o diferente, es hidrógeno, halógeno, hidroxí o alquilo ( $C_1-C_6$ );

30 R1 es alquilo ( $C_7-C_{12}$ ), bencilo, alquilen ( $C_1-C_3$ )-heteroarilo ( $C_5-C_{12}$ ), alquilen ( $C_1-C_3$ )-cicloalquilo ( $C_4-C_{12}$ ), biciclo ( $C_8-C_{14}$ ), donde los bencilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo pueden estar sustituidos con halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_3$ ) o trifluorometilo;

R2 es hidrógeno.

35 Los compuestos adicionales muy particularmente preferidos de la fórmula I son también aquellos en los que

Y es -O-;

R de forma idéntica o diferente, es hidrógeno, halógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ );

R1 es alquilo ( $C_6-C_{12}$ ), bencilo,  $-CH_2$ -heteroarilo ( $C_5-C_{12}$ ),  $-CH_2$ -cicloalquilo ( $C_4-C_{12}$ ), biciclo ( $C_6-C_{14}$ ), donde los bencilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo pueden estar sustituidos con halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_3$ ) o trifluorometilo;

5 R2 es hidrógeno.

Los compuestos adicionales muy particularmente preferidos de la fórmula I son también aquellos en los que

Y es -O-;

R de forma idéntica o diferente, es hidrógeno, halógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ );

10 R1 es alquilo ( $C_6-C_{12}$ ), bencilo,  $-CH_2$ -ciclohexilo ( $C_4-C_{12}$ ), indanilo, tetrahidronaftilo, donde los bencilo, ciclohexilo, indanilo o tetrahidronaftilo pueden estar sustituidos con alquilo ( $C_1-C_6$ );

R2 es hidrógeno.

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

Los radicales alquilo y alquileo en los sustituyentes R, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 pueden ser o de cadena lineal o de cadena ramificada. Halógeno es fluoro, cloro, bromo o yodo, en particular fluoro o cloro. Los radicales alquilo y alquileo pueden estar sustituidos una o más veces con grupos adecuados

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

Los radicales arilo pueden estar sustituidos una o más veces con grupos adecuados.

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

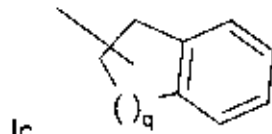
"Anillos heteroarilo" o "radicales heteroarilo" adecuados, son por ejemplo, ben-  
cimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo,  
30 lo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, quinolínilo, furilo, furazaniilo, imi-  
dazolilo, 1H-indazolilo, indolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-  
oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirrolilo, tiazoli-  
lo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiofenilo.

Los radicales heteroarilo preferidos son tiofenilo, pirazolilo y piridilo. Los anillos  
35 heteroarilo o radicales heteroarilo pueden estar sustituidos una o más veces con grupos adecuados.

Un radical cicloalquilo es un sistema de anillos que comprende uno o más anillos y que está en forma saturada o parcialmente insaturada (con uno o dos dobles enlaces) y que está compuesto exclusivamente de átomos de carbono.

Los radicales cicloalquilo pueden estar sustituidos una o más veces con grupos adecuados.

Biciclo significa sistemas de anillos bicíclicos que están en forma saturada o parcialmente insaturada y que, aparte de carbono, pueden comprender también uno o más heteroátomos tales como, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Esta definición incluye también los sistemas de anillos que comprenden un núcleo de benceno condensado. Se pueden mencionar como ejemplos los radicales tetrahidronaftilo, alfa- o beta-tetralon-, indanil- o indan-1-on-ilo. Los radicales bicíclicos preferidos son los de la fórmula Ic



Ic, con  $q = 1$  o  $2$ . Los radicales bicíclicos pueden estar sustituidos una o más veces con grupos adecuados.

Debido a que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos iniciales o básicos, las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención adecuadas son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y 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 tartárico. Las sales de carácter básico farmacéuticamente aceptables, adecuadas, 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 ejemplo, el trifluoroacetato, pertenecen igualmente al marco de esta invención como productos intermedios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para ser empleadas en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones *in vitro*.

La expresión "derivado fisiológicamente funcional", utilizada en esta memoria, se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de la 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 )  
5 un compuesto de la fórmula I o un metabolito activo del mismo.

Los derivados fisiológicamente funcionales incluyen también los 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* hasta un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser o no activos  
10 por sí mismos.

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

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

## 20 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 de los adipocitos que es inhibida por la insulina y que es la responsable de la desintegración de grasas en las células grasas y, de este modo, de  
25 la transferencia de los constituyentes grasos al torrente sanguíneo. Por tanto, la inhibición de esta enzima es equivalente a un efecto similar a insulina de los compuestos de la invención, llevando eventualmente a una reducción de los ácidos grasos libres en la sangre y de la glucosa en sangre. Por tanto, se pueden emplear  
30 para trastornos metabólicos, tales como, por ejemplo, para la diabetes mellitus no dependiente de insulina, para el síndrome diabético y para los daños pancreáticos directos.

Los compuestos de la invención de la fórmula general I, especialmente aquellos en los que R2 es hidrógeno, pueden tener adicionalmente un efecto inhibidor  
35 sobre la lipasa endotelial (EL). El sustrato preferido para la EL es HDL, que tiene actividad antiaterosclerótica. Una reducción en el nivel de HDL lleva a la progresión de

- la aterosclerosis y sus secuelas, tales como las cardiopatías coronarias y además favorece el desarrollo del síndrome metabólico y de su secuela, la diabetes. La inhibición de EL debe llevar por tanto a la prevención de los trastornos ateroscleróticos y a reducir indirectamente la probabilidad de que las personas con aumento del riesgo de diabetes lleguen a padecer la enfermedad.

Además, se ha encontrado que el efecto inhibitor de los compuestos de la invención de la fórmula general I es selectivo en relación con otras lipasas.

