

67



QF

Organización y
Regulación de CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION

PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

09-107072

21. EXPEDIENTE No.

51. TITULO: 5-OXO-5-OXAZOLES COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL. C07D 261/12, A61K 31/42

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO: 174, Avenue de France, 75013 Paris, FRANCIA

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEIVA

22. BOGOTA, D.C.,

30 SET. 2009

09-11-2009

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107072-00000-0000

Fecha: 2009-09-30 14:58:31 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDPOSITO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107072-00000-0000

Fecha: 2009-09-30 14:58:31 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 169

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS

Dirección: 174, avenue de France
75013 Paris
FRANCIA

Nacionalidad o Domicilio: París - FRANCIA

Lugar de Constitución: FRANCIA

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 7560770 Fax: 7550158

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 2.930.616 TPA 2.698

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO No. 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/002314

Fecha 22/03/2008

Publicación Internacional No. WO 2008/122357 A1

Fecha 16/10/2008

⑥

Título (54)

5-OXOISOXAZOLES COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 261/12, A61K 31/42

⑧

Prioridad

(33) Pais de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

EP

05/04/2007

07007251,7

⑨

Comprobantes de pago Nos.

09-67,738 y 09-67,741

Fecha

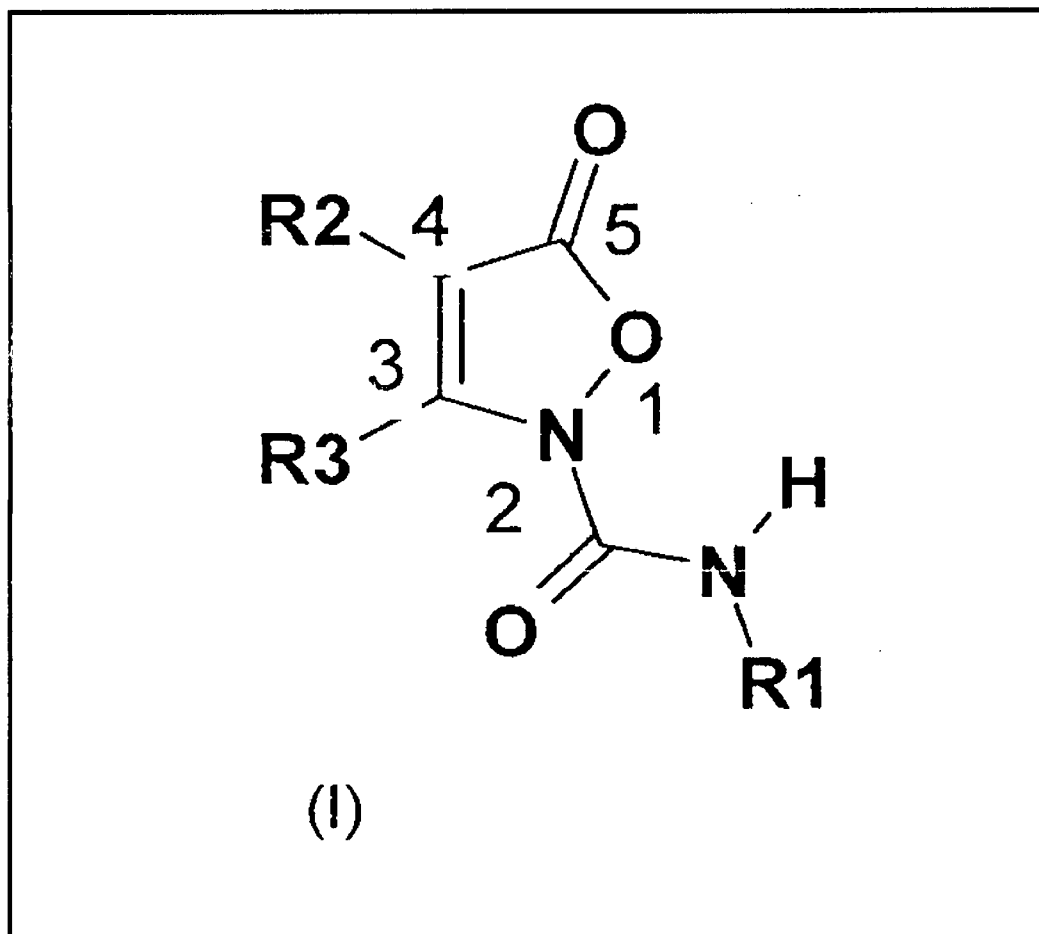
Septiembre 10 de 2009

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

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita 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, Forma PCT/IB/304

