



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 07-128702-00000-0000

Fecha: 2007-12-05 15:03:43 Dep: 2020 NULCRLACIONI
Tra: 11 PATENTELIY/ Lve: 379 FASENACIONALI
Act: 41 PRESENTACION Folios: 119

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

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

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

Teléfono: 616 1948 Fax: 616 3976

E-mail: GUSTAVO_HOLLMANN@etb.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 2.930.616 TPA 2698

④

INVENTOR (ES) (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

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2006/005097

Fecha

27/05/2006

Publicación Internacional No.

WO 2006/131233 A1

Fecha

14/12/2006

⑥

Título (54)

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

⑦

Clasificación internacional (51)

C07D 263/58

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

DE

09/06/2005

10 2005 026 808.0

⑨

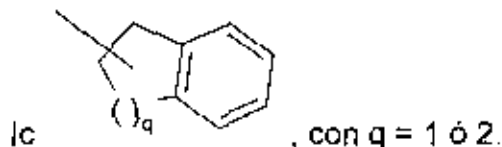
Comprobante de pago No.

07 - 98.097

Fecha

03/12/2007

- comprender también uno o más heteroátomos tales como, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Esta definición también incluye sistemas de anillos que comprenden un núcleo de benceno condensado. Los ejemplos que pueden mencionarse son los radicales tetrahidronaftilo, alfa- o beta-tetralona, indanilo o indan-1-on-ilo. Los radicales bicíclicos preferidos son los de fórmula Ic



- 10 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
- 15 son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y ácido sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, *p*-toluensulfónico y ácido tartárico.
- 20 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.

25

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 preparar o purificar sales farmacéuticamente

aceptables y/o para ser empleadas en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones *in vitro*.

5 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) un compuesto de la fórmula I o un metabolito activo del mismo.

10

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

15 ser ellos mismos activos o no serlo.

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

20 de la invención y son un aspecto adicional de la invención.

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

25 fisiológicamente funcionales tal como se describe en esta memoria.

Uso

30 Compuestos de la invención de fórmula general I en los que los significados son:

- 5 R1 alquilo (C₅-C₁₆), alquilen-(C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), alquilen-(C₁-C₄)-heteroarilo (C₅-C₁₂), alquilen-(C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₁₂), biciclo (C₈-C₁₄), en el que el arilo, el heteroarilo, el cicloalquilo o el biciclo pueden encontrarse sustituidos una o más veces con halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₃), hidroxilo, alquil-(C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₂-C₈)-aminocarbonilo, alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo, alquil-(C₁-C₆)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo;
- 10 R2 hidrógeno, alquilo (C₁-C₆); o
- 15 R1 y R2 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema de anillos de 4 a 7 miembros monocíclico, saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillos de 8 a 14 miembros bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, en los cuales los miembros individuales de los sistemas de anillos pueden ser sustituidos por de uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR₈-, -CR₈R_{8a}-, -(C=R₈)-, -NR₉-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, con la premisa de que dos unidades de la serie -O-, -S-, -SO-, -SO₂- no pueden estar adyacentes;
- 20 R3, R4, R5, R6 independientemente uno del otro son hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi-(C₁-C₃)-alquilen-(C₁-C₃), hidroxilo, alquil-(C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₂-C₁₂)-amino, alquil-(C₁-C₆)-carbonilo, COOR₇, trifluorometilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfinilo, aminosulfonilo, pentafluorosulfanilo, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₂), CO-NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-NR₉R₁₀ o alquiloxi (C₁-C₆) mono- o poli-sustituido con F;
- 25
- 30

- 77
77
- R7 hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), bencilo;
- 5 R8, R8a *independientemente el uno del otro, alquilo (C₁-C₆), halógeno, trifluorometilo, COOR⁷, ciclopropilo, ciclopropileno;*
- 10 R9, R10 *independientemente el uno del otro, alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₂), cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquilen-(C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), alquilen-(C₁-C₄)-heteroarilo (C₅-C₁₂), alquilen-(C₁-C₄)-cicloalquilo (C₄-C₁₂), biciclo (C₈-C₁₄);*

las formas tautoméricas de los compuestos y las sales derivadas fisiológicamente toleradas presentan un sorprendente efecto inhibitor sobre la lipasa sensible a hormona, HSL, una enzima alostérica de los adipocitos que es

15 *inhibida por la insulina y que es responsable de la ruptura de grasas en las células grasas y, por tanto, de la transferencia de constituyentes grasos a la corriente sanguínea. Por lo tanto, la inhibición de esta enzima es equivalente a un efecto similar a insulina de los compuestos de la invención, conduciendo en última instancia a una reducción de los ácidos grasos libres en la sangre y de la*

20 *glucosa en sangre. Por lo tanto, se pueden emplear para trastornos metabólicos, tales como, por ejemplo, para diabetes mellitus no dependiente de insulina, para el síndrome diabético y para la lesión pancreática directa.*

Los compuestos de la invención de fórmula general I, especialmente aquellos

25 *en los que R₂ es hidrógeno, pueden presentar opcionalmente un efecto inhibitor sobre la lipasa endotelial (EL). El sustrato preferido para EL es HDL, que tiene actividad antiaterosclerótica. Una reducción en el nivel de HDL conduce a una progresión de la aterosclerosis y sus secuelas, tales como la afección coronaria del corazón, y además favorece el desarrollo del síndrome*

30 *metabólico y sus secuelas de diabetes. Por tanto, una inhibición de la EL debería conducir normalmente a la prevención de trastornos ateroscleróticos, y*

78
78

a una *reducción indirecta* de la probabilidad de enfermar en gente con un riesgo agudo de diabetes.

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

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

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

1. Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y trastornos de utilización de glucosa
2. Trastornos de la sensibilidad a insulina de mio-, adipo- y hepatocitos (resistencia a la insulina) - síndrome metabólico
- 15 3. Diabetes mellitus, especialmente la diabetes de tipo 2, *incluyendo la prevención de las secuelas asociadas con ésta*.
Son aspectos particulares relacionados con ésta:
 - hiperglucemia,
 - mejora de la resistencia a la insulina,
 - 20 - mejora de la tolerancia a la glucosa
 - protección de las células pancreáticas β
 - prevención de trastornos macro- y micro-vasculares
- 25 4. Dislipidemias y sus secuelas, tales como, por ejemplo, la aterosclerosis, el trastorno coronario del corazón, los trastornos cerebrovasculares, etc., especialmente aquellas que se caracterizan por uno o más de los siguientes factores (aunque sin restringirse a ellos):
 - altas concentraciones de triglicéridos en el plasma, altas concentraciones de triglicéridos en el plasma posprandiales,
 - 30 - baja concentración de colesterol HDL

- bajas concentraciones de lipoproteína apoA
- altas concentraciones de colesterol LDL
- partículas de colesterol LDL de baja densidad
- altas concentraciones de lipoproteína apoB

5

5. Diversos trastornos diferentes que se pueden asociar con el síndrome metabólico, tales como:

- obesidad (exceso de peso), incluyendo obesidad central
- trombosis, etapas hipercoagulables y protrombóticas (arteriales y venosas)

10

- hipertensión arterial
- insuficiencia cardíaca, tal como por ejemplo (pero no limitada a éstos casos), después de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca hipertensiva o cardiomiopatía

15

6. Por ejemplo, otros trastornos o afecciones en los que pueden estar implicadas las reacciones inflamatorias o la diferenciación celular son:

- aterosclerosis, tal como, por ejemplo (pero no limitada a éstos), esclerosis coronaria incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, apoplejía

20

- restenosis o reoclusión vascular
- enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, tales como por ejemplo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa
- pancreatitis
- otros trastornos inflamatorios

25

- retinopatía
- tumores de células adiposas
- carcinomas de células adiposas tales como por ejemplo el liposarcoma
- tumores sólidos y neoplasmas tales como, por ejemplo (aunque sin restringirse a éstos), carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, del tracto biliar y del páncreas, tumores endocrinos, carcinomas de los pulmones, de los riñones y del tracto urinario, del tracto genital, carcinomas de la próstata, etc.

30

- trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos y linfomas
- angiogénesis
- trastornos neurodegenerativos
- enfermedad de Alzheimer
- 5 - *esclerosis múltiple*
- enfermedad de Parkinson
- dermatosis eritematoescamosas, tales como, por ejemplo, psoriasis
- acné vulgar
- otros trastornos de la piel y estados dermatológicos que son modulados por el PPAR
- 10 - *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 fotoinducida o queratosis folicular
- 15 - *queloides y profilaxis queloide*
- verrugas, entre ellas condiloma o condiloma acuminata
- infecciones virales de papiloma humano (HPV), tales como, por ejemplo, papilomatosis venéreo, verrugas virales tales como, por ejemplo, molusco contagioso, leucoplaquia
- 20 - *dermatosis papular tales como, por ejemplo, liquen plano*
- *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, queratoderma, nevo epidérmico
- 25 - *sabañones*
- hipertensión arterial
- síndrome X
- *síndrome del ovario poliquístico (SOP)*
- 30 - *asma*
- *osteoartritis*

- lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
 - vasculitis
 - síndrome de Wasting (caquexia)
- 5
- gota
 - síndrome de isquemia/reperfusión
 - síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)
- 10 Los compuestos que inhiben la lipasa endotelial son particularmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de
1. Dislipidemias e insuficiencias generales del metabolismo de lípidos y sus secuelas, tales como, por ejemplo, aterosclerosis, afección coronaria del corazón, trastornos cerebrovasculares, etc., especialmente aquellos
- 15 (aunque sin restringirse a éstos) que se caracterizan por uno o más de los siguientes factores:
- altas concentraciones de triglicéridos en el plasma, altas concentraciones de triglicéridos en el plasma posprandiales,
 - baja concentración de colesterol HDL
- 20
- bajas concentraciones de lipoproteína ApoA
 - altas concentraciones de colesterol LDL
 - partículas densas pequeñas de colesterol LDL
 - altas concentraciones de lipoproteína ApoB
- 25 2. Diversos trastornos diferentes que se pueden asociar con el síndrome metabólico, tales como:
- obesidad (exceso de peso), incluyendo obesidad central
 - trombosis, etapas hipercoagulables y protrombóticas (arteriales y venosas)
 - hipertensión arterial

- 82
82
- insuficiencia cardíaca, tal como por ejemplo (pero no limitada a éstos), después de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca hipertensiva o cardiomiopatía
 - diabetes mellitus, en particular la diabetes de tipo 2, incluyendo la prevención de las secuelas asociadas a la misma (hiperglicemia, intolerancia a la glucosa, pérdida de células pancreáticas β , trastornos macro- y micro-vasculares)
- 5
3. Por ejemplo, otros trastornos o afecciones en los que pueden estar implicadas las reacciones inflamatorias o la diferenciación celular son:
- 10
- aterosclerosis, tal como, por ejemplo (pero no limitada a éstos), esclerosis coronaria incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, apoplejía
 - restenosis o reoclusión vascular
- 15
- enfermedades inflamatorias del intestino crónicas, por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa
 - pancreatitis
 - otros trastornos inflamatorios
 - retinopatía
- 20
- tumores de células adiposas
 - carcinomas del tejido adiposo tales como, por ejemplo, liposarcomas
 - tumores sólidos y neoplasmas tales como, por ejemplo (pero no limitados a éstos), carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, del tracto biliar y del páncreas, tumores endocrinos, carcinomas de los pulmones, de los riñones y del tracto urinario, del tracto genital, carcinomas prostáticos, etc.
- 25
- trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos y linfomas
 - angiogénesis
 - trastornos neurodegenerativos
- 30
- enfermedad de Alzheimer
 - esclerosis múltiple
 - enfermedad de Parkinson

- dermatosis eritematoescamosas, tales como, por ejemplo, psoriasis
 - acné vulgar
 - otros trastornos de la piel y estados dermatológicos que son modulados por el PPAR
- 5
- 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 fotoinducida o queratosis folicular
- 10
- queloides y profilaxis queloide
 - verrugas, entre ellas condiloma o condiloma acuminata
 - infecciones por el virus del papiloma humano (HPV) tales como, por ejemplo, papilomatosis venéreas, verrugas víricas, tales como, por ejemplo, molusco contagioso, leucoplasia
- 15
- dermatosis papular, por ejemplo, liquen plano
 - cánceres de piel tales como, por ejemplo, carcinomas de células basales, melanomas o linfomas cutáneos de células T
 - tumores epidérmicos benignos localizados tales como, por ejemplo, queratoderma, nevo epidérmico
- 20
- sabañones
 - hipertensión arterial
 - síndrome X
 - síndrome del ovario poliquístico (SOP)
 - asma
- 25
- artrosis
 - lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
 - vasculitis
 - síndrome de Wasting (caquexia)
- 30
- gota
 - síndrome de isquemia/reperfusión
 - síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA)

Formulaciones

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

85
ES

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 fórmula I usado en cada caso. Las formulaciones revestidas y las formulaciones revestidas de liberación lenta también están dentro del marco de la invención. Se prefieren las formulaciones resistentes a ácidos y a jugo gástrico. Los revestimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

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

compuesto, que está en forma de polvo y es humedecido con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

- 5 Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración peroral (sublingual) comprenden comprimidos para chupar que contienen un compuesto de fórmula I con un aroma, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábica.
- 10 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula I, que preferiblemente son isotónicas con la sangre del receptor al que van dirigidas. Estas preparaciones preferiblemente se administran por vía intravenosa, aunque la administración también puede ser por inyección
- 15 subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones se pueden preparar preferiblemente mezclando el compuesto con agua y haciendo la disolución resultante estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de la invención contienen generalmente de 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.
- 20 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal, preferiblemente están en forma de supositorios de una sola dosis. Éstas se pueden producir mezclando un compuesto de la fórmula I con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y moldeando
- 25 la mezcla resultante.
- 30 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico en 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

87
8X

2%.

También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdermales pueden estar en forma de
5 parches sencillos, los cuales son adecuados para un íntimo contacto con la epidermis del paciente durante un periodo de tiempo largo. 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
10 ingrediente activo es de aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente de 3% a 15%. Una posibilidad concreta es que el ingrediente activo sea liberado por electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986).

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

20

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

Combinaciones con otros medicamentos

30

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o combinados con una o más sustancias farmacológicamente activas que tienen, por ejemplo,

efectos favorables en trastornos metabólicos o trastornos frecuentemente asociados con ellos. Ejemplos de dichos medicamentos son

1. medicamentos que disminuyen la glucosa en sangre, antidiabéticos,
 2. ingredientes activos para el tratamiento de dislipidemias,
 - 5 3. medicamentos antiateroscleróticos,
 4. agentes antiobesidad,
 5. ingredientes activos antiinflamatorios,
 6. ingredientes activos para el tratamiento de tumores malignos,
 7. ingredientes activos antitrombóticos,
 - 10 8. ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión arterial,
 9. ingredientes activos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, e
 10. ingredientes activos para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones causadas por la diabetes o asociadas con la diabetes.
- 15 Se pueden combinar con los compuestos de la invención de la fórmula I, en particular para una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación *del ingrediente activo se puede producir por administración* separada de los ingredientes activos al paciente, o en forma de productos de combinación, en los que en una preparación farmacéutica hay una pluralidad
- 20 de ingredientes activos.