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

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

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

Son aspectos particulares relacionados con ésta:

- hiperglucemia,
  - mejora de la resistencia a la insulina,
  - mejora de la tolerancia a la glucosa
  - protección de las células  $\beta$  pancreáticas
  - prevención de trastornos macro- y microvasculares
4. Dislipidemias y sus secuelas tales como, por ejemplo, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, trastornos cerebrovasculares etc., especialmente (pero sin limitarse a ellos) los que se caracterizan por uno o más de los siguientes factores:
    - altas concentraciones plasmáticas de triglicéridos, altas concentraciones plasmáticas postprandiales de triglicéridos
    - baja concentración de colesterol HDL
    - bajas concentraciones de lipoproteínas apoA
    - altas concentraciones de colesterol LDL
    - partículas de colesterol LDL de baja densidad
    - altas concentraciones de lipoproteínas apoB
  5. Otros trastornos diferentes que se pueden asociar con el síndrome metabólico, tales como:
    - obesidad (exceso de peso), incluyendo la obesidad central

- trombosis, etapas hipercoagulables y protrombóticas (arterial y venosa)
  - hipertensión arterial
  - insuficiencia cardíaca, tal como por ejemplo (pero sin limitarse a estas), después de infarto de miocardio, cardiopatía hipertensiva o cardiomiopatía
- 5    6. Otros trastornos o afecciones en los que pueden estar implicadas por ejemplo, las reacciones inflamatorias o la diferenciación celular, son:
- aterosclerosis, tal como, por ejemplo (pero sin limitarse a estas), esclerosis coronaria incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, ictus
  - reestenosis o reoclusión vascular
- 10    - enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, tales como por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
- pancreatitis
  - otros trastornos inflamatorios
  - retinopatía
- 15    - tumores de células adiposas
- carcinomas de células adiposas tales como, por ejemplo, liposarcoma
  - tumores sólidos y neoplasmas tales como, por ejemplo (pero sin limitarse a ellos), carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, del tracto biliar y del páncreas, tumores endocrinos, carcinomas de pulmón, de riñón y del tracto urinario, del tracto genital, carcinomas de próstata etc.
- 20    - trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos y linfomas
- angiogénesis
  - trastornos neurodegenerativos
  - enfermedad de Alzheimer
- 25    - esclerosis múltiple
- enfermedad de Parkinson
  - dermatosis eritemato-escamosas, tales como, por ejemplo, psoriasis
  - acné vulgar
  - otros trastornos de la piel y afecciones dermatológicas que son modulados por el PPAR
- 30    - eccemas y neurodermatitis
- dermatitis tales como, por ejemplo, dermatitis seborreica o fotodermatitis
  - queratitis y queratosis tales como, por ejemplo, queratosis seborreica, queratosis senil, queratosis actínica, queratosis foto-inducida o queratosis folicular
- 35    - queloides y profilaxis queloide
- verrugas, incluyendo condilomas o condilomas acuminata

69  
68

- infecciones por papiloma viral humano (HPV), tales como, por ejemplo, papilomas venéreos, verrugas virales tales como, por ejemplo, molluscum contagiosum, leucoplaquia
- dermatosis papular, tal como por ejemplo, liquen plano
- 5 - cáncer de piel tal como, por ejemplo, carcinoma de células basales, melanomas o linfomas cutáneos de células T
- tumores epidérmicos benignos localizados tales como, por ejemplo, queratodermia, nevo epidérmico
- sabañones
- 10 - hipertensión arterial
- síndrome X
- síndrome del ovario poliquístico (SOP)
- asma
- artrosis
- 15 - lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
- vasculitis
- síndrome de desgaste (caquexia)
- gota
- 20 - síndrome de isquemia/reperfusión
- síndrome de dificultad respiratoria agudo (ARDS)

### Formulaciones

- 25 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 que se pretende, del modo de administración y del estado clínico del paciente. La dosis diaria generalmente varía de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg a 50 mg) al día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo
- 30 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 perfusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones adecuadas para perfusión para estos fines, pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis únicas pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10
- 35 g del ingrediente activo. Así, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las 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 las afecciones mencionadas antes, los compuestos de la fórmula I se pueden usar como el propio compuesto, pero preferiblemente están en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable, en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la composición, y no sea 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 del 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 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 la fórmula I usado en cada caso. Las formulaciones recubiertas y las formulaciones recubiertas de liberación lenta también están dentro del marco de la invención. Se prefieren las formulaciones resistentes a los ácidos y al jugo gástrico. Los recubrimientos 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.

Las 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 la fórmula I; en forma de polvos o gránulos; como una 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 principio 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.

Así, 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 de compresión, se pueden producir 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 agentes tensioactivos/dispersantes, en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeo del compuesto, que está en forma de polvo y se humedece con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

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

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

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

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

También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso transdérmico pueden estar en forma de parches sencillos, los cuales son adecuados para estrecho contacto durante largo tiempo con la epidermis del paciente. Los parches de este tipo contienen 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 %, preferiblemente de aproximadamente 3 % a 15 %. Una posibilidad particular es que el ingrediente activo sea liberado por electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986).

Los compuestos de la fórmula I con R2 igual a hidrógeno se distinguen por los efectos favorables sobre los trastornos del metabolismo de los lípidos. Ellos influyen de forma beneficiosa sobre la relación HDL a LDL y en particular aumentan el nivel de HDL y son adecuados para la prevención y tratamiento de dislipidemias y síndrome metabólico y sus diversas secuelas tales como aterosclerosis, cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, obesidad y diabetes.

Los compuestos de la fórmula I con R1 y R2 que forman un sistema de anillos, se distinguen por los efectos favorables sobre los trastornos metabólicos. Influyen de forma beneficiosa en el metabolismo de los lípidos y del azúcar, en particular reducen el nivel de triglicéridos y son adecuados para la prevención y tratamiento de la diabetes de tipo II y de la arteriosclerosis y sus diversas secuelas.

#### Combinaciones con otros medicamentos

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

1. medicamentos que reducen 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

21

particular para una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación del ingrediente activo puede tener lugar por administración separada de los ingredientes activos al paciente, o en forma de productos de combinación, en los que hay una pluralidad de ingredientes activos en una preparación farmacéutica.

5 Ejemplos que se pueden mencionar son:

#### Antidiabéticos

10 Se describen antidiabéticos adecuados, por ejemplo, en la Rote Liste 2001, capítulo 12, o en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2003. Los antidiabéticos incluyen todas las insulinas y derivados de insulina, tales como, por ejemplo, Lantus® (véase [www.lantus.com](http://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 también, por ejemplo, los descritos en el documento WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S.

15 Los ingredientes activos hipoglucémicos, 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 glucagón, 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 las enzimas hepáticas que están implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, moduladores de la absorción de glucosa, tales como, por ejemplo, los inhibidores de la glucosidasa, compuestos que alteran el metabolismo de los lípidos y llevan a un cambio en la composición de los lípidos en la sangre, compuestos que reducen la ingesta de alimentos o la absorción de alimentos.

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

30 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con sustancias que influyen en la producción de glucosa hepática, tales como 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).

35 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).