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

Luis Patiño Leyva

C.C. No. 2.930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.

30 SET. 2009

CASTELLANOS & CO LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **STEFAN PETRY**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
2. **MANFRED SEIDEL**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
3. **GERHARD ZOLLER**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
4. **GÜNTER MÜLLER**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
5. **KARL-HEINZ BARINGHAUS**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
6. **HUBERT HEUER**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 67,738
FECHA : SEPTIEMBRE 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107672-00000-0000

Fecha: 2009-09-30 14:58:31 Dep. 2020 NUECREACIONE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107072-00000-0000

Fecha: 2009-09-30 14:58:31 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 169

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105820153	10/09/2009	6,544,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 67,741
FECHA : SEPTIEMBRE 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107072- -00000-0000

Fecha: 2009-09-30 14:58:31

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI

Eve: 379 FASENACIONALI

Folios: 169

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105820153	10/09/2009	6,544,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
3	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	75,000.00
		TOTAL :	\$ 75,000.00

SON: SETENTA Y CINCO 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:

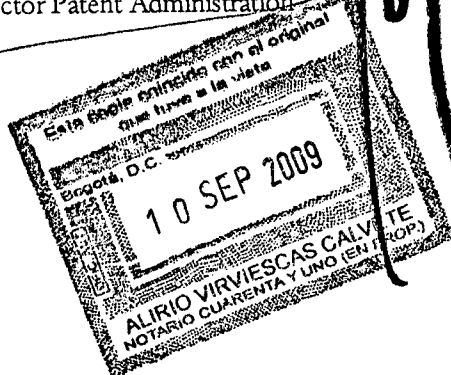
- 1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, ~~utility models, industrial designs and models, commercial~~ ~~ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain 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 ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

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

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

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

MERLIER Josiane, Director Patent Administration



**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en nombro(amos) a

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

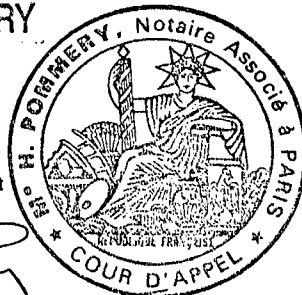
- 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas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

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

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

Firmado en Paris el de de

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de *Mme 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 POMREY
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

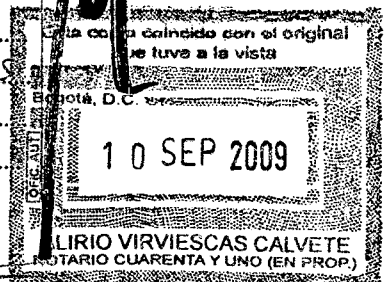
5. à PARIS
6. le 20/12/06
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS

8. sous n°

9. Sceau :

Mme TEPLIER

10. Signature :



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

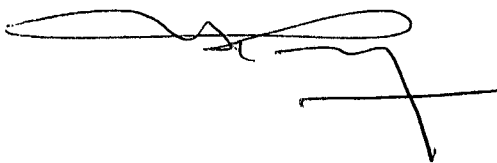
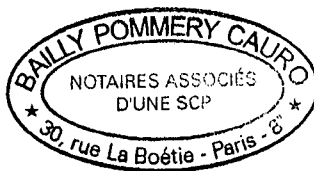
CERTIFICATION

COMPANIES

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

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

Hervé POMMERY
NOTAIRE

CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

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

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

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Hervé POMMERY
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