Ejemplos que se pueden mencionar son:

Antidiabéticos

- Se describen antidiabéticos adecuados, por ejemplo, en la Rote Liste 2001, capítulo 12, o en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2003. Los antidiabéticos incluyen todas las insulinas y derivados de insulina, tales como, por ejemplo, Lantus® (véase www.lantus.com) o Apidra®, y otras insulinas de acción rápida (véase el documento US 6.221.633), moduladores del receptor GLP-1 como se describe en el documento WO 01/04146, o por ejemplo los descritos en el documento WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S.

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

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

- En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con sustancias que influyen en la producción de glucosa hepática, por ejemplo, inhibidores de la glucógeno-fosforilasa (véanse: los documentos

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

5 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).

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

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

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

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

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

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

10

Moduladores de lípidos

- En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la HMGCoA-reductasa, tal
15 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
20 (véanse, *por ejemplo*, los documentos US 6.245.744, US 6.221.897, US 6.277.831, EP 0683 773, EP 0683 774).

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

- En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la resorción de colesterol, según se describe, *por ejemplo*, en el documento WO 02/50027, o ezetimiba,
30 tiquesida, pamaquesida.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son

administrados en combinación con un inductor de receptor de LDL (véase, por ejemplo, el documento US 6.342.512).

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

15

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

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma, tal como, por ejemplo, AZ 242 (tesaglitazar, ácido (S)-3-(4-[2-(4-metanosulfoniloxifenil)etoxi]fenil)-2-etoxipropiónico, BMS 298585 (N-[(4-metoxifenoxi)carbonil]-N-[[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi]fenil]metil]glicina) o según se describe en 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 ó WO 00/64876.

25

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

30

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

5 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 fórmula I se administran combinados con un inhibidor de ACAT.

10

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

15

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

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

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

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

25

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

Agentes antiobesidad

30

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

94
94

orlistat.

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

5

En otra realización, el ingrediente activo adicional es sibutramina.

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

95
05

- (documento WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento (por ejemplo, hormona del crecimiento humana), compuestos liberadores de hormona del crecimiento (éster butílico terciario del ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (documento WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884), moduladores desacoplantes de proteína 2 ó 3, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. "Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity". *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, Doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo, el documento WO 00/40569), moduladores de PPAR (por ejemplo, el documento WO 00/78312), moduladores de RXR o agonistas de TR- β .
- 15 En otra realización, el ingrediente activo adicional es un antagonista de receptor cannabinoide 1 (tal como, por ejemplo, rimonabant, SR147778 o los descritos en, por ejemplo, los documentos 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, US 6.509.367, 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, US 2004/0214837, US 2004/0214855, US 2004/0214856, WO2004/096209, WO2004/096763, WO2004/096794, WO2005/000809, WO2004/099157, US 2004/0266845, WO2004/110453, WO2004/108728, WO2004/000817, WO2005/000820, US 2005/0009870, WO2005/00974, WO2004/111033-34, WO2004/11038-39, WO2005/016286, WO2005/007111, WO2005/007628, US 2005/0054679, WO2005/027837, WO2005/028456, WO2005/063761-62, WO2005/061509, WO2005/077897);

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

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

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

10

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

15

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

20

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 sustancias farmacológicamente activas.

25

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

1. Ensayo de inhibición de HSL

30

1.1. Preparación de la HSL parcialmente purificada:

Se obtienen células grasas de rata aisladas a partir de tejido adiposo epididimal

- a partir de ratas macho no tratadas (Wistar, 220-250 g) mediante tratamiento con colagenasa de acuerdo con métodos publicados (por ejemplo, S. Nilsson y col., Anal. Biochem. 158, 1986, 399-407; G. Fredrikson y col., J. Biol. Chem. 256, 1981, 6311-6320; H. Tornquist y col., J. Biol. Chem. 251, 1976, 813-819).
- 5 Las células grasas de 10 ratas se lavan tres veces mediante flotación con 50 mL de tampón de homogeneización (25 mL de Tris/HCl, pH 7,4, sacarosa 0,25 M, EDTA 1 mM, DTT 1 mM, 10 µg/mL de leupeptina, 10 µg/mL de antipaina, 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
- 10 homogeneizador de Teflon-en-vidrio (Braun-Melsungen) mediante 10 carreras a 1500 rpm y 15°C. El producto homogeneizado se centrifuga (tubos Sorvall SM24, 5000 rpm, 10 min, 4°C). El subnadante entre la capa de grasa de la parte superior y el sedimento se separa y se repite la centrifugación. El subnadante resultante se centrifuga de nuevo (tubos Sorvall SM24,
- 15 20 000 rpm, 45 min, 4°C). El subnadante se separa y se añade 1 g de heparina-Sepharose (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), la mezcla se centrifuga (tubos Sorvall SM24, 3000 rpm, 10 min, 4°C). El sobrenadante se ajusta a pH 5,2 añadiendo
- 20 ácido acético glacial y se incuba a 4°C durante 30 min. Los precipitados se recogen mediante centrifugación (Sorvall SS34, 12.000 rpm, 10 min, 4°C) y se suspenden en 2,5 mL de Tris/HCl 20 mM, pH 7,0, EDTA 1 mM, NaCl 65 mM, sacarosa al 13%, DTT 1 mM, 10 µg/mL de leupeptina/pepstatina/antipaina. La suspensión se dializa frente a Tris/HCl 25 mM, pH 7,4, glicerol al 50%, DTT 1
- 25 mM, 10 µg/mL de leupeptina, pepstatina, antipaina a 4°C durante una noche y a continuación se carga en una columna de hidroxapatito (0,1 g por 1 mL de suspensión, equilibrada con fosfato de potasio 10 mM, pH 7,0, glicerol al 30%, DTT 1 mM). La columna se lava con cuatro volúmenes de tampón de
- 30 equilibración con un caudal de 20 a 30 mL/h. La HSL se eluye con un volumen de tampón de equilibración que contiene fosfato de potasio 0,5 M y luego se dializa (ver anteriormente) y se concentra 5 a 10 veces mediante ultrafiltración

(filtro Amicon Diaflo PM 10) a 4°C. La HSL parcialmente purificada puede almacenarse a -70°C durante de 4 a 6 semanas.

1.2 Ensayo de actividad de HSL:

5

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

25

1.3 Evaluación del efecto inhibitor de HSL:

30

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 de control no inhibida. La CI_{50} se calcula a partir de una gráfica de inhibición con al menos 10 concentraciones de la sustancia de ensayo. Para analizar los datos se utiliza el paquete de software GRAPHIT, Elsevier-BIOSOFT.

2. Ensayo de inhibición de EL:

2.1. Preparación de EL

5

Se libera EL en forma de una proteína secretora en concentración elevada en el medio de cultivo celular (medio condicionado) mediante líneas de células recombinantes (CHO, HEK293). Éste se emplea en forma de disolución enzimática después de la concentración.

10

2.2. Ensayo de actividad de EL

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

20

La disolución de sustrato se prepara recogiendo 100 µg de 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-undecanoil)-sn-glicero-3-

fosfocolina (fabricante Molecular Probes), 2,4 mg de tripalmitina (Sigma) y 7,9 mg de DOP – colina (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina) en 393 µL de cloroformo y luego transfiriendo 157 µL a un recipiente de reacción reciente.

25

Después de la evaporación del disolvente, la mezcla de lípidos se disuelve en 4 mL de TRIS-HCl 200 mM, cloruro de sodio 150 mM, pH = 7,4, mediante tratamiento con ultrasonidos dos veces. La subsiguiente reacción enzimática tiene lugar a 37°C durante 60 minutos. Para este fin, se incuban 45 µL de la disolución de sustrato con 1 µL de inhibidor de concentración apropiada (disueltos en DMSO, se utiliza disolución de DMSO pura como control) y con 5 µL de disolución enzimática (medio acondicionado). Luego se cargan 3 µL de la

30

- mezcla de ensayo sobre una placa de HPTLC (gel de sílice 60, Merck), y el colorante fluorescente liberado se separa para la detección con un eluyente (dietiléter:bencina de petróleo:ácido acético [78:22:1]). Después de la evaporación del eluyente, la placa se lee en un escáner de fluorescencia. Debe
- 5 observarse una liberación incrementada del colorante fluorescente en la reacción no inhibida como medida de la actividad enzimática.

2.3. Evaluación del efecto inhibitor de EL:

10

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

15 2.4. Ensayo adicional de inhibición EL:

El sustrato específico para fosfolipasa 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-díaza-s-indaceno-3-undecanoil)-sn-glicero-3-fosfocolina, (fabricante Molecular Probes) se utiliza para caracterizar la actividad enzimática de lipasa

20 endotelial y el efecto de inhibidores. La hidrólisis del enlace éster A1 de este fosfolípido por parte de la enzima libera el colorante fluorescente Bodipy el cual se puede detectar después de separación mediante cromatografía en capa fina sobre una placa de HPTLC (gel de sílice 60, Merck) o directamente en el recipiente de reacción midiendo la fluorescencia.

25 La disolución de sustrato se prepara disolviendo 100 μ g de 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-díaza-s-indaceno-3-undecanoil)-sn-glicero-3-fosfocolina (fabricante Molecular Probes) en 100 μ L de DMSO y se lleva a 2,4 mg de tripalmitina (Sigma) en 393 μ L de cloroformo que comprende 20 mg/mL de DOP-colina (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina). Se transfirieren 39,3 μ L de esta mezcla de lípidos a un nuevo recipiente de reacción, y el disolvente se

30 elimina por evaporación. La mezcla de lípidos se disuelve en 4 mL de TRIS-HCl 200 mM, cloruro de sodio 150 mM, pH = 7,4, mediante una doble sonicación.

101
101

- La subsiguiente reacción enzimática tiene lugar a 37°C durante 90 minutos. Para este propósito, se incuban 20 µL de la disolución de sustrato con 2 µL de inhibidor a la concentración apropiada (disuelto en DMSO al 10%, usando una disolución de DMSO con una fuerza del 10% como control) y 2 µL de disolución de enzima (en medio acondicionado). Se cargan los 4 µL de la mezcla de ensayo sobre una placa de HPTLC (gel de sílice 60, Merck), y el colorante fluorescente liberado se separa para la detección con un eluyente (dietiléter:bencina de petróleo:ácido acético [78:22:1]). Después de la evaporación del eluyente, la placa se lee en un escáner de fluorescencia. Debe observarse una liberación incrementada del colorante fluorescente en la reacción no inhibida como medida de la actividad enzimática.

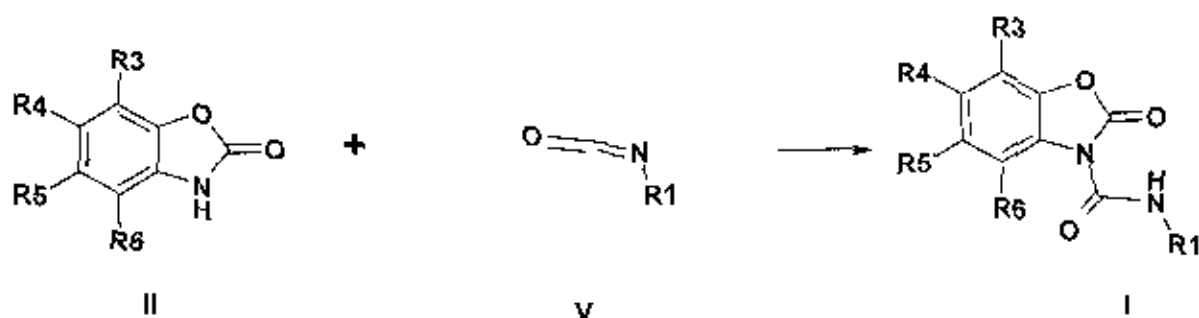
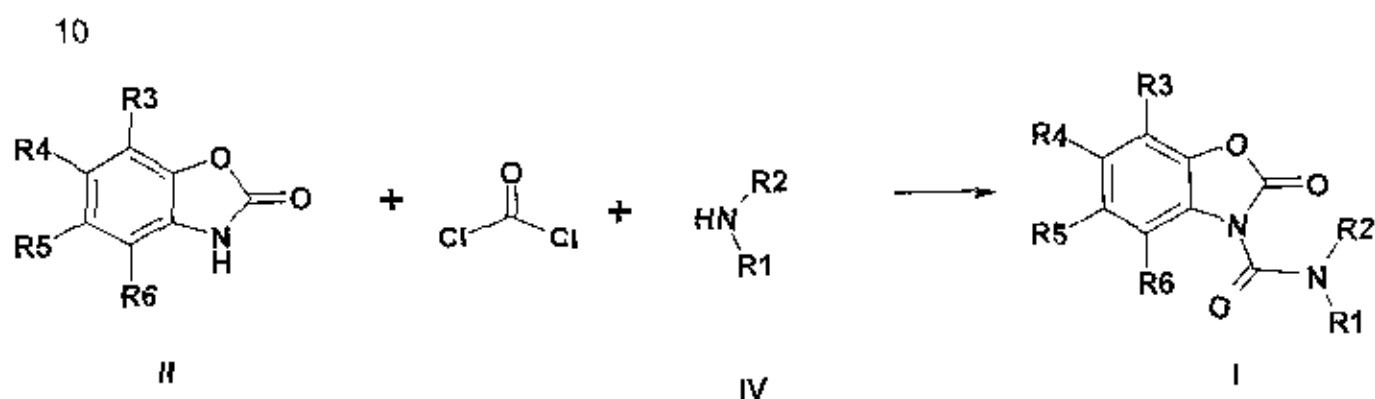
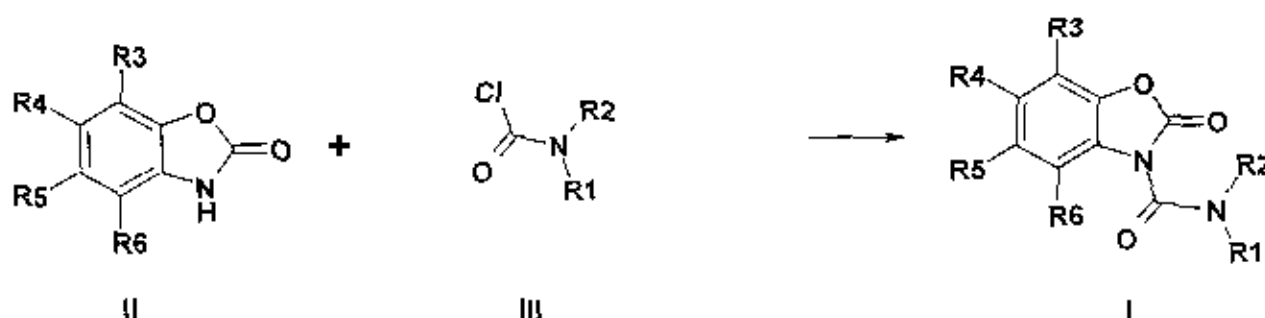
En este ensayo, los compuestos de los ejemplos mostraron los siguientes valores IC_{50} :

Ejemplo	IC_{50} [µM] EL
1	0,13
2	0,51
3	0,06
4	0,01
5	0,95
6	0,02
7	0,23

Procedimientos de preparación

- Los compuestos de la invención de la fórmula general I se preparan mediante métodos conocidos per se, por ejemplo mediante acilación de derivados de benzooxazol-2-ona sustituidos y sin sustituir II con cloruros de carbamoilo III (método A), o en dos etapas haciendo reaccionar los derivados de

- benzooxazol-2-ona II con fosgeno o equivalentes tales como el clorocarbonato de triclorometilo, el carbonato de dicitriclorometilo o el clorocarbonato de 4-nitrofenilo, y la reacción adicional del derivado de ácido benzooxazol-2-onacarboxílico resultante con aminas IV (método B). Para los compuestos en
- 5 los que R₂ es hidrógeno, los derivados de benzooxazol-2-ona II también pueden reaccionar con los isocianatos V apropiados, R₁-N=C=O.