72  
72

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación 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 la 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 DPPIV como 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]pirrolidin-2-(S)-carbonitrilo), TS021 ( monobencenosulfonato de (2S, 4S)-4-fluoro-1-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]-acetil]pirrolidin-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 en combinación con un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, tal como por ejemplo, miglitol o acarbosa.

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

#### Moduladores de lípidos

- En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la HMGCoA-reductasa, tal como 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).

73  
73

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

- 5 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la absorción 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 la fórmula I se administran en combinación con un inductor del receptor de LDL (véase, por ejemplo, documento US 6.342.512).

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

- 20 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación 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 como se describe en los documentos 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.

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

- 35 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 adminis-

tran en combinación con un inhibidor de ACAT.

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

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

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

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

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un antagonista de las lipoproteínas.

## 15 Agentes antiobesidad

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

20 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 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 NPY, por ejemplo, {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida del ácido naftalen-1-sulfónico; hidrocloreuro (CGP 71683A)), agonistas de MC4 (por ejemplo, [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-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 oxálico de 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona (documento WO 00/63208)); agonistas TNF, antagonistas CRF (por ejemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585)), antagonistas CRF BP (por ejemplo, urocortina), agonistas de urocortina,  $\beta$ 3 agonistas (por ejemplo, 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilami-

25

30

35

- nojetanol; hidrocloreuro (documento WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos - siglas en inglés), agonistas de CCK-A (p. ej. sal del ácido trifluoroacético de ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (documento WO 99/15525)), inhibidores de la recaptación de serotonina (p. ej. dexfenfluramina), mezcla de compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos (p. ej. documento WO 00/71549), agonistas de 5HT, p. ej. sal del ácido oxálico de 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (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
- 5 captación de serotonina (p. ej. dexfenfluramina), mezcla de compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos (p. ej. documento WO 00/71549), agonistas de 5HT, p. ej. sal del ácido oxálico de 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (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
- 10 to (éster butílico terciario del ácido (6-bencitoxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (documento WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo, EP 0 462 884), moduladores de las proteínas de desacoplamiento 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 DA
- 15 (bromocriptina, Doprexin), inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo, WO 00/40569), moduladores de PPAR (por ejemplo, WO 00/78312), RXR moduladores o agonistas TR-β.

- En otra realización, el ingrediente activo adicional es un antagonista de receptor 1 de cannabinoides (tales como, por ejemplo, rimonabant, SR147778 o los que están descritos, por ejemplo, en los documentos EP 0656384, WO 00/15609, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005/080343, WO2005/075450, WO2005/080357, WO2001/70700, WO2003/026647-48, WO2003/02776, WO2003/040107, WO2003/007887, WO2003/027069, US6.509.367, WO2001/32663,
- 20 WO2003/086288, WO2003/087037, WO2004/048317, WO2004/058145, WO2003/084930, WO2003/084943, WO2004/058744, WO2004/013120, WO2004/029204, WO2004/035566, WO2004/058249, WO2004/058255, WO2004/058727, WO2004/069838, US2004/0214837, US2004/0214855, US2004/0214856, WO2004/096209, WO2004/096763, WO2004/096794,
- 25 WO2005/000809, WO2004/099157, US2004/0266845, WO2004/110453, WO2004/108728, WO2004/000817, WO2005/000820, US2005/0009870, WO2005/00974, WO2004/111033-34, WO2004/11038-39, WO2005/016286, WO2005/007111, WO2005/007628, US2005/0054679, WO2005/027837, WO2005/028456, WO2005/063761-62, WO2005/061509, WO2005/077897).
- 30

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

En una realización, el ingrediente activo adicional es dexanfetamina, anfetami-

76  
76

na, mazindol o fentermina.

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

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

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con medicamentos que se usan en la terapia del cáncer y en la 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, con una o más de otras sustancias farmacológicamente activas.

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

#### 1. Ensayo de inhibición de HSL

##### 1.1. Preparación de la HSL parcialmente purificada:

Se obtienen células grasas aisladas de rata a partir de tejido adiposo del epidídimo de ratas machos no tratadas (Wistar, 220-250 g) mediante tratamiento con colagenasa de acuerdo con métodos publicados (p. ej. 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). Las células grasas de 10 ratas se lavan tres veces por 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 µg/ml de leupeptina, 10 µg/ml de antipaína, 20 µg/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. Se centrifuga el homogenato (tubos Sorvall SM24, 5000 rpm, 10 min, 4°C). Se separa el subnadante entre la capa de grasa de la parte superior y el sedimento y se repite la centrifugación. El subnadante resultante se centrifuga de nuevo (tubos Sorvall SM24, 20 000 rpm, 45 min, 4 °C). Se separa el subnadante y se añade 1 g de heparina-Sefarosa (Pharmacia-Biotech, CL-6B, lavado 5x 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), se centrifuga la mezcla (tubos Sorvall SM24, 3000 rpm, 10 min, 4 °C). Se ajusta el sobrenadante a pH 5,2 añadiendo ácido acético glacial y se incuba a 4 °C durante 30 min. Se recogen los precipitados por 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 µg/ml de leupeptina/pepstatina/antipaina. Se dializa la suspensión frente a Tris/HCl 25 mM, pH 7,4, glicerol al 50 %, DTT 1 mM, 10 µg/ml de leupeptina, pepstatina, antipaina a 4 °C durante una noche y después se carga sobre una columna de hidroxiapatito (0,1 g por 1 ml de suspensión, equilibrada con fosfato de potasio 10 mM, pH 7,0, glicerol al 30 %, DTT 1 mM). Se lava la columna con cuatro volúmenes de tampón de equilibrio a un caudal de 20 a 30 ml/h. La HSL se eluye con un volumen de tampón de equilibrio que contiene fosfato de potasio 0,5 M y después se dializa (véase antes) y se concentra de 5 a 10 veces mediante ultrafiltración (filtro Amicon Diaflo PM 10) a 4 °C. La HSL parcialmente purificada se puede conservar 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 [3H]trioleoilglicerol (en tolueno), 6,8 µmol de trioleoilglicerol sin marcar y 0,6 mg de fosfolípidos (fosfatidilcolina/fosfatidilinositol 3:1 p/v), se secan con N<sub>2</sub> y después se recogen en 2 ml de KPi 0,1 M (pH 7,0) por tratamiento con ultrasonidos (Branson 250, micropunta, fijado a 1-2, 2 × 1 min con un intervalo de 1 min). Después de la adición de 1 ml de KPi y del tratamiento renovado con ultrasonidos (4 × 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, se pipetea 100 µl de solución de sustrato 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 µg/ml de pepstatina, 10 µg/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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,1M, ácido bórico 0,1 M (pH 10,5) es seguida por un mezclado a fondo y, finalmente, centrifugación (800 × g, 20 min). Después de la separación de las fases, se separa un equivalente de la fase superior (1 ml) y se determina la radiactividad midiendo por centelleo líquido.