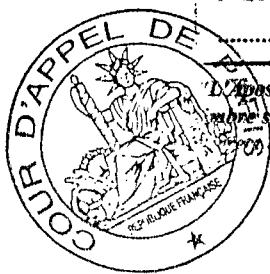
6. le 22/02/2007

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

8. sous n° 17350

9. Sceau :

10. Signature :



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



EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Francés
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
Lic. 1706 Minjusticia

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Oktober 2008 (16.10.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/122357 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 261/12 (2006.01) C07D 261/20 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HEUER, Hubert** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/002314

(74) Anwalt: **FISCHER, Hans-Jürgen**; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patentabteilung, Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

22. März 2008 (22.03.2008)

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

07007251.7 5. April 2007 (05.04.2007) EP

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Erfinder; und

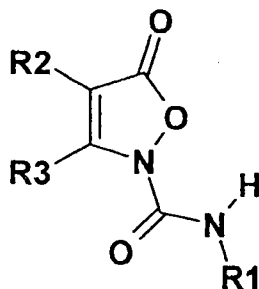
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **PETRY, Stefan** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SEIDEL, Manfred** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **ZOLLER, Gerhard** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **MÜLLER, Günter** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **BARINGHAUS, Karl-Heinz** [DE/DE]; c/o

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(54) Title: 5-OXO-ISOXAZOLES AS INHIBITORS OF LIPASES AND PHOSPHOLIPASES

(54) Bezeichnung: 5-OXO-ISOXAZOLE ALS INHIBITOREN VON LIPASEN UND PHOSPHOLIPASEN



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to 5-oxo-isoxazole derivatives of the general formula (I) with the meanings disclosed in the description, the pharmaceutically applicable salts thereof, and the use thereof as drugs.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft 5-Oxo-isoxazol-derivate der allgemeinen Formel (I) mit den in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen, deren pharmazeutisch anwendbare Salze und deren Verwendung als Arzneistoffe.

WO 2008/122357 A1

Beschreibung

5-Oxo-isoxazole als Inhibitoren von Lipasen und Phospholipasen

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft 5-Oxo-isoxazole der allgemeinen Formel I, deren pharmazeutisch anwendbare Salze und deren Verwendung als Arzneistoffe.

Bestimmte 3-Oxo-3H-benzo[c]isoxazole-1-carbonsäureamide sind beschrieben als Acylpeptidasehydrolase Inhibitoren in der WO 01/44211.

10

In Lowe et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 14 (2004) 3155-3159 werden 3-Oxoisoxazol-5-harnstoffderivate beschrieben, die wirksam an der hormonsensitiven Lipase sind. Ausgeführte Beispiele, welche Wasserstoff an der Harnstoffaminogruppe tragen werden als nicht wirksam an der hormonsensitiven Lipase beschrieben. Die genannten

- 15 Beispiele sind auch an der endothelialen Lipase nicht wirksam.

Verbindungen mit hemmender Wirkung auf die endotheliale Lipase sind im Stand der Technik beispielsweise in der WO2004/094394, WO2004/094393, WO2004/093872 oder der WO2006/111321 beschrieben.

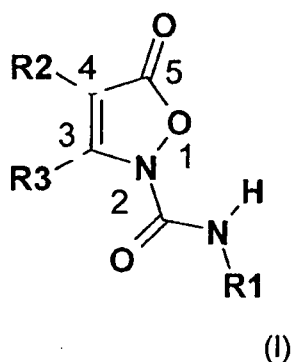
20

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Wirkung entfalten. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die zur Behandlung von erhöhten Lipidkonzentrationen im Blut, dem metabolischen Syndrom, Diabetes, Insulinresistenz, der Dysregulation von LDL, HDL oder Herz-Kreislauf-erkrankungen geeignet sind.

25

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Verbindungen, die eine Hemmung der endothelialen Lipase bewirken.