Dado que en estas reacciones se liberan habitualmente ácidos, es aconsejable

añadir bases tales como piridina, trietilamina, solución de hidróxido de sodio o carbonatos de metales alcalinos para la aceleración. Las reacciones se pueden llevar a cabo en amplios intervalos de temperaturas. Habitualmente, ha demostrado ser ventajoso operar a entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado. Ejemplos de disolventes empleados son cloruro de metileno, THF, DMF, tolueno, acetato de etilo, n-heptano, dioxano, dietil-éter o piridina. Si se utilizan condiciones anhidras, han demostrado ser también adecuadas bases fuertes, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio en disolventes apróticos, tales como THF o DMF.

- 10 Los derivados de benzooxazol-2-ona empleados como compuestos de partida II se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante procesos descritos en 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).

15

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

Ejemplos

20

Ejemplo 1:

6-Acetil-2-oxobenzooxazol-3-bencilcarboxamida

- 25 Se disolvieron 100 mg (0,565 mmol) de 6-acetil-3H-benzooxazol-2-ona en 5 mL de piridina. La adición de 90,3 mg (0,678 mmol) de isocianato de bencilo vino seguida de agitación a 60°C durante 5 h, de la adición de la misma cantidad de isocianato de bencilo nuevamente y de agitación a 100°C durante 5 h. La mezcla de reacción fue concentrada y purificada mediante HPLC preparativa
- 30 (PR18, acetonitrilo/agua 0,1% de TFA). Rendimiento: 27 mg (16%), $M+H^+$: 311,1.

~~124~~
109

Ejemplo 2:

6-Acetil-2-oxobenzooxazol-3-(2-metilbencil)carboxamida

- 5 Se hizo reaccionar 100 mg (0,565 mmol) de 6-acetil-3H-benzooxazol-2-ona, análogamente al Ejemplo 1, con 99,8 mg (0,678 mmol) de isocianato de 2-metilbencilo. Rendimiento: 63 mg (34%), M+H+: 325,15.

Ejemplo 3:

10

6-Acetil-2-oxobenzooxazol-3-hexilcarboxamida

Se hizo reaccionar 100 mg (0,565 mmol) de 6-acetil-3H-benzooxazol-2-ona, análogamente al Ejemplo 1, con 86,2 mg (0,678 mmol) de 1-isocianatohexano.

- 15 Rendimiento: 77 mg (45%), M+H+: 305,15.

Ejemplo 4 :

5-Cloro-2-oxobenzooxazol-3-hexilcarboxamida

20

Se hizo reaccionar 100 mg (0,59 mmol) de 5-cloro-3H-benzooxazol-2-ona, análogamente al Ejemplo 1, con 112,6 mg (0,885 mmol) de 1-isocianatohexano en presencia de etildisopropilamina en THF a 70°C. Rendimiento: 125 mg (71%), M+H+: 297,1.

25

Ejemplo 5:

2-Oxobenzooxazol-3-(2-metilbencil)carboxamida

30

Se hizo reaccionar 100 mg (0,74 mmol) de 3H-benzooxazol-2-ona, análogamente al Ejemplo 1, con 130,7 mg (0,888 mmol) de 1-isocianatometil-2-metilbenceno en dioxano a 60°C. Rendimiento: 76 mg (36%), M+H+: 283,25.

Ejemplo 6:

35

2-Oxobenzooxazol-3-hexilcarboxamida

103
105

Se hizo reaccionar 100 mg (0,74 mmol) de 3H-benzooxazol-2-ona, análogamente el Ejemplo 1, con 113 mg (0,888 mmol) de 1-isocianatohehexano en dioxano a 80°C. Rendimiento: 163 mg (84%), M+H+: 263,13.

5 Ejemplo 7:

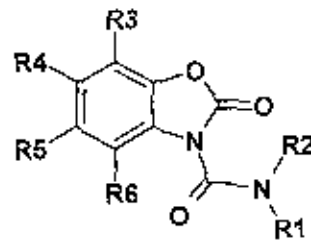
5-Cloro-2-oxobenzooxazol-3-bencilcarboxamida

Se hizo reaccionar 100 mg (0,59 mmol) de 5-cloro-3H-benzooxazol-2-ona, análogamente al Ejemplo 1, con 94 mg (0,7 mmol) de isocianatometilbenceno en dioxano a 80°C. Rendimiento: 73 mg (41%), M+H+: 303,05.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

5



(I)

en el que los significados son

10

R1 alquilo (C₅-C₁₆), alquilen-(C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), alquilen-(C₁-C₄)-heteroarilo (C₅-C₁₂), alquilen-(C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₁₂), biciclo (C₈-C₁₄), en el que el arilo, el heteroarilo, el cicloalquilo o el biciclo pueden encontrarse sustituidos una o más veces con halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₃), hidroxilo, alquil-(C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₂-C₈)-aminocarbonilo, alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo, alquil-(C₁-C₆)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo;

20

R2 hidrógeno, alquilo (C₁-C₆); o

R1 y R2 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema de anillos de 4 a 7 miembros monocíclico, saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillos de 8 a 14 miembros bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, en los cuales los miembros individuales de los sistemas de anillos pueden ser sustituidos por de uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR₈-, -CR₈R_{8a}-, -(C=R₈)-, -NR₉-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, con la premisa de que dos unidades de la serie -O-, -S-, -SO-, -SO₂- no pueden estar adyacentes;

30

- 5 R3, R4, R5, R6 independientemente uno del otro son hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi-(C₁-C₃)-alquilen (C₁-C₃), hidroxil, alquil-(C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₂-C₁₂)-amino, alquil-(C₁-C₆)-carbonilo, COOR₇, trifluorometilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfinilo, aminosulfonilo, pentafluorosulfanilo, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₂), CO-NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-NR₉R₁₀ o alquiloxi (C₁-C₆) mono- o poli-sustituido con F;
- 10 con la premisa de que no más de uno de los sustituyentes R₃, R₄, R₅ o R₆ sea halógeno;
y con la premisa de que no más de uno de los sustituyentes R₃, R₄, R₅ o R₆ sea alquilo (C₁-C₆);
- 15 R7 hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), bencilo;
- R8, R8a independientemente el uno del otro, alquilo (C₁-C₆), halógeno, trifluorometilo, COOR₇, ciclopropilo, ciclopropileno;
- 20 R9, R10 independientemente el uno del otro, alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₂), cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquilen-(C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), alquilen-(C₁-C₄)-heteroarilo (C₅-C₁₂), alquilen-(C₁-C₄)-cicloalquilo (C₄-C₁₂), biciclo (C₈-C₁₄);
- 25 las formas tautómeras de los compuestos y las sales fisiológicamente toleradas de los mismos.
2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que:
- 30 R1 es alquilo (C₆-C₁₂), alquilen-(C₁-C₃)-arilo (C₆-C₁₀), alquilen-(C₁-C₃)-heteroarilo (C₅-C₁₂), alquilen-(C₁-C₃)-cicloalquilo (C₄-C₁₂),

- biciclo (C_8-C_{14}), en el que el arilo, el heteroarilo, el cicloalquilo o el 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;
- 5
- R2 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6); o
- R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son un sistema de anillos de 5 a 6 miembros monocíclico saturado o un sistema de anillos de 9 a 10 miembros bicíclico saturado o
- 10 *parcialmente insaturado, en los cuales los miembros individuales de los sistemas de anillos pueden ser sustituidos por de uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR8-, -CR8R8a-, -(C=R8)-, -NR9-, -O-, -S-, con la premisa que dos unidades de la*
- 15 *serie -O-, -S- no pueden estar adyacentes;*
- R3, R4, R5, R6 son cada uno independientemente de los demás hidrógeno, alquiloxi- (C_1-C_3) -alquilen- (C_1-C_3) , hidroxilo, COOR7, alquilsulfonilo (C_1-C_6), alquilsulfinilo (C_1-C_6), aminosulfonilo, pentafluorosulfanilo, arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{12}), alquil- (C_1-C_6) -carbonilo, CO-NR9R10, O-CO-NR9R10, O-CO-alquilen- (C_1-C_6) -CO-O-alquilo (C_1-C_6), O-CO-alquilen- (C_1-C_6) -CO-OH, O-CO-alquilen- (C_1-C_6) -CO-NR9R10;
- 20
- 25 R7 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), bencilo;
- R8, R8a son independientemente el uno del otro alquilo (C_1-C_6), halógeno, trifluorometilo, COOR7, ciclopropilo, ciclopropileno;
- 30 R9, R10 son independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), 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:
- 5 R1 es alquilo (C₆-C₁₂), bencilo, alquilen-(C₁-C₃)-heteroarilo (C₅-C₁₂), alquilen-(C₁-C₃)-cicloalquilo (C₄-C₁₂), biciclo (C₈-C₁₄), en el que el arilo, el heteroarilo, el cicloalquilo o el biciclo pueden estar sustituidos una o más veces con halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₃), hidroxilo, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, trifluorometilo;
- 10 R2 es hidrógeno; o
- 15 R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son un sistema de anillos de 5 a 6 miembros monocíclico saturado o un sistema de anillos de 9 a 10 miembros bicíclico saturado o parcialmente insaturado, en los cuales los miembros individuales de los sistemas de anillos pueden ser sustituidos por de uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR⁸-, -CR⁸R^{8a}-, -(C=R⁸)-, -NR⁹-, -O-, -S-, con la premisa que dos unidades de la
- 20 serie -O-, -S- no pueden estar adyacentes;
- 25 R3, R4, R5, R6 son independientemente unos de otros hidrógeno, hidroxilo, COOR⁷, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo, pentafluorosulfanilo, fenilo, alquil-(C₁-C₆)-carbonilo, CO-NR⁹R¹⁰, O-CO-NR⁹R¹⁰, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-NR⁹R¹⁰;
- 30 R7 es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆);
- R8, R8a son independientemente el uno del otro alquilo (C₁-C₆), halógeno, trifluorometilo, COOR⁷, ciclopropilo;

- R9, R10 son independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₆).
4. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1, 2 ó 3,
5 en la que:
- R3, R6 es hidrógeno, R4 o R5 no es hidrógeno.
5. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 4, en
10 la que:
- R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un
15 sistema de anillos de 5 a 6 miembros monocíclico saturado, en el
cual los miembros individuales del sistema de anillos pueden ser
sustituídos por de uno a dos átomos o grupos atómicos de la serie
-CHR₈-, -NR₉-, en la que R₈ es como se ha definido
anteriormente, y R₉ es alquilo (C₁-C₆) o ciclopropilo.
6. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 5, en
20 la que:
- R1 es alquilo (C₆-C₁₂), bencilo, -CH₂-heteroarilo (C₅-C₁₂), biciclo (C₈-
C₁₄), en el que el bencilo, el heteroarilo o el biciclo pueden estar
25 sustituidos una o más veces con halógeno, alquilo, alquilo (C₁-
C₆), alquilo (C₁-C₃), hidroxilo, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino,
trifluorometilo;
- R2 es hidrógeno;
- 30 R3 es hidrógeno;

- 5 R4, R5 son independientemente el uno del otro hidrógeno, hidroxil, mono-
alquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₂-C₃)-aminocarbonilo,
COOR₇, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo, fenilo, alquil-(C₁-
C₆)-carbonilo, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-O-
alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen-
(C₁-C₆)-CO-NR₉R₁₀;
- R6 es hidrógeno.
- 10 7. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 6, en
la que:
- 15 R1 es alquilo (C₆-C₁₂) o bencilo, en el que el bencilo puede estar
sustituido una o más veces por alquilo (C₁-C₆);
- R2 es hidrógeno;
- R3 es hidrógeno;
- 20 R4, R5 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno o
alquil-(C₁-C₆)-carbonilo;
- R6 es hidrógeno.
- 25 8. Un medicamento que comprende uno o más compuestos de la
fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7.
9. El uso de los compuestos de la fórmula I en la que los
significados son
- 30 R1 alquilo (C₅-C₁₆), alquilen-(C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), alquilen-(C₁-C₄)-
heteroarilo (C₅-C₁₂), alquilen-(C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₁₂), biciclo

- (C₈-C₁₄), en el que el arilo, el heteroarilo, el cicloalquilo o el biciclo pueden encontrarse sustituidos una o más veces con halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₃), hidroxilo, alquil-(C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₂-C₈)-aminocarbonilo, alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo, alquil-(C₁-C₆)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo;
- 5
- R2 hidrógeno, alquilo (C₁-C₆); o
- 10
- R1 y R2 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema de anillos de 4 a 7 miembros monocíclico, saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillos de 8 a 14 miembros bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, en los
- 15 cuales los miembros individuales de los sistemas de anillos pueden ser sustituidos por de uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR₈-, -CR₈R_{8a}-, -(C=R₈)-, -NR₉-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, con la premisa de que dos unidades de la serie -O-, -S-, -SO-, -SO₂- no pueden estar
- 20 adyacentes;
- R3, R4, R5, R6 independientemente los unos de los otros son hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi-(C₁-C₃)-alquilen (C₁-C₃), hidroxilo, alquil-(C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, di-
- 25 alquil-(C₂-C₁₂)-amino, alquil-(C₁-C₆)-carbonilo, COOR₇, trifluorometilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfinilo, aminosulfonilo, pentafluorosulfanilo, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₂), CO-NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-O-
- 30 alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-NR₉R₁₀ o alquiloxi (C₁-C₆) sin sustituir o mono- o poli-sustituido con F;

R7 hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), bencilo;

R8, R8a independientemente el uno del otro, alquilo (C_1-C_6), halógeno, trifluorometilo, COOR7, ciclopropilo, ciclopropileno;

5

R9, R10 independientemente el uno del otro, alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_{12}), alquilen- (C_1-C_4) -arilo (C_6-C_{10}), alquilen- (C_1-C_4) -heteroarilo (C_5-C_{12}), alquilen- (C_1-C_4) -cicloalquilo (C_4-C_{12}), biciclo (C_8-C_{14});

10

las formas tautómeras de los compuestos y sus sales fisiológicamente toleradas, o los compuestos de fórmula I tal como se reivindican en las reivindicaciones 1 a 7, para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos del metabolismo de ácidos grasos y de trastornos de la utilización de glucosa.

15

10. El uso de los compuestos de la fórmula I tal como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 7 ó 9, para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos en los que se produce resistencia a la insulina.

20

11. El uso de los compuestos de la fórmula I tal como se reivindican en las reivindicaciones 1 a 7 ó 9, para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de diabetes mellitus y de las secuelas asociadas a la misma.

25

12. El uso de los compuestos de la fórmula I tal como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 7 ó 9, para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de dislipidemias y de las secuelas de las mismas.

30

13. El uso de los compuestos de la fórmula I tal como se reivindican en las reivindicaciones 1 a 7 ó 9, para la producción de un medicamento para el

H4
11/1

tratamiento y/o la prevención de afecciones asociadas con el síndrome metabólico.

14. El uso de los compuestos de la fórmula I tal como se reivindica en
5 las reivindicaciones 1 a 7 ó 9, para la producción de un medicamento para el
tratamiento y/o la prevención de afecciones asociadas a un nivel reducido de
HDL.

15. El uso de los compuestos de la fórmula I tal como se reivindica en
10 las reivindicaciones 1 a 7 ó 9, para la producción de un medicamento para el
tratamiento y/o la prevención de trastornos ateroscleróticos.