### 1.3 Evaluación del efecto inhibitor 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  $IC_{50}$  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 la EL:

### 2.1. Preparación de la EL

La EL se libera en forma de una proteína secretora en concentración elevada en el medio de cultivo celular (medio acondicionado) mediante líneas de células recombinantes (CHO, HEK293). Esta se emplea en forma de una solución enzimática después de concentración.

### 2.2. Ensayo de actividad de la EL

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

La solución de sustrato se prepara recogiendo 100  $\mu$ g de 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-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  $\mu$ l de cloroformo y transfiriendo luego 157  $\mu$ l a un recipiente de reacción nuevo. 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, sonicando dos veces. La subsiguiente reacción enzimática tiene lugar a 37 °C durante 60 minutos. Para este fin, se incuban 45  $\mu$ l de la solución de sustrato con 1  $\mu$ l de inhibidor de concentración apropiada (disuelto en DMSO, se utiliza solución de DMSO puro como control) y 5  $\mu$ l de solución enzimática (medio acondicionado). Después se cargan 3  $\mu$ l 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 (éter dietílico:bencina de petróleo:ácido acético [78:22:1]). Después de la evaporación del eluyente, se lee la placa en un escáner de fluorescencia. Un aumento

79  
62

de la liberación del colorante fluorescente en la reacción no inhibida se debe observar como una medida de la actividad enzimática.

### 2.3. Evaluación del efecto inhibidor de EL:

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

### 2.4. Ensayo adicional de inhibición de EL :

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

- La solución del sustrato se prepara disolviendo 100  $\mu$ g de 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-3-undecanoil)-sn-glicero-3-fosfo-colina (fabricante Molecular Probes) en 100  $\mu$ l de DMSO y recogiendo en 2,4 mg de tripalmitina  
20           (Sigma) en 393  $\mu$ l de cloroformo que comprende 20 mg/ml de DOP-colina (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina). Se transfieren 39,3  $\mu$ l de esta mezcla lipídica a un nuevo recipiente de reacción, y se separa el disolvente por evaporación. La mezcla lipídica se disuelve en 4 ml de TRIS-HCl 200 mM, cloruro de sodio 150 mM, pH = 7.4, sonicando dos veces. La subsiguiente reacción enzimática tiene lugar a 37 °C durante  
25           90 minutos. Para este fin, se incuban 20  $\mu$ l de la solución del sustrato con 2  $\mu$ l de inhibidor de concentración apropiada (disuelto en DMSO al 10 %, utilizando solución de DMSO a concentración del 10 % para control) y 2  $\mu$ l de solución enzimática (medio acondicionado). Los 4  $\mu$ l de la mezcla de ensayo se cargan sobre una placa de HPTLC (gel de sílice 60, Merck), y el colorante fluorescente liberado se separa para  
30           detección con un eluyente (éter dietílico:bencina de petróleo:ácido acético [78:22:1]). Después de la evaporación del eluyente, se lee la placa en un escáner de fluorescencia. Un aumento de la liberación del colorante fluorescente en la reacción no inhibida se debe observar como una medida de la actividad enzimática.

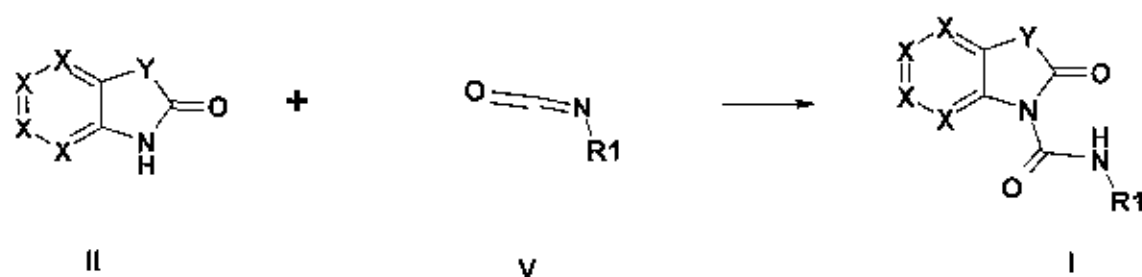
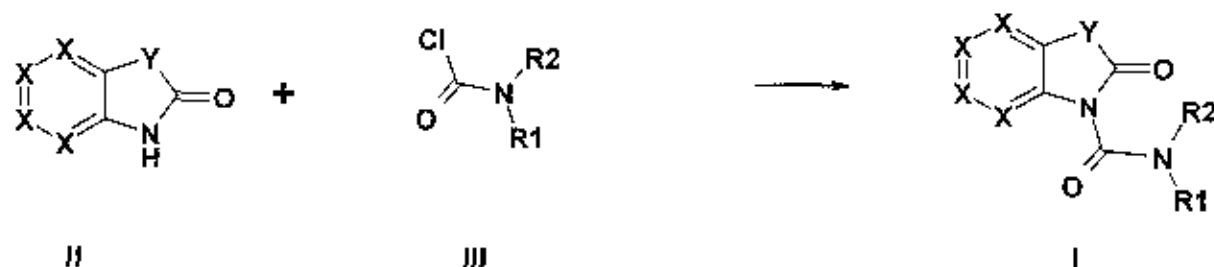
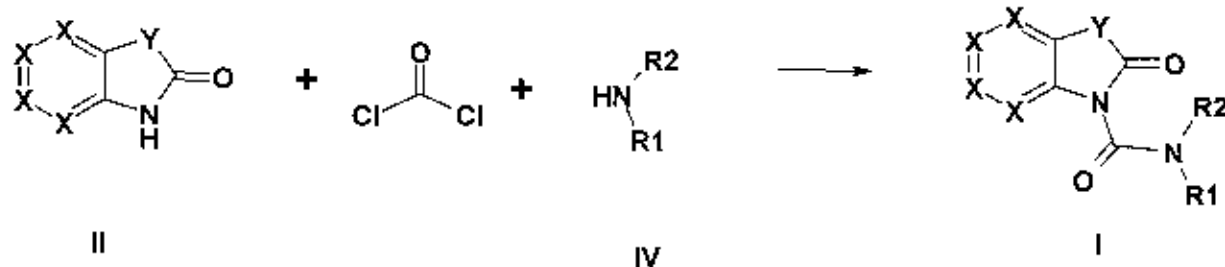
- En este ensayo, los compuestos de los ejemplos mostraron los siguientes  
35           valores de  $IC_{50}$ :