- 30 Gegenstand der Erfindung sind 5-Oxo-isoxazole der allgemeinen Formel I



wobei bedeuten:

5

R1 (C₅-C₁₆)-Alkyl, Y-Aryl, Y-Heteroaryl,
wobei Aryl oder Heteroaryl ein oder mehrfach durch, F, Cl, Br, I, OH,
CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-
(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-
C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkinyl,
(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, (C₀-C₈)-Alkylen-
Heteroaryl, N(R₄)(R₅), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-
Alkyl, CON(R₆)(R₇), N(R₈)CO(R₉), N(R₁₀)SO₂(R₁₁), CO(R₁₂),
(CR₁₃R₁₄)_x-O(R₁₅), O-CO-N(R₁₆)(R₁₇), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-
(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-
N(R₁₈)(R₁₉) substituiert sein kann, wobei Aryl oder Heteroaryl wiederum
durch

15

20

25

F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-
C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-
Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-
Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, N(R_{4a})(R_{5a}), SO₂-CH₃, SF₅,
COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R_{6a})(R_{7a}), N(R_{8a})CO(R_{9a}),
N(R_{10a})SO₂(R_{11a}), CO(R_{12a}), (CR_{13a}R_{14a})_x-O(R_{15a}), O-
CO-N(R_{16a})(R_{17a}), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-

Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R18a)(R19a) ein oder mehrfach substituiert sein kann;

x, x' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

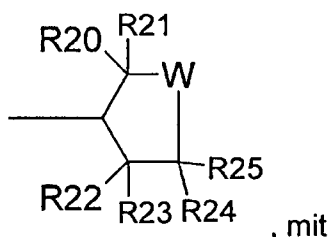
5

R4, R5, R6, R7, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R4a, R5a, R6a, R7a, R9a, R10a, R11a, R12a, R13a, R14a, R15a, R16a, R17a, R18a, R19a

unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

10

oder ein Rest der Formel Ia



15

W -C(R26)(R27)-, -C(R26)(R27)-C(R28)(R29)-, -C(R26)(R27)-O-;

R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29

gleich oder verschieden Wasserstoff, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN,

20

OCF₃, SF₅, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, N(R30)(R31), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R32)(R33), N(R34)CO(R35), N(R36)SO₂(R37), CO(R38), (CR39R40)_x-, O(R41), O-CO-N(R42)(R43), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-

25

C₆-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R₄₄)(R₄₅);

x'' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

5

R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉, R₄₀, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅
gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

oder

10 R₂₀ und R₂₆ oder R₂₁ und R₂₇ zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoffatomen bilden ein monocyclisches, 5 oder 6 gliederiges gesättigtes, teilweise ungesättigtes oder aromatisches Ringsystem, dessen einzelne Glieder durch -CHR₄₆-, -CR₄₆R₄₇-, =(C-R₄₆)- substituiert sein können;

15 oder

R₂₂ und R₂₄, oder R₂₃ und R₂₅ zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoffatomen bilden ein monocyclisches, 5 oder 6 gliederiges gesättigtes, teilweise ungesättigtes oder ein aromatisches Ringsystem, dessen einzelne Glieder durch -CHR₄₆-, -CR₄₆R₄₇-, =(C-R₄₆)- substituiert sein können;

20

R₄₆, R₄₇ gleich oder verschieden, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, SF₅, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, N(R₄₈)(R₄₉), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R₅₀)(R₅₁), N(R₅₂)CO(R₅₃), N(R₅₄)SO₂(R₅₅), CO(R₅₆), (CR₅₇R₅₈)_x---O(R₅₉), O-CO-N(R₆₀)(R₆₁), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R₆₂)(R₆₃);

30

x''' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R48, R49, R50, R51, R52, R53, R54, R55, R56, R57, R58, R59, R60, R61, R62, R63
gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

5 Y, Z gleich oder verschieden (C₁-C₂)-Alkylen, welches durch F, Cl, CH₃ oder
OH einfach substituiert sein kann;

R2 Wasserstoff, (C₁-C₁₂)-Alkyl, Z-Aryl, wobei Aryl gegebenenfalls substituiert
sein kann, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl;

10

R3 (C₁-C₁₂)-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, , wobei Aryl oder Heteroaryl
gegebenenfalls substituiert sein kann, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl; oder