16. El uso de los compuestos de la fórmula I tal como se reivindica en
las reivindicaciones 1 a 7 ó 9, en combinación con al menos otro ingrediente
15 activo para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la
prevención de trastornos en los que se produce una resistencia a la insulina.

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,
20 que comprende mezclar estos últimos con un vehículo farmacéuticamente
adecuado y convertir esta mezcla en una forma adecuada para la
administración.

18. Un proceso para preparar compuestos de la fórmula general I tal
25 como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 7, que comprende derivados de
benzooxazol-2-ona de fórmula II

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

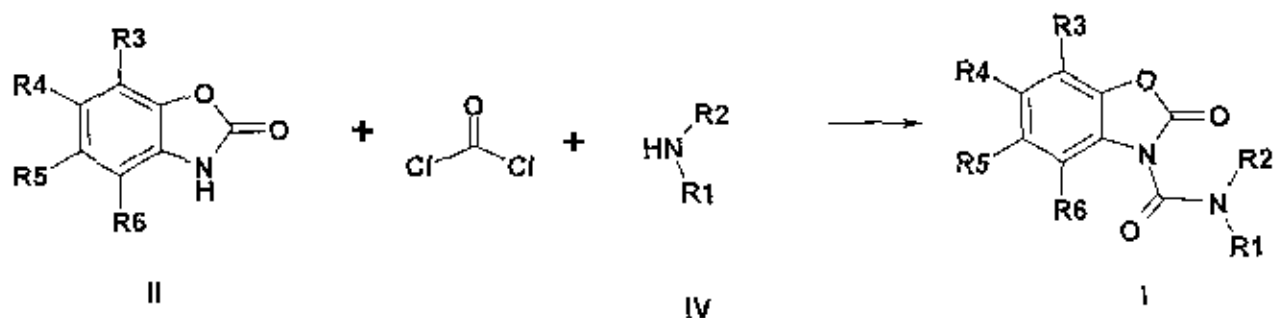
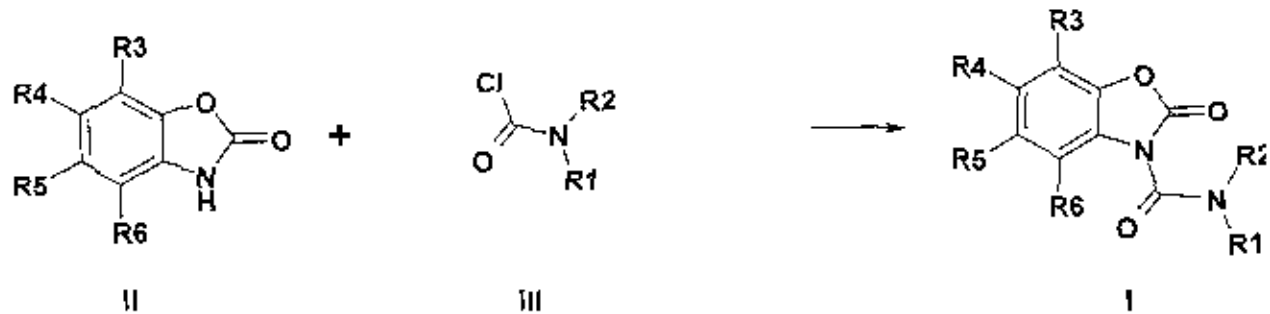
o

30 b) se hacen reaccionar en dos etapas, primero con fosgeno o con
equivalentes tales como el clorocarbonato de triclorometilo, el

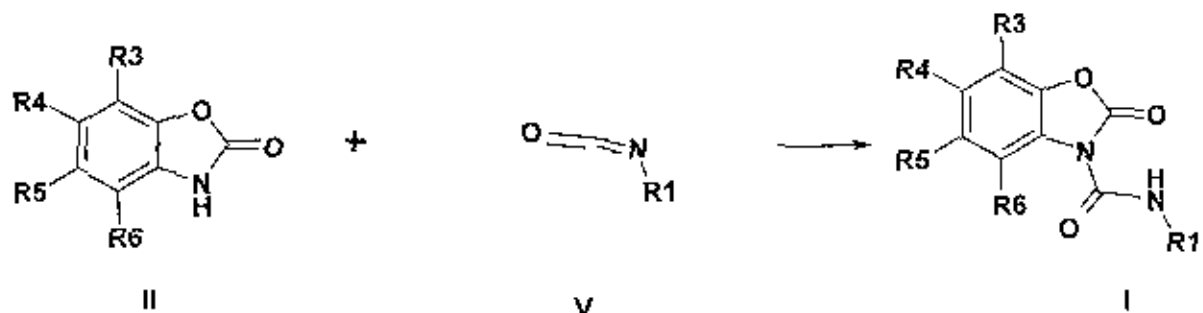
115
115

carbonato de dietilclorometilo o el cloroformato de 4-nitrofenilo, y en una segunda etapa con aminas de fórmula IV, en los que los sustituyentes tienen los significados indicados anteriormente.

5



19. Un proceso para preparar compuestos de fórmula general I con R2 hidrógeno tal como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 7, que comprende hacer reaccionar derivados de benzoxazol-2-ona de fórmula II con isocianatos de fórmula V: O=C=N-R1.




Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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; GÜNTER MÜLLER; HUBERT HEUER; NORBERT TENNAGELS**

(74) Apoderado: **DR. LUIS PATINO LEYVA**

(30) Prioridad

(31) N° Prioridad
10 2005 026
808.0

(32) Fecha

09/06/2005

(33) País

DE

(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 2006/131233 A1**

N° de solicitud **PCT/EP2006/005097**

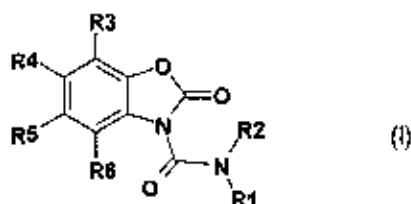
(54) Título: **DERIVADOS DE BENZOOXAZOL-2-ONA COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS**

118
118

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 07-128702 (22) Fecha de solicitud: 05-12-2007 (30) Prioridad (31) N° Prioridad (32) Fecha (33) País 10 2005 026 09/06/2005 DE 808.0		(51) Int. Cl.: C07D 263/58 (71) Solicitante(s): SANOFI-AVENTIS (72) Inventor(es): GERHARD ZOLLER; STEFAN PETRY; GÜNTHER MÜLLER; HUBERT HEUER; NORBERT TENNAGELS (74) Apoderado: DR. LUIS PATIÑO LEYVA	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 27/05/2006 N° de solicitud PCT/EP2006/085097		(87) Publicación internacional Fecha: 14/12/2006 N° publicación: WO 2006/131233 A1	
(54) Título: DERIVADOS DE BENZOOXAZOL-2-ONA COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS			

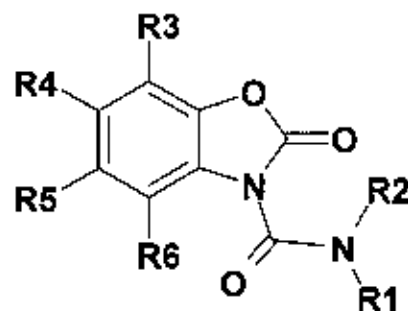
Reivindicación(es):

Un compuesto de fórmula I



en el que los significados son

- R1 alquilo (C₅-C₁₆), alquilen-(C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), alquilen-(C₁-C₄)-heteroarilo (C₅-C₁₂), alquilen-(C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₁₂), bíciclo (C₈-C₁₄), en el que el arilo, el heteroarilo, el cicloalquilo o el bíciclo pueden encontrarse sustituidos una o más veces con halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₃), hidroxilo, alquil-(C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₂-C₈)-aminocarbonilo, alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo, alquil-(C₁-C₆)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo;
- R2 hidrógeno, alquilo (C₁-C₆); o
- R1 y R2 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema de anillos de 4 a 7 miembros monocíclico, saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillos de 8 a 14 miembros bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, en los cuales los miembros individuales de los sistemas de anillos pueden ser sustituidos por de uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR₈-, -CR₈R_{8a}-, -(C=R₈)-, -NR₉-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, con la premisa de que dos unidades de la serie -O-, -S-, -SO-, -SO₂- no pueden estar adyacentes;
- R3, R4, R5, R6 independientemente uno del otro son hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi-(C₁-C₃)-alquilen (C₁-C₃), hidroxilo, alquil-(C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₂-C₁₂)-amino, alquil-(C₁-C₆)-carbonilo, COOR₇, trifluorometilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo, pentafluorosulfonilo, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₂), CO-NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-NR₉R₁₀ o alquilo (C₁-C₆) mono- o poli-sustituido con F;



Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung K 801
Vorg.
Eing.: 08. Aug. 2007
☐ WV
☐ ablegen
☐ Vert. wie Vorg./angegeben

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/005097

119
11a

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

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

To:

SANOI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Patentabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 25 July 2007 (25.07.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference DE2005/022	
International application No. PCT/EP2006/005097	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 SANOI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Bruningstrasse 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 SANOI-AVENTIS 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
---	--



No. 07-128702-00000-0000

Fecha: 2007-12-05 15:03:46 Dep: 2020 NUECRLACIONE
 Tra: 11 PATENTE DE DISEÑO Lva: 379 FASE NACIONAL:
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 119



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:

Eduar Navarro

Fecha:

05-12-07

120
121

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

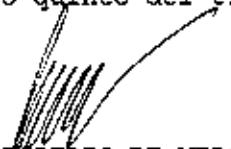
REFERENCIA	Radicación No.	7 128702
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/005097
	Fecha inicio fase nacional	09/01/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	16757

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

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

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

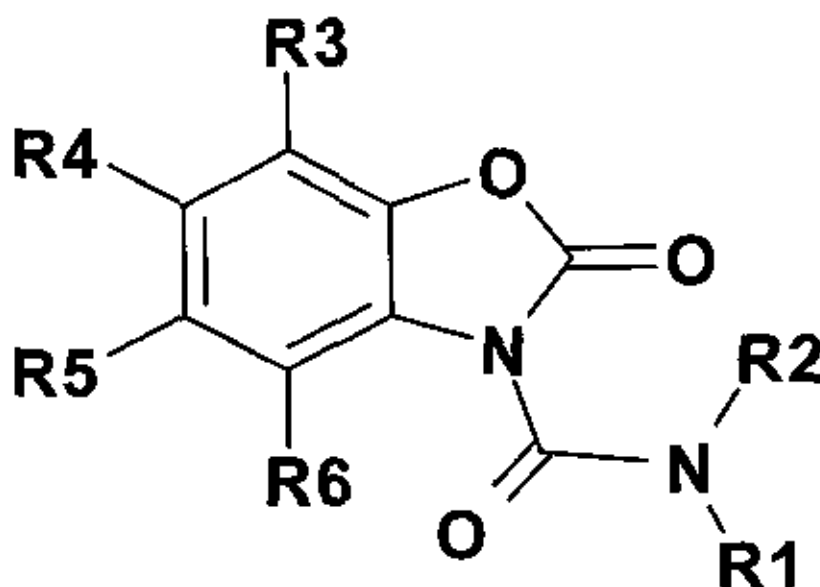
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 28 JUL 2007
adpall

- ☒ 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

FIGURA CARACTERÍSTICA



☒ Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE
 R.P.M.

C.C. No. 2.930.516 de Bogotá - T.P.A. 2696 CSJ

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-128702-00000-0000

Período: 2007-12-05 15:03:48 Dep. 2020 NUCLEACION
Total: 462,000.00 Lvs. 379 FASE NACIONAL II
Código: 119

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 98,597
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	1,446,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	462,000.00
	TOTAL :	\$ 462,000.00

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, nombro(amos) a **LUIS PATIÑO LEYVA** y/o **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

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

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y 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 París el de de .

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**

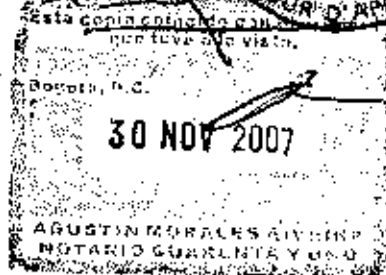
Notaire à Paris, certifié matériellement

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 Maitre PORCERY
3. agissant en qualité de Natale
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

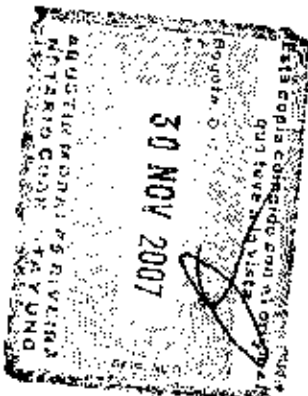
8. sous n°

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
vrai.



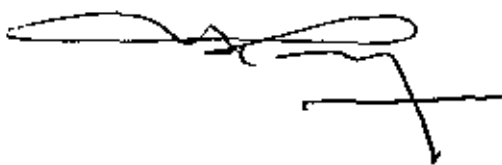
CERTIFICATION

COMPANIES

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

Signed in PARIS on this 19th day of February 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. en vertu de ses fonctions de Not. Étude

Attesté

5. à PARIS

6. le 29/02/2007

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

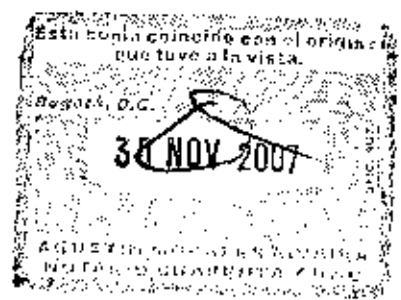
8. sous n° 17350

9. Soeur :

10. Signature :



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

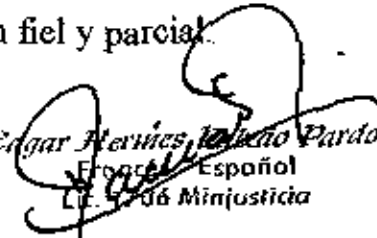
1. República Francesa. El presente documento público. 2. Fue firmado por el señor Pommery. 3. Actuando en calidad de notario. 4. Lleva el sello de la notaría.

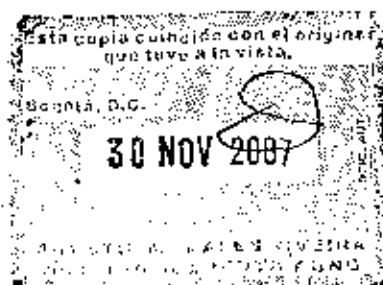
CERTIFICADO:

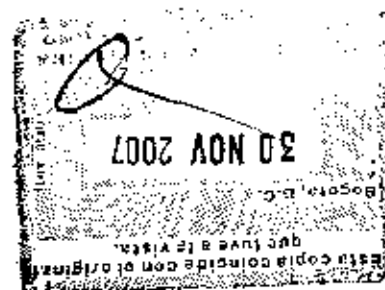
5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números 174190 y 173350. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

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
C.C. 4706 Minjusticia





MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

622036
Edmundo Díaz
CUYA FIRMA ATUELE 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.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/131233 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 263/58 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)

(74) Agent: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Industriepark Höchst, Geb. k 801, 65926 Frankfurt am
Main (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/005097

(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.

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

(25) Filing Language: German

(26) Publication Language: German

(30) Priority Data:
10 2005 026 808.0 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).