80  
80

| Ejemplo | Cl <sub>50</sub> [μM] de EL |
|---------|-----------------------------|
| 1       | 0,05                        |
| 2       | 0,01                        |
| 3       | 0,069                       |
| 4       | 0,39                        |
| 5       | 0,01                        |
| 9       | 0,011                       |
| 11      | 0,354                       |
| 13      | 0,0005                      |
| 14      | 0,18                        |
| 15      | 0,23                        |
| 16      | 0,18                        |
| 17      | 0,061                       |
| 18      | 0,48                        |
| 19      | 0,083                       |
| 20      | 0,09                        |

### Procedimientos de preparación

- Los compuestos de la invención de la fórmula general I se preparan por métodos conocidos *per se*, por ejemplo, por acilación de los derivados de azolopiridin-2-ona II sustituidos o no sustituidos con cloruros de carbamilo III (*método A*), o en dos etapas haciendo reaccionar los derivados de azolopiridin-2-ona II con fosgeno o equivalentes tales como clorocarbonato de triclorometilo, carbonato de ditriclorometilo o cloroformiato de 4-nitrofenilo y posterior reacción del derivado de ácido azolopiridin-2-ona-carboxílico resultante con las aminas IV (*método B*). Para los compuestos en los que R<sub>2</sub> es hidrógeno, los derivados de azolopiridin-2-ona II se pueden hacer reaccionar también con los apropiados isocianatos V R<sub>1</sub>-N=C=O.



Dado que en estas reacciones habitualmente se liberan ácidos, es aconsejable añadir bases tales como piridina, trietilamina, solución de hidróxido de sodio o carbonatos de metales alcalinos para mayor rapidez. Las reacciones se pueden llevar a cabo en amplios intervalos de temperaturas. Habitualmente, se ha demostrado que es ventajoso operar desde 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, éter dietílico o piridina. Si se utilizan condiciones anhidras, se ha comprobado también que son adecuadas las bases fuertes, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio en disolventes apróticos, tales como THF o DMF.

Los derivados de azolopiridin-2-ona o los correspondientes derivados aza-sustituídos empleados como compuestos de partida II están comercialmente disponibles o se pueden preparar por procedimientos conocidos por la bibliografía (por ejemplo, C. Flouzat, Y. Bresson, A. Mattio, J. Bonnet, G. Guillaumet J. Med.Chem 1993, 36, 497-503; F. Mutterer, C.D. Weis, J. Het. Chem. 1976, 13, 1103-1104; K. Bowden, G. Crank, W.J. Ross, J. Chem. Soc. 1968, 172-185).

82  
82

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

#### Ejemplos

5

##### Ejemplo 1:

##### **2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-(2-metilbencil)carboxamida**

Se disolvieron 100 mg (0,735 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona en 5 ml de THF. A continuación se añadieron 129,8 mg (0,882 mmol) de isocianato de 2-metilbencilo seguidos con agitación a 70 °C durante 5 h, se añadió de nuevo la misma cantidad de isocianato de 2-metilbencilo, y se agitó a 70 °C durante 5 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por HPLC preparativa (PR18, acetonitrilo/TFA al 0,1 % en agua ). Rendimiento: 55 mg (26 %), M+H+: 284,1.

15

##### Ejemplo 2:

##### **6-Bromo-2-oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-(2-metilbencil)carboxamida**

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,465 mmol) de 6-bromo-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 1 con 102,7 mg (0,698 mmol) de isocianato de 2-metilbencilo en THF a 70 °C. Rendimiento: 13 mg (8 %), M+H+: 362,05.

20

##### Ejemplo 3

##### **2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-hexilcarboxamida**

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,74 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 1 con 102,8 mg (0,809 mmol) de 1-isocianatohexano en dioxano a 80 °C. Rendimiento: 77 mg (40 %), M+H+: 264,12.

25

##### Ejemplo 4 :

##### **2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-(3-metilbencil)carboxamida**

Se hicieron reaccionar 200 mg (1,47 mmol) of 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 1 con 324,3 mg (2,2 mmol) de 1-isocianatometil-3-metiben- ceno en dioxano a 80 °C. Rendimiento: 322 mg (77 %), M+H+: 284,1.

30

##### Ejemplo 5 :

##### **2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-(3,4-dimetilbencil)carboxamida**

83  
95

Se hicieron reaccionar 200 mg (1,47 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 1 con 284 mg (1,76 mmol) de isocianato de 3,4-dimetilbencilo en dioxano a 80 °C. Rendimiento: 110 mg (25 %), M+H+: 298,1.

5 Ejemplo 6:

**3-(4-Metilpiperidin-1-carbonil)-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona**

Se agitaron 100 mg (0,735 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona, 235 mg (1,45 mmol) de cloruro de 4-metilpiperidin-1-carbonilo y 101 µl (2,18 mmol) de trietilamina en 5 ml de piridina a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción, y se disolvió el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó por HPLC preparativa (PR18, acetonitrilo/TFA al 0,1 % en agua). Rendimiento: 6 mg (3 %), M+H+: 262,12.

Ejemplo 7:

15 **6-Bromo-3-(4-metilpiperidin-1-carbonil)-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona**

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,46 mmol) de 6-bromo-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 6 con 150 mg (0,93 mmol) de cloruro de 4-metilpiperidin-1-carbonilo. Rendimiento: 78 mg (50 %), M+H+: 340,09.

20 Ejemplo 8 :

**2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-fenetilcarboxamida**

Se hicieron reaccionar 300 mg (2,2 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 1 con 389 mg (2,6 mmol) de (2-isocianatoetil)benceno en dioxano a 80 °C. Rendimiento: 436 mg (70 %), M+H+: 284,07.

25

Ejemplo 9:

**2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-heptilcarboxamida**

Se hicieron reaccionar 200 mg (1,47 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 1 con 207 mg (1,47 mmol) de 1-isocianatoheptano en dioxano a 80 °C. Rendimiento: 416 mg (10 %), M+H+: 278,15.

30

Ejemplo 10:

**2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-bencilcarboxamida**

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,735 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 1 con 117 mg (0,88 mmol) de isocianatometilbenceno en dioxano a 80 °C. Rendimiento: 30 mg (15 %), M+H+: 270,11.