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

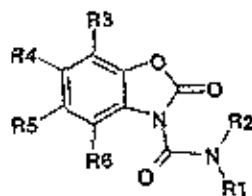
- with international search report

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: BENZOXAZOLE-2-ON DERIVATIVES AS LIPASE AND PHOSPHOLIPASE INHIBITORS

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



(57) Abstract: The invention relates to benzoxazole-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.

(1)

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

WO 2006/131233 A1

Description

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

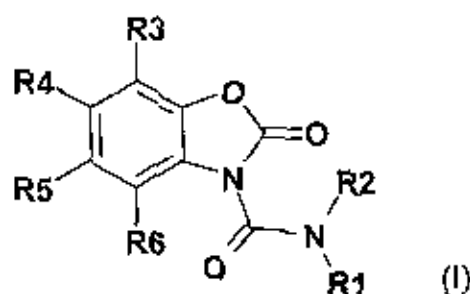
The present invention relates to benzooxazol-2-one derivatives of the general formula I, to their pharmaceutically useful salts and to their use as medicinal substances.

Benzooxazolone derivatives of similar structure are described in DE 3102907, FR1469297. However, these are used as pesticides and 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. 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 alternative compounds which have an inhibitory effect on hormone-sensitive lipase or endothelial lipase.

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



in which the meanings

are:

R1 (C₅-C₁₆)-alkyl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₆-C₁₀)-aryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₃-C₁₂)-cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-bicycle, where aryl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted one or more

times by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₃)-alkyloxy, hydroxy, (C₁-C₆)-alkylmercapto, amino, (C₁-C₆)-alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-alkylamino, mono-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₆)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkylcarbonyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethyloxy, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, aminosulfonyl;

R₂ hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl; or

R₁ and R₂ 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 -CHR₈-, -CR₈R_{8a}-, -(C=R₈)-, -NR₉-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, with the proviso that two units from the series -O-, -S-, -SO-, -SO₂- may not be adjacent;

R₃, R₄, R₅, R₆ independently of one another hydrogen, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₃)-alkyloxy-(C₁-C₃)-alkylene, hydroxy, (C₁-C₆)-alkylmercapto, amino, (C₁-C₆)-alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-alkylamino, (C₁-C₆)-alkylcarbonyl, COOR₇, trifluoromethyl, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-alkylsulfinyl, aminosulfonyl, pentafluorosulfanyl, (C₆-C₁₀)-aryl, (C₅-C₁₂)-heteroaryl, CO-NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-O-(C₁-C₆)-alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-NR₉R₁₀ or unsubstituted or mono- or poly-F-substituted (C₁-C₆)-alkyloxy;

with the proviso that not more than one of the substituents R₃, R₄, R₅ or R₆ is halogen;

and with the proviso that not more than one of the substituents R₃, R₄, R₅ or R₆ is (C₁-C₆)-alkyl;

R7 hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, benzyl;

R8, R8a independently of one another (C₁-C₆)-alkyl, halogen, trifluoromethyl, COOR7, cyclopropyl, cyclopropylene;

5

R9, R10 independently of one another hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, -(C₆-C₁₀)-aryl, (C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₃-C₁₂)-cycloalkyl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₆-C₁₀)-aryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₄-C₁₂)-cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-bicycle;

10

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

Preferred compounds of the formula I are those in which

15

R1 is (C₆-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₃)-alkylene-(C₆-C₁₀)-aryl, (C₁-C₃)-alkylene-(C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₃)-alkylene-(C₄-C₁₂)-cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-bicycle, where aryl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted one or more times by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₃)-alkyloxy, hydroxy, amino, (C₁-C₆)-alkylamino, trifluoromethyl;

20

R2 is hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl; 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 -CHR8-, -CR8R8a-, -(C=R8)-, -NR9-, -O-, -S-, with the proviso that two units from the series -O-, -S- may not be adjacent;

30

R3, R4, R5, R6 are independently of one another hydrogen, (C₁-C₃)-alkyloxy-(C₁-C₃)-alkylene, hydroxy, mono-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-alkylaminocarbonyl, COOR7, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-alkylsulfinyl, aminosulfonyl, pentafluorosulfanyl, (C₆-C₁₀)-aryl, (C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₆)-alkylcarbonyl, CO-NR9R10, O-CO-NR9R10, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-O-(C₁-C₆)-alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-NR9R10;

R7 is hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, benzyl;

R8, R8a are independently of one another (C₁-C₆)-alkyl, halogen, trifluoromethyl, COOR7, cyclopropyl, cyclopropylene;

R9, R10 are independently of one another hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-aryl, (C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₃-C₁₂)-cycloalkyl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₆-C₁₀)-aryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₄-C₁₂)-cycloalkyl.

Preferred compounds of the formula I are also those in which

R1 is (C₆-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₃)-alkylene-(C₆-C₁₀)-aryl, (C₁-C₃)-alkylene-(C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₃)-alkylene-(C₄-C₁₂)-cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-bicycle, where aryl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted one or more times by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₃)-alkyloxy, hydroxy, amino, (C₁-C₆)-alkylamino, trifluoromethyl;

R2 is hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl; 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 -CHR₈-, -CR₈R_{8a}-, -(C=R₈)-, -NR₉-, -O-, -S-, with the proviso that two units from the series -O-, -S- may not be adjacent;

5

R₃, R₄, R₅, R₆ are independently of one another hydrogen, (C₁-C₃)-alkyloxy-(C₁-C₃)-alkylene, hydroxy, COOR₇, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-alkylsulfinyl, aminosulfonyl, pentafluorosulfanyl, (C₆-C₁₀)-aryl, (C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₆)-alkylcarbonyl, CO-NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-O-(C₁-C₆)-alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-NR₉R₁₀;

10

R₇ is hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, benzyl;

15

R₈, R_{8a} are independently of one another (C₁-C₆)-alkyl, halogen, trifluoromethyl, COOR₇, cyclopropyl, cyclopropylene;

R₉, R₁₀ are independently of one another hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-aryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₆-C₁₀)-aryl.

20

Particularly preferred compounds of the formula I are those in which

25

R₁ is (C₆-C₁₂)-alkyl, benzyl, (C₁-C₃)-alkylene-(C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₃)-alkylene-(C₄-C₁₂)-cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-bicycle, where aryl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted one or more times by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₃)-alkyloxy, hydroxy, amino, (C₁-C₆)-alkylamino, trifluoromethyl;

30

R₂ is hydrogen; or

13
13

- 5 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 -CHR8-, -CR8R8a-, -(C=R8)-, -NR9-, -O-, -S-, with the proviso that two units from the series -O-, -S- may not be adjacent;
- 10 R3, R4, R5, R6 are independently of one another hydrogen, hydroxy, COOR7, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, aminosulfonyl, pentafluorosulfanyl, phenyl, (C₁-C₆)-alkylcarbonyl, CO-NR9R10, O-CO-NR9R10, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-O-(C₁-C₆)-alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-NR9R10;
- 15 R7 is hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl;
- R8, R8a are independently of one another (C₁-C₆)-alkyl, halogen, trifluoromethyl, COOR7, cyclopropyl;
- 20 R9, R10 are independently of one another hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl.

A further particularly preferred embodiment are compounds of the formula I in which

- 25 R3, R6 is hydrogen, R4 or R5 is not hydrogen.

Further preferred compounds of the formula I are those in which

- 30 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 -CHR₈-, -NR₉-, in which R₈ is as defined above, and R₉ is (C₁-C₆)-alkyl or cyclopropyl.

5 A further particularly preferred embodiment are compounds of the formula I in which

R₂ is hydrogen.

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

R₁ is (C₆-C₁₂)-alkyl, benzyl, -CH₂-(C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₈-C₁₄)-bicycle, where benzyl, heteroaryl or bicycle may be substituted one or more times by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₃)-alkyloxy, hydroxy, amino, (C₁-C₆)-alkylamino, trifluoromethyl;

R₂ is hydrogen;

R₃ is hydrogen;

R₄, R₅ are independently of one another hydrogen, hydroxy, mono-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-alkylaminocarbonyl, COOR₇, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, aminosulfonyl, phenyl, (C₁-C₆)-alkylcarbonyl, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-O-(C₁-C₆)-alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-NR₉R₁₀;

R₆ is hydrogen.

30 Particularly preferred compounds of the formula I are those in which

15

R1 is (C₇-C₁₂)-alkyl, benzyl, (C₁-C₃)-alkylene-(C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₃)-alkylene-(C₄-C₁₂)-cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-bicycle, where benzyl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₃)-alkyloxy or trifluoromethyl;

5

R2 is hydrogen.

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

10

R1 is (C₆-C₁₂)-alkyl or benzyl, where benzyl may be substituted one or more times by (C₁-C₆)-alkyl;

R2 is hydrogen;

15

R3 is hydrogen;

R4, R5 are independently of one another hydrogen, halogen or (C₁-C₆)-alkylcarbonyl;

20

R6 is hydrogen.

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

25

R1 is benzyl, (C₁-C₃)-alkylene-(C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₃)-alkylene-(C₄-C₁₂)-cycloalkyl, -(C₈-C₁₄)-bicycle, where benzyl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₃)-alkyloxy or trifluoromethyl;

30

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.

5

The alkyl radicals in the substituents R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R8a, R9 and R10 may be either straight-chain or branched. Halogen is fluorine, chlorine, bromine or iodine, in particular fluorine or chlorine.

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

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.

15

Suitable "heteroaryl rings" or "heteroaryl radicals" are, for example, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, quinolinyl, 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.

20

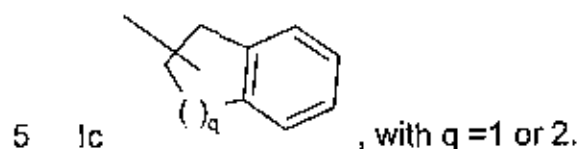
The heteroaryl rings or heteroaryl radicals may be substituted one or more times by suitable groups.

25

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.

- 30 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



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.

- 10 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, succinic, p-toluenesulfonic and tartaric acid. Suitable pharmaceutically acceptable
- 15 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.

- 20 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.

- 25 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
- 30 metabolite thereof.

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.

5 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
10 are a further aspect of the invention.

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.

15

Use

The compounds of the invention of the general formula I in which the meanings are:

20

R1 (C₅-C₁₆)-alkyl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₆-C₁₀)-aryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₃-C₁₂)-cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-bicycle, where aryl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted one or more times by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₃)-alkyloxy, hydroxy, (C₁-C₆)-alkylmercapto, amino, (C₁-C₆)-alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-alkylamino, mono-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkylcarbonyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethyloxy, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, aminosulfonyl;

25

30 R2 hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl; or

- R1 and R2 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 -CHR8-, -CR8R8a-, -(C=R8)-, -NR9-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, with the proviso that two units from the series -O-, -S-, -SO-, -SO₂- may not be adjacent;
- 5 R3, R4, R5, R6 independently of one another hydrogen, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₃)-alkyloxy-(C₁-C₃)-alkylene, hydroxy, (C₁-C₆)-alkylmercapto, amino, (C₁-C₆)-alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-alkylamino, (C₁-C₆)-alkylcarbonyl, COOR7, trifluoromethyl, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-alkylsulfinyl, aminosulfonyl, pentafluorosulfanyl, (C₆-C₁₀)-aryl, (C₅-C₁₂)-heteroaryl, CO-NR9R10, O-CO-NR9R10, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-O-(C₁-C₆)-alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-NR9R10 or unsubstituted or mono- or poly-F-substituted (C₁-C₆)-alkyloxy;
- 10 R7 hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, benzyl;
- R8, R8a independently of one another (C₁-C₆)-alkyl, halogen, trifluoromethyl, COOR7, cyclopropyl, cyclopropylene;
- 15 R9, R10 independently of one another hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, -(C₆-C₁₀)-aryl, (C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₃-C₁₂)-cycloalkyl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₆-C₁₀)-aryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₄-C₁₂)-cycloalkyl, (C₆-C₁₄)-bicycle;
- 20 the tautomeric forms of the compounds and the physiologically tolerated salts thereof 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
- 25
- 30

breakdown of fats in fat cells and thus for transferring fat constituents into the blood stream. Inhibition of this enzyme is 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 pancreatic damage.

The compounds of the invention of the general formula I, especially those in which R₂ 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 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.

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.

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
3. Diabetes mellitus, especially type 2 diabetes, including the prevention of the sequelae associated therewith.

Particular aspects in this connection are

- hyperglycemia,

- improvement in insulin resistance,
- improvement in glucose tolerance,
- protection of the pancreatic β 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:

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

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

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

25

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
- 30 - vascular restenosis or reocclusion
- chronic inflammatory bowel diseases such as, for example, Crohn's disease and ulcerative colitis

22
22

- pancreatitis
- other inflammatory states
- retinopathy
- adipose cell tumors
- 5 - *adipose cell carcinomas* such as, for example, liposarcoma
- 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.
- 10 - acute and chronic myeloproliferative disorders and lymphomas
- angiogenesis
- neurodegenerative disorders
- Alzheimer's disease
- multiple sclerosis
- 15 - Parkinson's disease
- erythematous-squamous dermatoses such as, for example, psoriasis
- *acne vulgaris*
- other skin disorders and dermatological conditions which are modulated by PPAR
- 20 - eczemas and neurodermatitis
- 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
- 25 - warts, including condylomata or condylomata acuminata
- 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
- 30 - skin cancer such as, for example, basal cell carcinoma, melanomas or cutaneous T-cell lymphomas

28
23

- localized benign epidermal tumors such as, for example, keratoderma, epidermal naevi
- chilblains
- high blood pressure
- 5 - syndrome X
- polycystic ovary syndrome (PCOS)
- asthma
- osteoarthritis
- lupus erythematosus (LE) or inflammatory rheumatic disorders such as, for
- 10 example, rheumatoid arthritis
- vasculitis
- wasting (cachexia)
- gout
- ischemia/reperfusion syndrome
- 15 - acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Compounds which inhibit endothelial lipase are particularly suitable for the treatment and/or prevention of

- 20 1. Dyslipidemias and general impairments of lipid metabolism and their sequelae 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
 - 25 concentrations,
 - low HDL cholesterol concentration
 - low ApoA lipoprotein concentrations
 - high LDL cholesterol concentrations
 - small dense LDL cholesterol particles
 - 30 - high ApoB lipoprotein concentrations

24
20

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

- obesity (excess weight), including central obesity
- thromboses, hypercoagulable and prothrombotic states (arterial and venous)
- high blood pressure
- heart failure such as, for example (but not restricted thereto), following myocardial infarction, hypertensive heart disease or cardiomyopathy
- diabetes mellitus, in particular type 2 diabetes including the prevention of the sequelae associated therewith (hyperglycemia, glucose intolerance, loss of pancreatic β cells, macro- and microvascular disorders)

3. 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, liposarcomas
- 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 the urinary tract, of the genital tract, prostate carcinomas etc.
- acute and chronic myeloproliferative disorders and lymphomas
- angiogenesis
- neurodegenerative disorders
- Alzheimer's disease
- multiple sclerosis

- Parkinson's disease
 - erythematous-squamous dermatoses such as, for example, psoriasis
 - acne vulgaris
 - *other skin disorders and dermatological conditions which are modulated by*
- 5 PPAR
- eczemas and neurodermatitis
 - dermatitis such as, for example, seborrheic dermatitis or photodermatitis
 - keratitis and keratoses such as, for example, *seborrheic keratoses, senile keratoses, actinic keratosis, photo-induced keratoses or keratosis follicularis*
- 10
- keloids and keloid prophylaxis
 - warts, including condylomata or condylomata acuminata
 - human papilloma viral (HPV) infections such as, for example, venereal papillomata, viral warts such as, for example, *molluscum contagiosum, leukoplakia*
- 15
- papular dermatoses such as, for example, lichen planus
 - skin cancer such as, for example, basal-cell carcinomas, melanomas or cutaneous T-cell lymphomas
 - localized benign epidermal tumors such as, for example, keratodema, epidermal naevi
- 20
- chilblains
 - high blood pressure
 - syndrome X
 - polycystic ovary syndrome (PCOS)
 - asthma
- 25
- osteoarthritis
 - lupus erythematosus (LE) or inflammatory rheumatic disorders such as, for example, rheumatoid arthritis
 - vasculitis
 - wasting (cachexia)
- 30
- gout
 - ischemia/reperfusion syndrome
 - acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Formulations

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 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 doses may contain, for example, from 1 mg to 10 g of the active ingredient. Thus, 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 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. 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.