35

Ejemplo 11 :

**2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-butilcarboxamida**

Se hicieron reaccionar 300 mg (2,2 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 1 con 262 mg (2,6 mmol) de 1-isocianatobutano en dioxano a 80 °C. Rendimiento: 91 mg (18 %), M+H+: 236,15.

Ejemplo 12:

**6-Bromo-2-oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-bencilcarboxamida**

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,46 mmol) de 6-bromo-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 1 con 74,3 mg (0,56 mmol) de isocianatometilbenceno en dioxano a 80 °C. Rendimiento: 10 mg (6 %), M+H+: 348,10.

Ejemplo 13:

**2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carboxamida**

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,735 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 1 con 127 mg (0,735 mmol) de 1-isocianato-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en dioxano a 80 °C. Rendimiento: 29 mg (13 %), M+H+: 310,10.

Ejemplo 14 :

**2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-(R)-indan-1-il)carboxamida**

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,735 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 1 con 140 mg (0,88 mmol) de (R)-1-isocianatoindano en dioxano a 60 °C. Rendimiento: 22 mg (10 %), M+H+: 296,14.

Ejemplo 15 :

**2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-(S)-indan-1-il)carboxamida**

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,735 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 1 con 140 mg (0,88 mmol) de (S)-1-isocianatoindano en dioxano a 60°C. Rendimiento: 8 mg (40 %), M+H+: 296,14.

Ejemplo 16:

**2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-dodecilcarboxamida**

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,735 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 1 con 155,3 mg (0,735 mmol) de 1-isocianatododecano en dioxano a 80 °C. Rendimiento: 33 mg (13 %), M+H+: 348,25.

88  
95

Ejemplo 17 :

**5-Metil-2-oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-(2-metilobencil)carboxamida**

Se hicieron reaccionar 150 mg (1 mmol) de 5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 1 con 176 mg (1,2 mmol) de 1-isocianatometil-2-metilbenceno y 100 µl de piridina en tolueno a 115 °C. Rendimiento: 3 mg (1 %), M+H+: 298,13.

Ejemplo 18 :

**2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-ciclohexilmetilcarboxamida**

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,735 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 1 con 102 mg (0,735 mmol) de isocianatometilciclohexano en dioxano a 80 °C. Rendimiento: 43 mg (21 %), M+H+: 276,13.

Ejemplo 19 :

**2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-octilcarboxamida**

Se hicieron reaccionar 200 mg (1,47 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 1 con 273,7 mg (1,76 mmol) de 1-isocianatooctano en dioxano a 80 °C. Rendimiento: 40 mg (9 %), M+H+: 292,10.

Ejemplo 20 :

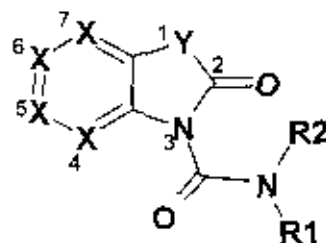
**2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-nonilcarboxamida**

Se hicieron reaccionar 200 mg (1,47 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona de forma análoga al ejemplo 1 con 298,4 mg (1,76 mmol) de 1-isocianatononano en dioxano a 80 °C. Rendimiento: 40 mg (9 %), M+H+: 306,20.

25

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



(I)

en la que:

- X de forma idéntica o diferente, es =C(-R)- o =N-, donde al menos uno y como  
 10 máximo dos =C(-R)- están reemplazados por =N-;
- Y es -O- o -S-;
- R de forma idéntica o diferente, es hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiloxi  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-mercapto, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 amino, di-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, COOR<sub>3</sub>, trifluorometilo,  
 15 alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfinilo, aminosulfonilo, pentafluorosulfa-  
 nilo, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, O-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, O-CO-alquil-  
 en (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-CO-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OH, O-CO-alquilen  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> o alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;
- R<sub>1</sub> es alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo  
 20 (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), biciclo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>), donde los arilo,  
heteroarilo, cicloalquilo o biciclo pueden estar sustituidos una o más veces con  
 halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-mercapto,  
 amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, di-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-amino, mono-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-ami-  
 nocarbonilo, di-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-aminocarbonilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, alquil  
 25 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo,  
 aminosulfonilo;
- R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o
- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema de  
 anillos monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 7 miembros o  
 30 un sistema de anillos biciclico saturado o parcialmente insaturado, de 8 a 14  
 miembros, cuyos miembros individuales del sistema de anillos pueden estar  
 reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR<sub>4</sub>-,

-CR4R5-, -(C=R4)-, -NR6-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, con la condición de que dos unidades de la serie -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- no pueden ser adyacentes;

R3 es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bencilo;

5 R4, R5 de forma idéntica o diferente, son alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, trifluorometilo, COOR3, ciclopropilo, ciclopropileno;

R6, R7 de forma idéntica o diferente, son hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), biciclo (C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>);

10

y 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:

15 X de forma idéntica o diferente, es =C(-R)- o =N-, donde un =C(-R)- está reemplazado por =N-;

Y es -O-, -S-;

20 R de forma idéntica o diferente, es hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxil, trifluorometilo, mono-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, di-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-aminocarbonilo, COOR3, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, aminosulfonilo, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, CO-NR6R7, O-CO-NR6R7, O-CO-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CO-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-CO-alquilen(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CO-NR6R7 o alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;

25 R1 es alquilo (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>), biciclo (C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>), donde los arilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo pueden estar sustituidos una o más veces con halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxil, amino, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, trifluorometilo;

R2 es hidrógeno; o

30 R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son un sistema de anillos monocíclico, saturado, de 5 a 6 miembros o un sistema de anillos bicíclico saturado o parcialmente insaturado, de 9 a 10 miembros, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillos pueden estar reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR4-, -CR4R5-, -(C=R4)-, -NR6-,  
35 -O-, -S-, con la condición de que dos unidades de la serie -O-, -S- no pueden ser adyacentes;

88  
88

- R3 es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), bencilo;
- R4, R5 de forma idéntica o diferente, son alquilo ( $C_1-C_6$ ), halógeno, trifluorometilo, COOR3, ciclopropilo, ciclopropileno;
- R6, R7 de forma idéntica o diferente, son hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ),
- 5 cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ), alquilen ( $C_1-C_4$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ).
3. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que:
- X en las posiciones 5, 6 y 7, de forma idéntica o diferente, es  $=C(-R)-$ , en la posición 4 es  $=N-$ .
- 10 4. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en la que:
- X cuando sea apropiado, en las posiciones 4 o 7 es  $=C(-R)-$  con R = hidrógeno, en las posiciones 5 o 6 es  $=C(-R)-$  con R distinto de hidrógeno.
- 15 5. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 4, en la que:
- Y es -O-, -S-;
- R1 es alquilo ( $C_5-C_{12}$ ), bencilo, alquilen ( $C_1-C_3$ )-heteroarilo ( $C_5-C_{12}$ ), alquilen ( $C_1-C_3$ )-cicloalquilo ( $C_4-C_{12}$ ), biciclo ( $C_8-C_{14}$ ), donde los bencilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo pueden estar sustituidos con halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ),
- 20 alquiloxi ( $C_1-C_3$ ) o trifluorometilo;
- R2 es hidrógeno; o
- R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillos monocíclico, saturado, de 5 a 6 miembros, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillos pueden estar reemplazados por uno a dos átomos o
- 25 grupos atómicos de la serie -CHR4-, -NR6-, en la cual R4 es como se ha definido antes, y R6 es alquilo ( $C_1-C_6$ ) o ciclopropilo.
6. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 5, en la que:
- Y es -O-;
- 30 R de forma idéntica o diferente, es hidrógeno, halógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ );
- R1 es alquilo ( $C_5-C_{12}$ ), bencilo, -CH<sub>2</sub>-heteroarilo ( $C_5-C_{12}$ ), -CH<sub>2</sub>-cicloalquilo ( $C_4-C_{12}$ ), biciclo ( $C_8-C_{14}$ ), donde los bencilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo pueden estar sustituidos con halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquiloxi ( $C_1-C_3$ ) o trifluorometilo;
- R2 es hidrógeno.
- 35 7. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 6, en la que:

89  
89

Y es -O-;

R de forma idéntica o diferente, es hidrógeno, halógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ );

R1 es alquilo ( $C_6-C_{12}$ ), bencilo,  $-CH_2$ -ciclohexilo ( $C_4-C_{12}$ ), indanilo, tetrahidronaftilo, donde los bencilo, ciclohexilo, indanilo o tetrahidronaftilo pueden estar sustituidos con alquilo ( $C_1-C_6$ );

5

R2 es hidrógeno.

8. Un medicamento que comprende uno o más compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7.

10

9. El uso de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7, para producir un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y trastornos de utilización de la glucosa.

15

10. El uso de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7, para producir un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.

20

11. El uso de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7, para producir un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la diabetes mellitus y las secuelas asociadas con la misma.

25

12. El uso de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7, para producir un medicamento para el tratamiento y/o prevención de dislipidemias y sus secuelas.

30

13. El uso de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7, para producir un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos asociados con el síndrome metabólico.

14. El uso de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7, para producir un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos asociados con la reducción del nivel de HDL.

15. El uso de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7, para producir un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos ateroscleróticos.

5            16. El uso de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7, en combinación con al menos un ingrediente activo adicional para producir un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.

10           17. Un procedimiento para producir un medicamento que comprende uno o más de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7, que comprende mezclar estos últimos con un vehículo farmacéuticamente adecuado y convertir esta mezcla en una forma adecuada para la administración.

15           18. Un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 7, que comprende derivados de azolopiridin-2-ona de la fórmula II

a) que se acilan con cloruros de carbamilo de la fórmula III;

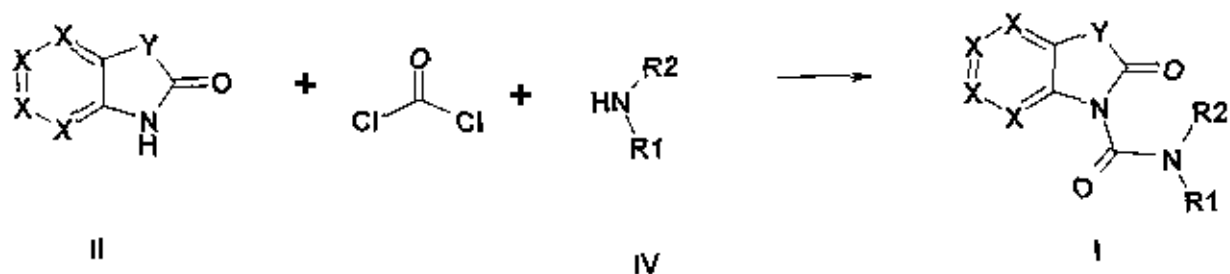
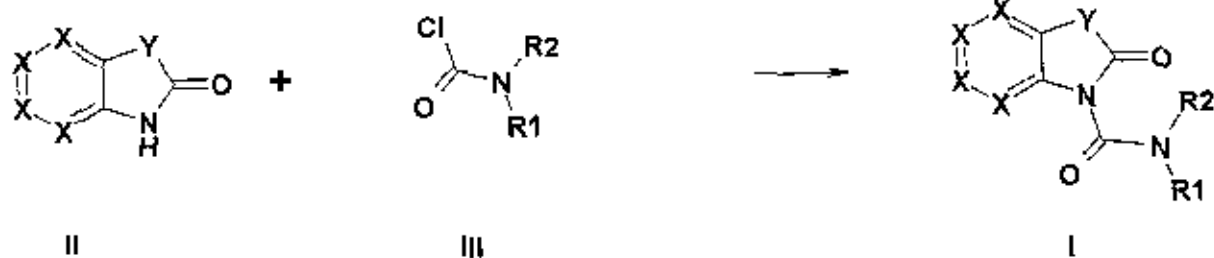
o

20           b) que se hacen reaccionar en dos etapas, en primer lugar con fosgeno o equivalentes tales como clorocarbonato de triclorometilo, carbonato de ditriclorometilo o cloroformiato de 4-nitrofenilo y en una segunda etapa con las aminas de la fórmula IV,

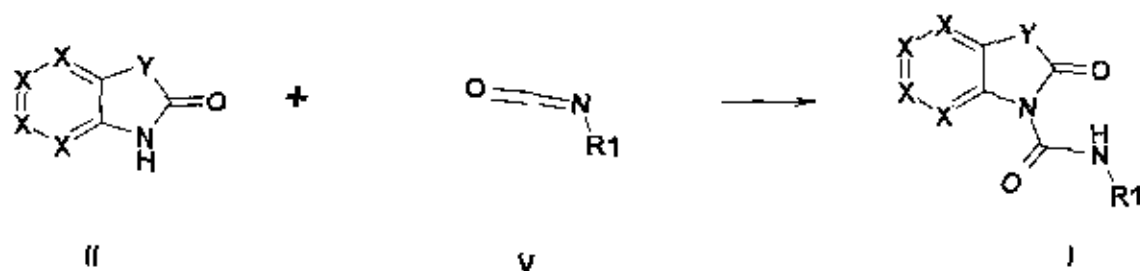
en las que los sustituyentes tienen los significados indicados antes.