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.

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.

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.

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 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%.

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).

The compounds of the formula I 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.

- 5 The compounds of the formula I with R² 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.

10

Combinations with other medicaments

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

15

1. medicaments which lower blood glucose, antidiabetics,
2. active ingredients for the treatment of dyslipidemias,
3. antiatherosclerotic medicaments,

20

4. antiobesity agents,
5. antiinflammatory active ingredients
6. active ingredients for the treatment of malignant tumors
7. antithrombotic active ingredients
8. active ingredients for the treatment of high blood pressure

25

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.

30

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.

Examples which may be mentioned are:

5 Antidiabetics

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) or Apidra®, and other fast-acting insulins (see US 6,221,633), GLP-1 receptor modulators as described in WO 01/04146 or 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 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.

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: 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).

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

5

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

10

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, 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),

15

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).

20

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.

25

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with an α -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.

30

Lipid modulators

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.

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, colestesvelam.

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 02/50027, or ezetimibe, tiqueside, parnaqueside.

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

- 5 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-[[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]methyl]glycine) or as described in
 10 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,
 15 gemfibrozil, clofibrate, bezafibrate.

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

- 20 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.

- 25 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
 30 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.

5

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

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

Antiobesity agents

15 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.

20 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).

25 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)),
30 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- β 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);

5 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.

10 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-renaline system, calcium antagonists, beta blockers etc.

15 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.

20 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.

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

1. HSL inhibition assay

30

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 5x 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 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 hydroxylapatite 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 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:

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

- 5 (phosphatidylcholine/phosphatidylinositol 3:1 w/v) are mixed, dried with N_2 and then taken up in 2 ml of 0.1 M KPi (pH 7.0) by ultrasound treatment (Branson 250, 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
- 10 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ pepstatin, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ leupeptin) and incubated at 37°C for 30 min. Addition of 3.25 ml of methanol/chloroform/heptane (10:9:7) and of 1.05 ml
- 15 of 0.1 M K_2CO_3 , 0.1 M boric acid (pH 10.5) is followed by thorough mixing and finally centrifugation ($800 \times g$, 20 min). After phase separation, one equivalent of the upper phase (1 ml) is removed and the radioactivity is determined by liquid scintillation measurement.

1.3 Evaluation of the HSL-inhibitory effect:

- 20 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
- 25 software package is used to analyze the data.

2. EL inhibition assay:

2.1. Preparation of EL

- 30 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

- 5 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
- 10 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 μg of 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phospho-
- 15 choline (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 μl of chloroform and then transferring 157 μl 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
- 20 place at 37°C for 60 minutes. For this purpose, 45 μl of the substrate solution are incubated with 1 μl of inhibitor of appropriate concentration (dissolved in DMSO, pure DMSO solution is used as control) and 5 μl of enzyme solution (conditioned medium). Then 3 μl 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
- 25 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} .

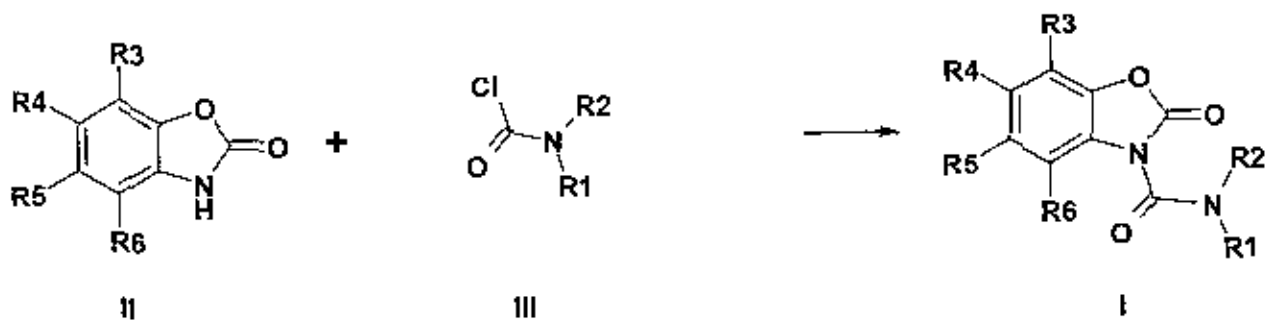
2.4. Further EL inhibition assay:

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.

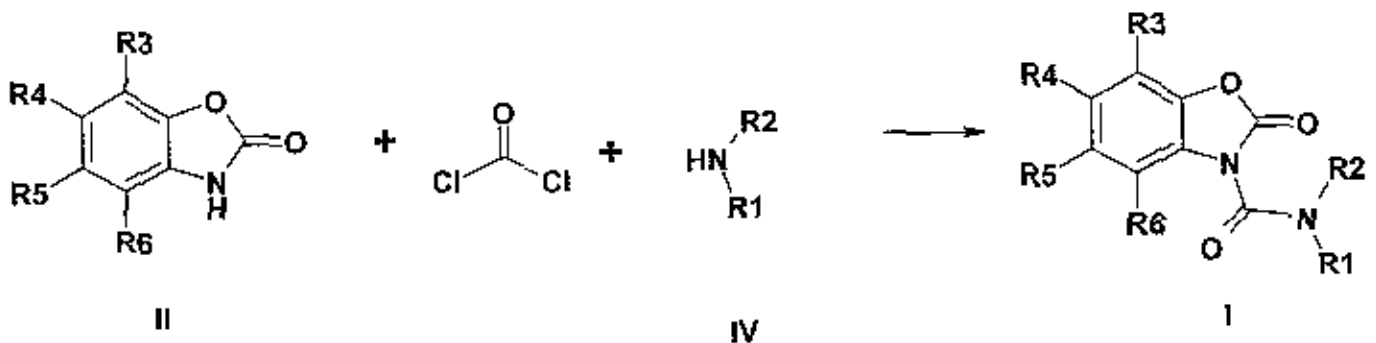
The substrate solution is prepared by dissolving 100 μ g of 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phosphocholine (manufacturer Molecular Probes) in 100 μ l of DMSO and taking up in 2.4 mg of tripalmitin (Sigma) in 393 μ l of chloroform which comprises 20 mg/ml DOP-choline (1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine). 39.3 μ l of this lipid mixture are transferred into a fresh reaction vessel, and the solvent is evaporated off. 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 90 minutes. For this purpose, 20 μ l of the substrate solution are incubated with 2 μ l of inhibitor of appropriate concentration (dissolved in 10% DMSO, using 10% strength DMSO solution for control) and 2 μ l of enzyme solution (conditioned medium). The 4 μ 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.

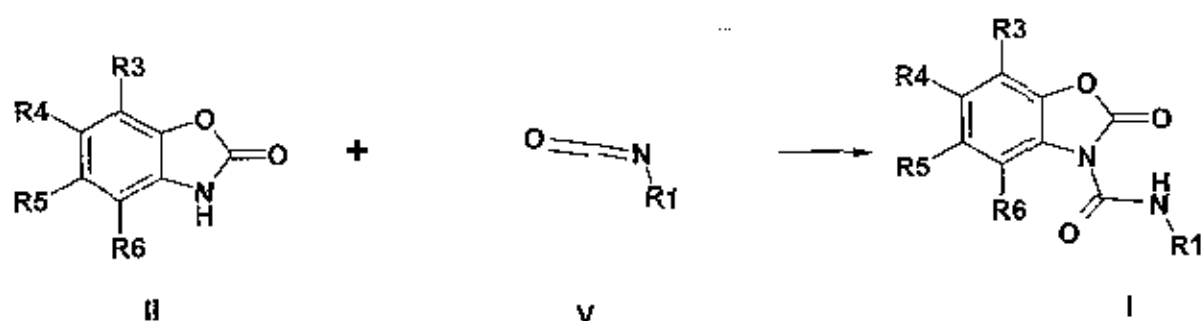
Preparation processes

- 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 benzoxazol-2-one derivatives II with carbamoyl chlorides III (method A), or in two stages by reacting benzoxazol-2-one derivatives II with phosgene or equivalents such as trichloromethyl chlorocarbonate, ditrichloromethyl carbonate or 4-nitrophenyl chloroformate and further reaction of the resulting benzoxazol-2-onecarboxylic acid derivative with amines IV (method B). For compounds in which R₂ is hydrogen, the benzoxazol-2-one derivatives II can also be reacted with the appropriate isocyanates V R₁-N=C=O.



15





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 benzoxazol-2-one derivatives employed as starting compounds II 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).

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

Examples

Example 1:

6-Acetyl-2-oxobenzoxazole-3-benzylcarboxamide

100 mg (0.565 mmol) of 6-acetyl-3H-benzoxazol-2-one were dissolved in 5 ml of pyridine. Addition of 90.3 mg (0.678 mmol) of benzyl isocyanate was followed by stirring at 80°C for 5 h, addition of the same amount of benzyl isocyanate once again

and stirring at 100°C for 5 h. The reaction mixture was concentrated and purified by preparative HPLC (PR18, acetonitrile/water 0.1% TFA). Yield: 27 mg (16%), M+H+: 311.1.

5 Example 2:

6-Acetyl-2-oxobenzooxazole-3-(2-methylbenzyl)carboxamide

100 mg (0.565 mmol) of 6-acetyl-3H-benzooxazol-2-one were reacted in analogy to
10 Example 1 with 99.8 mg (0.678 mmol) of 2-methylbenzyl isocyanate. Yield: 63 mg (34%), M+H+: 325.15.

Example 3:

15 6-Acetyl-2-oxobenzooxazole-3-hexylcarboxamide

100 mg (0.565 mmol) of 6-acetyl-3H-benzooxazol-2-one were reacted in analogy to
Example 1 with 86.2 mg (0.678 mmol) of 1-isocyanatohexane. Yield: 77 mg (45%),
M+H+: 305.15.

20

Example 4:

5-Chloro-2-oxobenzooxazole-3-hexylcarboxamide

25 100 mg (0.59 mmol) of 5-chloro-3H-benzooxazol-2-one were reacted in analogy to
Example 1 with 112.6 mg (0.885 mmol) of 1-isocyanatohexane in the presence of
ethyl-diisopropylamine in THF at 70°C. Yield: 125 mg (71%), M+H+: 297.1.

30 Example 5:

2-Oxobenzooxazole-3-(2-methylbenzyl)carboxamide

100 mg (0.74 mmol) of 3H-benzooxazol-2-one were reacted in analogy to Example 1
35 with 130.7 mg (0.888 mmol) of 1-isocyanatomethyl-2-methylbenzene in dioxane at
60°C. Yield: 76 mg (36%), M+H+: 283.25.

45
45

Example 6:

2-Oxobenzooxazole-3-hexylcarboxamide

- 5 100 mg (0.74 mmol) of 3H-benzooxazol-2-one were reacted in analogy to Example 1 with 113 mg (0.888 mmol) of 1-isocyanatohexane in dioxane at 80°C. Yield: 163 mg (84%), M+H+: 263.13.

10 Example 7:

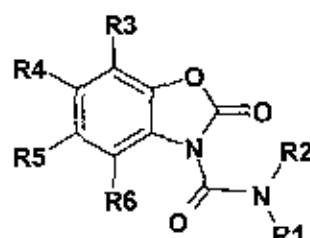
5-Chloro-2-oxobenzooxazole-3-benzylcarboxamide

- 15 100 mg (0.59 mmol) of 5-chloro-3H-benzooxazol-2-one were reacted in analogy to Example 1 with 94 mg (0.7 mmol) of isocyanatomethylbenzene in dioxane at 80°C. Yield: 73 mg (41%), M+H+: 303.05.

46
46

Claims

1. A compound of the formula 1



(I)

wherein the meanings are

R1 (C₅-C₁₆)-alkyl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₆-C₁₀)-aryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₃-C₁₂)-cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-bicycle, where aryl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted one or more times by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₃)-alkyloxy, hydroxy, (C₁-C₆)-alkylmercapto, amino, (C₁-C₆)-alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-alkylamino, mono-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkylcarbonyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, aminosulfonyl;

R2 hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl; or

R1 and R2 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 -CHR₈-, -CR₈R_{8a}-, -(C=R₈)-, -NR₉-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, with the proviso that two units from the series -O-, -S-, -SO-, -SO₂- may not be adjacent;

R3, R4, R5, R6 independently of one another hydrogen, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₃)-alkyloxy-(C₁-C₃)-alkylene, hydroxy, (C₁-C₆)-alkylmercapto, amino,

(C₁-C₆)-alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-alkylamino, (C₁-C₆)-alkylcarbonyl, COOR₇, trifluoromethyl, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-alkylsulfinyl, aminosulfonyl, pentafluorosulfanyl, (C₆-C₁₀)-aryl, (C₅-C₁₂)-heteroaryl, CO-NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-O-(C₁-C₆)-alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-NR₉R₁₀ or unsubstituted or mono- or poly-F-substituted (C₁-C₆)-alkyloxy;

with the proviso that not more than one of the substituents R₃, R₄, R₅ or R₆ is halogen;
and with the proviso that not more than one of the substituents R₃, R₄, R₅ or R₆ is (C₁-C₆)-alkyl;

R₇ hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, benzyl;

R₈, R_{8a} independently of one another (C₁-C₆)-alkyl, halogen, trifluoromethyl, COOR₇, cyclopropyl, cyclopropylene;

R₉, R₁₀ independently of one another hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, -(C₆-C₁₀)-aryl, (C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₃-C₁₂)-cycloalkyl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₆-C₁₀)-aryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₄-C₁₂)-cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-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

R₁ is (C₆-C₁₂)-alkyl, (C₁-C₃)-alkylene-(C₆-C₁₀)-aryl, (C₁-C₃)-alkylene-(C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₃)-alkylene-(C₄-C₁₂)-cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-bicycle, where aryl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted one or

more times by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₃)-alkyloxy, hydroxy, amino, (C₁-C₆)-alkylamino, trifluoromethyl;

R₂ is hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl; 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 -CHR₈-, -CR₈R_{8a}-, -(C=R₈)-, -NR₉-, -O-, -S-, with the proviso that two units from the series -O-, -S- may not be adjacent;

R₃, R₄, R₅, R₆ are independently of one another hydrogen, (C₁-C₃)-alkyloxy-(C₁-C₃)-alkylene, hydroxy, COOR₇, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-alkylsulfinyl, aminosulfonyl, pentafluorosulfanyl, (C₆-C₁₀)-aryl, (C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₆)-alkylcarbonyl, CO-NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-O-(C₁-C₆)-alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-NR₉R₁₀;

R₇ is hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, benzyl;

R₈, R_{8a} are independently of one another (C₁-C₆)-alkyl, halogen, trifluoromethyl, COOR₇, cyclopropyl, cyclopropylene;

R₉, R₁₀ are independently of one another hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-aryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₆-C₁₀)-aryl.