25

30

91  
a1

- 5      19. Un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula general I con  $\text{R}_2$  igual a hidrógeno según las reivindicaciones 1 a 7, que comprende hacer reaccionar los derivados de azolopiridín-2-ona de la fórmula II con los isocianatos de la fórmula V:  $\text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{R}_1$ .



95  
93



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

**SUPERINTENDENCIA** PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(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 026

09/06/2005

DE

762.9

(85) Fecha inicio fase nacional: 22 de julio de 2007

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 14/12/2006

Fecha de presentación de la solicitud: 27/05/2006

N° publicación: WO 2006/131231 A1

N° de solicitud PCT/EP2006/005095

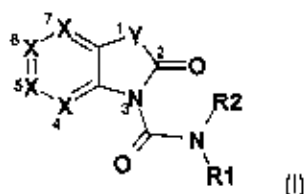
(54) Título: **DERIVADOS DE AZOLOPIRIDIN-2-ONA COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS**

94  
91

|                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  <b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA                                                                             |  | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br><b>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</b><br><b>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT</b>                                                                         |  |
| (21) N° de solicitud: <b>07-128703</b><br>(22) Fecha de solicitud: <b>06-12-2007</b><br>(30) Prioridad    (31) N° Prioridad    (32) Fecha    (33) País<br>10 2005 026    09/06/2005    DE<br>762.9            |  | (51) int. Cl.: <b>A61P 3/00 ; A61K 31/424</b><br>(71) Solicitante(s) <b>SANOFI-AVENTIS</b><br>(72) Inventor(es) <b>GERHARD ZOLLER; STEFAN PETRY; GÜNTER MÜLLER; HUBERT HEUER; NORBERT TENNAGELS</b><br>(74) Apoderado: <b>DR. LUIS PATIÑO LEYVA</b> |  |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional:<br>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT<br>Fecha de presentación de la solicitud: <b>27/05/2006</b><br>N° de solicitud <b>PCT/EP2006/005085</b> |  | (87) Publicación internacional<br>Fecha: <b>14/12/2006</b><br>N° publicación: <b>WO 2006/131231 A1</b>                                                                                                                                              |  |
| (54) Título: <b>DERIVADOS DE AZOLOPIRIDIN-2-ONA COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS</b>                                                                                                                |  |                                                                                                                                                                                                                                                     |  |

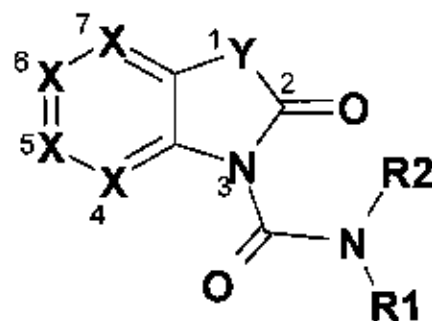
Reivindicación(es):

Un compuesto de la fórmula I



en la que:

- X de forma idéntica o diferente, es =C(R)- o =N-, donde al menos uno y como máximo dos =C(R)- están reemplazados por =N-;
- Y es -O- o -S-;
- R de forma idéntica o diferente, es hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-mercapto, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, di-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, COOR<sub>3</sub>, trifluorometilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfinilo, aminosulfonilo, pentafluorosulfonilo, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, O-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, O-CO-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-CO-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-OH, O-CO-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> o alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;
- R<sub>1</sub> es alquilo (C<sub>4</sub>-C<sub>16</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), biciclo (C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>), donde los arilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo pueden estar sustituidos una o más veces con halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-mercapto, amino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, di-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-amino, mono-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonilo, di-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-aminocarbonilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxil, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, aminosulfonilo;
- R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o
- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema de anillos monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 7 miembros o un sistema de anillos bicíclico saturado o parcialmente insaturado, de 8 a 14 miembros, cuyos miembros individuales del sistema de anillos pueden estar reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR<sub>4</sub>-, -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>-, -(C=R<sub>4</sub>)-, -NR<sub>6</sub>-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, con la condición de que dos unidades de la serie -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>- no pueden ser adyacentes;
- R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bencilo;



|                                             |
|---------------------------------------------|
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH             |
| Patentabteilung K 801                       |
| Vorg                                        |
| Eing.: 08. Aug. 2007                        |
| <input type="radio"/> WV                    |
| <input type="radio"/> ablegen               |
| <input type="radio"/> Ver. wie Vorg./anged. |

# PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/005095

From the INTERNATIONAL BUREAU

## NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SANOFLAVENTIS DEUTSCHLAND GMBH  
Patentabteilung  
Industriepark Höchst, Geb. K801  
65926 Frankfurt am Main  
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)  
25 July 2007 (25.07.2007)

Applicant's or agent's file reference  
DE2005/024

### IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.  
PCT/EP2006/005095

International filing date (day/month/year)  
27 May 2006 (27.05.2006)

#### 1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

SANOFLAVENTIS DEUTSCHLAND GMBH  
Brüningstrasse 50  
65929 Frankfurt am Main  
Germany

State of Nationality

DE

State 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

SANOFLAVENTIS  
174, avenue de France  
F-75013 Paris  
France

State of Nationality

FR

State 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

e-mail Veronique.Blanc@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 96 66

Facsimile No. +41 22 338 82 70



No. 07-128703-00000-0000

Fecha: 2007-12-05 15:04:54 Dep. 2020 NO REGISTRACION  
 Lm 11 PATENTIA; Lve 379 PASADONACIONALII  
 Act 411 PRESENTACION Folios: 96



## Industria y Comercio

### SUPERINTENDENCIA

Delegatura 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: Edgar Navarro

Fecha: 05-12-07

97  
98

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
**PATINO LEYVA LUIS**  
Apoderado(a) y/o Representante de  
SANOPI AVENTIS

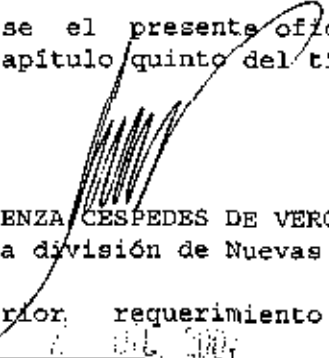
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 7 128703          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2006/005095 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 09/01/2008        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 379               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | <b>16758</b>      |

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

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 17 JUL 2007  
adpall