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

R₁ is (C₆-C₁₂)-alkyl, benzyl, (C₁-C₃)-alkylene-(C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₃)-alkylene-(C₄-C₁₂)-cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-bicycle, where aryl, heteroaryl,

cycloalkyl or bicycle may be substituted one or more times by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₃)-alkyloxy, hydroxy, amino, (C₁-C₆)-alkylamino, trifluoromethyl;

5 R2 is hydrogen; or

10 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 -CHR₈-, -CR₈R_{8a}-, -(C=R₈)-, -NR₉-, -O-, -S-, with the proviso that two units from the series -O-, -S- may not be adjacent;

15 R3, R4, R5, R6 are independently of one another hydrogen, hydroxy, COOR₇, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, aminosulfonyl, pentafluorosulfanyl, phenyl, (C₁-C₆)-alkylcarbonyl, CO-NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-O-(C₁-C₆)-alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-NR₉R₁₀;

20

R7 is hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl;

R8, R8a are independently of one another (C₁-C₆)-alkyl, halogen, trifluoromethyl, COOR₇, cyclopropyl;

25

R9, R10 are independently of one another hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl.

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

30 R3, R6 is hydrogen, R4 or R5 is not hydrogen.

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

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 -CHR⁸-, -NR⁹-, in which R⁸ is as defined above, and R⁹ is (C₁-C₆)-alkyl or cyclopropyl.

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

R1 is (C₆-C₁₂)-alkyl, benzyl, -CH₂-(C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₈-C₁₄)-bicycle, where benzyl, heteroaryl or bicycle may be substituted one or more times by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₃)-alkyloxy, hydroxy, amino, (C₁-C₆)-alkylamino, trifluoromethyl;

R2 is hydrogen;

R3 is hydrogen;

R4, R5 are independently of one another hydrogen, hydroxy, mono-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₆)-alkylaminocarbonyl, COOR⁷, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, aminosulfonyl, phenyl, (C₁-C₆)-alkylcarbonyl, O-CO-NR⁹R¹⁰, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-O-(C₁-C₆)-alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-alkylene-CO-NR⁹R¹⁰;

R6 is hydrogen.

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

R1 is (C₆-C₁₂)-alkyl or benzyl, where benzyl may be substituted one or more times by (C₁-C₆)-alkyl;

R2 is hydrogen;

R3 is hydrogen;

5 R4, R5 are independently of one another hydrogen, halogen or (C₁-C₆)-alkylcarbonyl;

R6 is hydrogen.

10 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 in which the meanings are

15 R1 (C₅-C₁₆)-alkyl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₆-C₁₀)-aryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₅-C₁₂)-heteroaryl, (C₁-C₄)-alkylene-(C₃-C₁₂)-cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-bicycle, where
 20 aryl, heteroaryl, cycloalkyl or bicycle may be substituted one or more times by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₃)-alkyloxy, hydroxy, (C₁-C₆)-alkylmercapto, amino, (C₁-C₆)-alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-alkylamino, mono-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-alkylcarbonyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethyloxy, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, aminosulfonyl;

25 R2 hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl; or

R1 and R2 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
 30 replaced by one to three atoms or atomic groups from the series -CHR₈-, -CR₈R_{8a}-, -(C=R₈)-, -NR₉-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-,

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

5 R3, R4, R5, R6 independently of one another hydrogen, halogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_3) -alkyloxy- (C_1-C_3) -alkylen, hydroxy, (C_1-C_6) -alkylmercapto, amino, (C_1-C_6) -alkylamino, di- (C_2-C_{12}) -alkylamino, (C_1-C_6) -alkylcarbonyl, COOR7, trifluoromethyl, (C_1-C_6) -alkylsulfonyl, (C_1-C_6) -alkylsulfinyl, aminosulfonyl, pentafluorosulfanyl, (C_6-C_{10}) -aryl, (C_5-C_{12}) -heteroaryl, CO-NR9R10, O-CO-NR9R10, O-CO- (C_1-C_6) -alkylene-CO-O- (C_1-C_6) -
10 alkyl, O-CO- (C_1-C_6) -alkylene-CO-OH, O-CO- (C_1-C_6) -alkylene-CO-NR9R10 or unsubstituted or mono- or poly-F-substituted (C_1-C_6) -alkyloxy;

15 R7 hydrogen, (C_1-C_6) -alkyl, benzyl;

R8, R8a independently of one another (C_1-C_6) -alkyl, halogen, trifluoromethyl, COOR7, cyclopropyl, cyclopropylene;

20 R9, R10 independently of one another 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_6-C_{14}) -bicycle;

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

30 10. The use of the compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7 or 9 for producing a medicament for the treatment and/or prevention of disorders in which insulin resistance is involved.

53
55

11. The use of the compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7 or 9 for producing a medicament for the treatment and/or prevention of diabetes mellitus and the sequelae associated therewith.

5 12. The use of the compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7 or 9 for producing a medicament for the treatment and/or prevention of dyslipidemias and the sequelae thereof.

10 13. The use of the compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7 or 9 for producing a medicament for the treatment and/or prevention of conditions associated with the metabolic syndrome.

15 14. The use of the compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7 or 9 for producing a medicament for the treatment and/or prevention of conditions associated with reduced HDL level.

20 15. The use of the compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7 or 9 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 or 9 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.

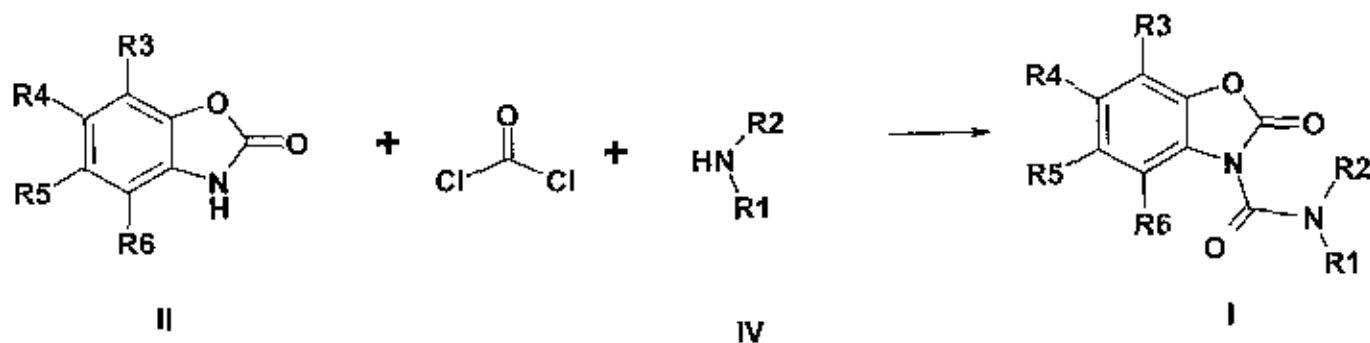
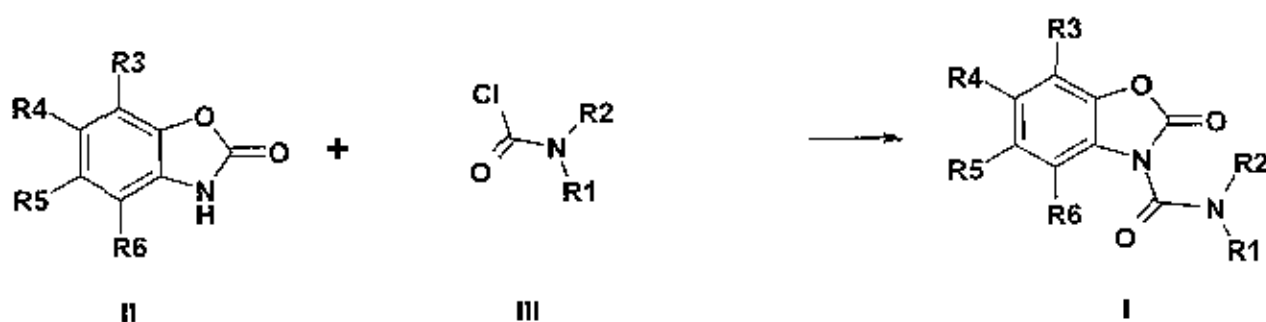
18. A process for preparing compounds of the general formula I as claimed in claims 1 to 7, which comprises benzooxazol-2-one derivatives of the formula II

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

or

b) in two stages being reacted first with phosgene or equivalents such as 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 hydrogen as claimed in claims 1 to 7, which comprises reacting benzoxazol-2-one derivatives of the formula II with isocyanates of the formula V: $O=C=N-R1$.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/005097

56
56A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D263/58 A61K31/423

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 1 469 297 A (CIBA SOCIETE ANONYME) 10 February 1967 (1967-02-10) cited in the application page 1, column 1, line 26 - line 29; claim 1	1-5, 18, 19
X	RONALD J. NACHMAN: "3-(1-imidazolyl)-6-methoxy-2-benzoxalinone" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 22, 1985, pages 279-280, XP002392653 USPROVO, UT page 279, column 1, compound 2; page 280, column 1, paragraph 1	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

28 July 2006

Date of mailing of the international search report

14/08/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/005097

87
5X

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; AYUPOVA, A. T. ET AL: "Synthesis of some 3-acylbenzoxazolinones" XP002392688 retrieved from STN Database accession no. 2000:632971 abstract & O'ZBEKISTON KIMYO JURNALI, (2), 30-33 CODEN: OKJZA6; ISSN: 0042-1707, 2000,	1-3,19
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ZINNER, HELMUT ET AL: "Benzazoles. IV. Mannich bases of benzoxazolone" XP002392689 retrieved from STN Database accession no. 1957:39211 abstract & CHEMISCHE BERICHTE, 89, 2131-6 CODEN: CHBEAM; ISSN: 0009-2940, 1956,	1,19
A	WO 01/57002 A (ADIR ET COMPAGNIE; LESIEUR, DANIEL; BLANC-DELMAS, ELODIE; YOUS, SAID;) 9 August 2001 (2001-08-09) page 15, line 14 - page 16, line 28; claims 1,15,16,20,22,25; examples 1-4,20-24,34,35	1,10-17
A	EP 0 768 305 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 16 April 1997 (1997-04-16) claims 1,15; example 2	1,10-17
A	EP 0 463 944 A (ADIR ET COMPAGNIE) 2 January 1992 (1992-01-02) claims 1,10; examples 1-13,22-31	1,17
A	WO 2004/094394 A (ELI LILLY AND COMPANY; EACHO, PATRICK, IRVING; FOXWORTHY-MASON, PATRIC) 4 November 2004 (2004-11-04) cited in the application claims 1,9-15	10-17
A	WO 2004/094393 A (ELI LILLY AND COMPANY; EACHO, PATRICK, IRVING; FOXWORTHY-MASON, PATRIC) 4 November 2004 (2004-11-04) cited in the application claims 1,9-14	10-17
A	WO 2004/035550 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 29 April 2004 (2004-04-29) cited in the application abstract; claims 1,11-13	10-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/005097

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 1469297	A	10-02-1967	NONE	
WO 0157002	A	09-08-2001	AT 242223 T	15-06-2003
			AU 775281 B2	29-07-2004
			AU 3195301 A	14-08-2001
			BR 0108046 A	28-01-2003
			CA 2398674 A1	09-08-2001
			CN 1396915 A	12-02-2003
			CZ 20022646 A3	13-11-2002
			DE 60100335 D1	10-07-2003
			DE 60100335 T2	06-05-2004
			DK 1252150 T3	29-09-2003
			EA 4676 B1	24-06-2004
			EP 1252150 A1	30-10-2002
			ES 2201029 T3	16-03-2004
			FR 2804431 A1	03-08-2001
			HK 1052007 A1	14-10-2005
			KU 0204354 A2	28-04-2003
			JP 2003521541 T	15-07-2003
			MX PA02007402 A	09-12-2002
			NO 20023662 A	27-09-2002
			NZ 520260 A	28-05-2004
			PL 356911 A1	12-07-2004
			PT 1252150 T	30-09-2003
			SK 11162002 A3	09-01-2003
			US 2003040533 A1	27-02-2003
			ZA 200205599 A	01-12-2003
EP 0768305	A	16-04-1997	AU 716606 B2	02-03-2000
			AU 6810596 A	17-04-1997
			CA 2187576 A1	12-04-1997
			JP 9124620 A	13-05-1997
EP 0463944	A	02-01-1992	AT 112562 T	15-10-1994
			AU 631498 B2	26-11-1992
			AU 7917191 A	02-01-1992
			CA 2045257 A1	23-12-1991
			DE 69104416 D1	10-11-1994
			DE 69104416 T2	04-05-1995
			DK 463944 T3	03-04-1995
			ES 2064941 T3	01-02-1995
			FR 2663634 A1	27-12-1991
			IE 912147 A1	01-01-1992
			JP 2073413 C	25-07-1996
			JP 4230272 A	19-08-1992
			JP 7108904 B	22-11-1995
			NZ 238648 A	26-08-1992
			OA 9372 A	15-09-1992
			PT 98067 A	31-03-1992
			US 5147883 A	15-09-1992
			ZA 9104801 A	29-04-1992
WO 2004094394	A	04-11-2004	EP 1615900 A1	18-01-2006
WO 2004094393	A	04-11-2004	EP 1613608 A1	11-01-2006
WO 2004035550	A	29-04-2004	AU 2003275997 A1	04-05-2004
			BR 0315257 A	23-08-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/005097

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004035550 A		CA 2501734 A1	29-04-2004
		CN 1688555 A	26-10-2005
		DE 10247680 A1	22-04-2004
		EP 1554259 A1	20-07-2005
		HR 20050325 A2	30-06-2005
		JP 2006509734 T	23-03-2006
		MA 27404 A1	01-06-2005
		MX PA05003359 A	22-06-2005
		ZA 200501757 A	07-09-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/005097

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D263/58 A61K31/423

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D A61K

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, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FR 1 469 297 A (CIBA SOCIETE ANONYME) 10. Februar 1967 (1967-02-10) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Spalte 1, Zeile 26 - Zeile 29; Anspruch 1	1-5, 18, 19
X	RONALD J. NACHMAN: "3-(1-Imidazolyl)-6-methoxy-2-benzoxalinone " JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, Bd. 22, 1985, Seiten 279-280, XP002392653 USPROVO, UT page 279, column 1, compound 2; page 280, column 1, paragraph 1	1-3

☒

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 erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden

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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Juli 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14/08/2006

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.O. Box 537, Palaeum 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Rufet, J

61

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; AYUPOVA, A. T. ET AL: "Synthesis of some 3-acylbenzoxazolinones" XP002392688 gefunden im STN Database accession no. 2000:632971 Zusammenfassung & O'ZBEKISTON KIMYO JURNALI, (2), 30-33 CODEN: OKJZA6; ISSN: 0042-1707, 2000,	1-3, 19
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ZINNER, HELMUT ET AL: "Benzazoles. IV. Mannich bases of benzoxazoline" XP002392689 gefunden im STN Database accession no. 1957:39211 Zusammenfassung & CHEMISCHE BERICHTE, 89, 2131-6 CODEN: CHBEAM; ISSN: 0009-2940, 1956,	1, 19
A	WO 01/57002 A (ADIR ET COMPAGNIE; LESIEUR, DANIEL; BLANC-DELMAS, ELODIE; YOUS, SAID; 9. August 2001 (2001-08-09) Seite 15, Zeile 14 - Seite 16, Zeile 28; Ansprüche 1, 15, 16, 20, 22, 25; Beispiele 1-4, 20-24, 34, 35	1, 10-17
A	EP 0 768 305 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 16. April 1997 (1997-04-16) Ansprüche 1, 15; Beispiel 2	1, 10-17
A	EP 0 463 944 A (ADIR ET COMPAGNIE) 2. Januar 1992 (1992-01-02) Ansprüche 1, 10; Beispiele 1-13, 22-31	1, 17
A	WO 2004/094394 A (ELI LILLY AND COMPANY; EACHO, PATRICK, IRVING; FOXWORTHY-MASON, PATRIC) 4. November 2004 (2004-11-04) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1, 9-15	10-17
A	WO 2004/094393 A (ELI LILLY AND COMPANY; EACHO, PATRICK, IRVING; FOXWORTHY-MASON, PATRIC) 4. November 2004 (2004-11-04) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1, 9-14	10-17
A	WO 2004/035550 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 29. April 2004 (2004-04-29) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche 1, 11-13	10-17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP2006/005097

62

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
FR 1469297	A	10-02-1967	KEINE		
WO 0157002	A	09-08-2001	AT	242223 T	15-06-2003
			AU	775281 B2	29-07-2004
			AU	3195301 A	14-08-2001
			BR	0108046 A	28-01-2003
			CA	2398674 A1	09-08-2001
			CN	1396915 A	12-02-2003
			CZ	20022646 A3	13-11-2002
			DE	60100335 D1	10-07-2003
			DE	60100335 T2	06-05-2004
			DK	1252150 T3	29-09-2003
			EA	4676 B1	24-06-2004
			EP	1252150 A1	30-10-2002
			ES	2201029 T3	16-03-2004
			FR	2804431 A1	03-08-2001
			HK	1052007 A1	14-10-2005
			HU	0204354 A2	28-04-2003
			JP	2003521541 T	15-07-2003
			MX	PA02007402 A	09-12-2002
			NO	20023652 A	27-09-2002
			NZ	520260 A	28-05-2004
			PL	356911 A1	12-07-2004
			PT	1252150 T	30-09-2003
			SK	11162002 A3	09-01-2003
			US	2003040533 A1	27-02-2003
			ZA	200205599 A	01-12-2003
EP 0768305	A	16-04-1997	AU	716606 B2	02-03-2000
			AU	6810596 A	17-04-1997
			CA	2187576 A1	12-04-1997
			JP	9124620 A	13-05-1997
EP 0463944	A	02-01-1992	AT	112562 T	15-10-1994
			AU	631498 B2	26-11-1992
			AU	7917191 A	02-01-1992
			CA	2045257 A1	23-12-1991
			DE	69104416 D1	10-11-1994
			DE	69104416 T2	04-05-1995
			DK	463944 T3	03-04-1995
			ES	2064941 T3	01-02-1995
			FR	2663634 A1	27-12-1991
			IE	912147 A1	01-01-1992
			JP	2073413 C	25-07-1996
			JP	4230272 A	19-08-1992
			JP	7108904 B	22-11-1995
			NZ	238648 A	26-08-1992
			OA	9372 A	15-09-1992
			PT	98067 A	31-03-1992
			US	5147883 A	15-09-1992
			ZA	9104801 A	29-04-1992
WO 2004094394	A	04-11-2004	EP	1615900 A1	18-01-2006
WO 2004094393	A	04-11-2004	EP	1613608 A1	11-01-2006
WO 2004035550	A	29-04-2004	AU	2003275997 A1	04-05-2004
			BR	0315257 A	23-08-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/005097

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004035550 A	CA	2501734 A1	29-04-2004
	CN	1688555 A	26-10-2005
	DE	10247680 A1	22-04-2004
	EP	1554259 A1	20-07-2005
	HR	20050325 A2	30-06-2005
	JP	2006509734 T	23-03-2006
	NA	27404 A1	01-06-2005
	MX	PA05003359 A	22-06-2005
	ZA	200501757 A	07-09-2005

64-
60

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

5

La presente invención se refiere a derivados de benzooxazol-2-ona de fórmula general I, a sus sales farmacéuticamente útiles y a su uso como sustancias medicinales.

10 Los derivados de benzooxazolona de estructura similar han sido descritos en los documentos DE 3102907, FR1469297. Sin embargo, éstos se emplean como pesticidas y como fungicidas.

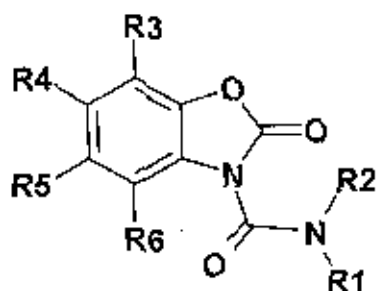
Los compuestos que presentan un efecto inhibidor sobre la lipasa sensible a
15 hormonas se describen en la técnica anterior en, por ejemplo, los documentos WO2004/035550, WO2005/073199 o WO03/051842.

Los compuestos con un efecto inhibidor sobre la lipasa endotelial se describen en la técnica anterior en, por ejemplo, los documentos WO2004/094394, WO2004/094393.

20

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

25 La invención se refiere a derivados de benzooxazol-2-ona de fórmula general I



30

en la cual los significados son:

- 5 R1 alquilo (C₅-C₁₆), alquilen-(C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), alquilen-(C₁-C₄)-heteroarilo (C₅-C₁₂), alquilen-(C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₁₂), biciclo (C₈-C₁₄), en el que el arilo, el heteroarilo, el cicloalquilo o el biciclo pueden encontrarse sustituidos una o más veces con halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₃), hidroxilo, alquil-(C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₂-C₈)-aminocarbonilo, alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilo, alquil-(C₁-C₆)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo;
- 10 R2 hidrógeno, alquilo (C₁-C₆); o
- 15 R1 y R2 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema de anillos de 4 a 7 miembros monocíclico, saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillos de 8 a 14 miembros bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, en los cuales los miembros individuales de los sistemas de anillos
- 20 pueden ser sustituidos por de uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR₈-, -CR₈R_{8a}-, -(C=R₈)-, -NR₉-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, con la premisa de que dos unidades de la serie -O-, -S-, -SO-, -SO₂- no pueden estar adyacentes;
- 25 R3, R4, R5, R6 independientemente uno del otro son hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi-(C₁-C₃)-alquilen (C₁-C₃), hidroxilo, alquil-(C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, di-alquil-(C₂-C₁₂)-amino, alquil-(C₁-C₆)-carbonilo, COOR₇, trifluorometilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, alquil-(C₁-C₆)-sulfinilo, aminosulfonilo, pentafluorosulfanilo, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₂), CO-NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-O-alquilo
- 30

(C₁-C₆), O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-NR₉R₁₀ o alquiloxi (C₁-C₆) mono- o poli-sustituído con F;

- 5 con la premisa de que no más de uno de los sustituyentes R₃, R₄, R₅ o R₆ sea halógeno;
y con la premisa de que no más de uno de los sustituyentes R₃, R₄, R₅ o R₆ sea alquilo (C₁-C₆);

- 10 R₇ hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), bencilo;
R₈, R_{8a} independientemente el uno del otro, alquilo (C₁-C₆), halógeno, trifluorometilo, COOR₇, ciclopropilo, ciclopropileno;
15 R₉, R₁₀ independientemente el uno del otro, alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₂), cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquilen-(C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀), alquilen-(C₁-C₄)-heteroarilo (C₅-C₁₂), alquilen-(C₁-C₄)-cicloalquilo (C₄-C₁₂), biciclo (C₈-C₁₄);

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

- 25 Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en los que

- 30 R₁ es alquilo (C₆-C₁₂), alquilen-(C₁-C₃)-arilo (C₆-C₁₀), alquilen-(C₁-C₃)-heteroarilo (C₅-C₁₂), alquilen-(C₁-C₃)-cicloalquilo (C₄-C₁₂), biciclo (C₈-C₁₄), en el que el arilo, el heteroarilo, el cicloalquilo o el biciclo pueden estar sustituidos una o más veces con halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₃), hidroxilo, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, trifluorometilo;

- R2 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6); o
- 5 R1 y R2 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un sistema de anillos de 5 a 6 miembros monocíclico saturado o un sistema de anillos de 9 a 10 miembros *bicíclico, saturado o parcialmente insaturado*, en los cuales los miembros individuales de los sistemas de anillos pueden ser sustituidos por de uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie $-CHR_8-$, $-CR_8R_{8a}-$, $-(C=R_8)-$, $-NR_9-$, $-O-$, $-S-$, con la premisa de que dos unidades de la serie $-O-$, $-S-$ no pueden estar adyacentes;
- 10
- 15 R3, R4, R5, R6 son cada uno independientemente del otro hidrógeno, alquiloxi- (C_1-C_3) -alquileo (C_1-C_3), hidroxí, mono-alquil- (C_1-C_3) -aminocarbonilo, di-alquil- (C_2-C_8) -aminocarbonilo, $COOR_7$, alquil- (C_1-C_6) -sulfonilo, alquil- (C_1-C_6) -sulfinilo, aminosulfonilo, pentafluorosulfanilo, arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{12}), alquil- (C_1-C_6) -carbonilo, $CO-NR_9R_{10}$, $O-CO-NR_9R_{10}$, $O-CO$ -alquilen- (C_1-C_6) - $CO-O$ -alquilo (C_1-C_6), $O-CO$ -alquilen- (C_1-C_6) - $CO-OH$, $O-CO$ -alquilen- (C_1-C_6) - $CO-NR_9R_{10}$;
- 20
- R7 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), bencilo;
- 25 R8, R8a son independientemente el uno del otro alquilo (C_1-C_6), halógeno, trifluorometilo, $COOR_7$, ciclopropilo, ciclopropileno;
- 30 R9, R10 son independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_{12}), alquilen- (C_1-C_4) -arilo (C_6-C_{10}), alquilen- (C_1-C_4) -heteroarilo (C_5-C_{12}), alquilen- (C_1-C_4) -cicloalquilo (C_4-C_{12}).

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

- 5 R1 es alquilo (C₆-C₁₂), alquilen-(C₁-C₃)-arilo (C₆-C₁₀), alquilen-(C₁-C₃)-heteroarilo (C₅-C₁₂), alquilen-(C₁-C₃)-cicloalquilo (C₄-C₁₂),
biciclo (C₈-C₁₄), en el que el arilo, el heteroarilo, el cicloalquilo o el
biciclo pueden estar sustituidos una o más veces con halógeno,
alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₃), hidroxí, amino, alquil-(C₁-C₆)-
amino, trifluorometilo;
- 10 R2 es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆); o
- 15 R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son un
sistema de anillos de 5 a 6 miembros monocíclico saturado o un
sistema de anillos de 9 a 10 miembros bicíclico saturado o
parcialmente insaturado, en los cuales los miembros individuales
de los sistemas de anillos pueden ser sustituidos por de uno a
tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR8-, -CR8R8a-,
-(C=R8)-, -NR9-, -O-, -S-, con la premisa que dos unidades de la
serie -O-, -S- no pueden estar adyacentes;
- 20 R3, R4, R5, R6 son cada uno independientemente de los demás
hidrógeno, alquiloxi-(C₁-C₃)-alquilen (C₁-C₃), hidroxí, COOR7,
alquilsulfonilo (C₁-C₆), alquilsulfínilo (C₁-C₆), aminosulfonilo,
pentafluorosulfanilo, arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₁₂), alquil-(C₁-
25 C₆)-carbonilo, CO-NR9R10, O-CO-NR9R10,
O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilen-(C₁-
C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-NR9R10;
- 30 R7 es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), bencilo;
- R8, R8a son independientemente el uno del otro alquilo (C₁-C₆), halógeno,
trifluorometilo, COOR7, ciclopropilo, ciclopropileno;

R9, R10 son independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), alquilen-(C₁-C₄)-arilo (C₆-C₁₀).

5

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

10 R1 es alquilo (C₆-C₁₂), bencilo, alquilen-(C₁-C₃)-heteroarilo (C₅-C₁₂), alquilen-(C₁-C₃)-cicloalquilo (C₄-C₁₂), biciclo (C₈-C₁₄), en el que el arilo, el heteroarilo, el cicloalquilo o el biciclo pueden estar sustituidos una o más veces con halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₃), hidroxilo, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, trifluorometilo;

15

R2 es hidrógeno; o

20 R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son un sistema de anillos de 5 a 6 miembros monocíclico saturado o un sistema de anillos de 9 a 10 miembros bicíclico saturado o parcialmente insaturado, en los cuales los miembros individuales de los sistemas de anillos pueden ser sustituidos por de uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR₈-, -CR₈R_{8a}-, -(C=R₈)-, -NR₉-, -O-, -S-, con la premisa que dos unidades de la serie -O-, -S- no pueden estar adyacentes;

25

30 R3, R4, R5, R6 son independientemente unos de otros hidrógeno, hidroxilo, COOR₇, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo, pentafluorosulfanilo, fenilo, alquil-(C₁-C₆)-carbonilo, CO-NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-NR₉R₁₀;

R7 es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆);

5 R8, R8a son independientemente el uno del otro alquilo (C₁-C₆), halógeno, trifluorometilo, COOR7, ciclopropilo;

R9, R10 son independientemente el uno del otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₆).

10

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

15 R3, R6 es hidrógeno, R4 o R5 no es hidrógeno.

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

20 R1 y R2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillos de 5 a 6 miembros monocíclico saturado, en el cual los miembros individuales del sistema de anillos pueden ser sustituidos por de uno a dos átomos o grupos atómicos de la serie -CHR8-, -NR9-, en la que R8 es como se ha definido anteriormente, y R9 es alquilo (C₁-C₆) o ciclopropilo.

25

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

30 R2 es hidrógeno.

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

- 5 R1 es alquilo (C₆-C₁₂), bencilo, -CH₂-heteroarilo (C₅-C₁₂), bíciclo (C₈-C₁₄), en el que el bencilo, el heteroarilo o el bíciclo pueden estar sustituidos una o más veces con halógeno, alquilo, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₃), hidroxilo, amino, alquil-(C₁-C₆)-amino, trifluorometilo;
- 10 R2 es hidrógeno;
- R3 es hidrógeno;
- 15 R4, R5 son independientemente el uno del otro hidrógeno, hidroxilo, monoalquil-(C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil-(C₂-C₆)-aminocarbonilo, COOR₇, alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo, fenilo, alquil-(C₁-C₆)-carbonilo, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen-(C₁-C₆)-CO-NR₉R₁₀;
- 20 R6 es hidrógeno.

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

- R1 es alquilo (C₇-C₁₂), bencilo, alquilen-(C₁-C₃)-heteroarilo (C₅-C₁₂), alquilen-(C₁-C₃)-cicloalquilo (C₄-C₁₂), bíciclo (C₈-C₁₄), en el que el bencilo, el heteroarilo, el cicloalquilo o el bíciclo pueden estar sustituidos con halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₃) o trifluorometilo;
- 30

R2 es hidrógeno.

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

R1 es alquilo (C_6-C_{12}) o bencilo, en el que el bencilo puede estar
sustituido una o más veces por alquilo (C_1-C_6);

10 R2 es hidrógeno;

R3 es hidrógeno;

R4, R5 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno o
15 alquil- (C_1-C_6) -carbonilo;

R6 es hidrógeno.

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

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

R2 es hidrógeno.

30