15 R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoffatomen bilden ein
monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 8-
gliedriges Ringsystem, deren einzelne Glieder durch ein bis drei Atome
oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₆₄-, -CR₆₄R₆₅-, =(C-R₆₆)-, -
NR₆₇-, -C(=O)-, -O- ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei
Einheiten aus der Reihe -O- nicht benachbart sein dürfen;

20

R64, R65, R66, R67 gleich oder verschieden Wasserstoff, F, Cl, Br, I, OH, CF₃,
NO₂, CN, OCF₃, SF₅, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-
C₄)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-
(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-
25 C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl,
N(R₆₈)(R₆₉), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl,
CON(R₇₀)(R₇₁), N(R₇₂)CO(R₇₃), N(R₇₄)SO₂(R₇₅), CO(R₇₆),
(CR₇₇R₇₈)_x-O(R₇₉), O-CO-N(R₈₀)(R₈₁), O-CO-(C₁-C₆)-
Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-
30 CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R₈₂)(R₈₃);

x, x' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R68, R69, R70, R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77, R78, R79, R80, R81, R82, R83
gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

5

mit der Maßgabe, dass die Verbindung mit R1 = Cyclohexyl, R2=H und R3= Phenyl
ausgenommen ist;

die tautomeren Formen der Verbindung sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

R1 (C₅-C₁₂)-Alkyl, Y-Phenyl, Y-Heteroaryl, wobei Heteroaryl 1 Heteroatom
aus der Reihe N, O, S enthält und wobei Phenyl oder Heteroaryl durch F,
Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-
C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-Phenyl,
O-(C₀-C₆)-Alkylen-Phenyl, S-Phenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Heteroaryl,
N(R4)(R5), COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R6)(R7), CO(R12), ein-
oder mehrfach substituiert sein kann, wobei Phenyl oder Heteroaryl
wiederum durch

20

F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-
Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
N(R4a)(R5a), COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R6a)(R7a)
CO(R12a) ein oder mehrfach substituiert sein kann;

25

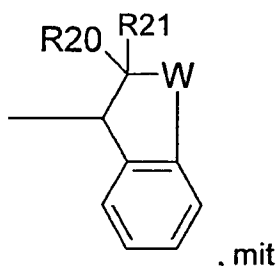
x, x' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R4, R5, R6, R7, R12, R4a, R5a, R6a, R7a, , R12a,

30

gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder ein Rest der Formel Ib



5 W -C(R26)(R27)-, -C(R26)(R27)-C(R28)(R29)-, -C(R26)(R27)-O-;

R20, R21, R26, R27, R28, R29

gleich oder verschieden Wasserstoff, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃,
O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl;

10

oder

R20, R21, R26 und R27 zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoffatomen bilden einen annelierten Benzolrest, welcher durch F, Cl, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl ein oder mehrfach substituiert sein kann;

15

Y, Z gleich oder verschieden -CH₂- oder -CH₂-CH₂-, welches durch CH₃ oder OH einfach substituiert sein kann;

20 R2 Wasserstoff, (C₁-C₁₂)-Alkyl, Z-Phenyl, wobei Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl;

R3 (C₁-C₁₂)-Alkyl, Phenyl, Heteroaryl, welches 1 Heteroatom aus der Reihe N, O, S enthält, wobei Phenyl oder Heteroaryl gegebenenfalls substituiert sein kann, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl; oder

25

R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoffatomen bilden ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 7-gliedriges Ringsystem, dessen

einzelne Glieder durch ein bis drei Atomgruppen aus der Reihe -CHR64-, -CR64R65-, =(C-R66)- ersetzt sein können;

R64, R65, R66 gleich oder verschieden F, Cl, OH, CF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, N(R68)(R69), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R70)(R71), N(R72)CO(R73), CO(R76), O-CO-N(R80)(R81), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R82)(R83);

R68, R69, R70, R71, R72, R73, R76, R77, R78, R79, R80, R81, R82, R83

unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

bedeuten,

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

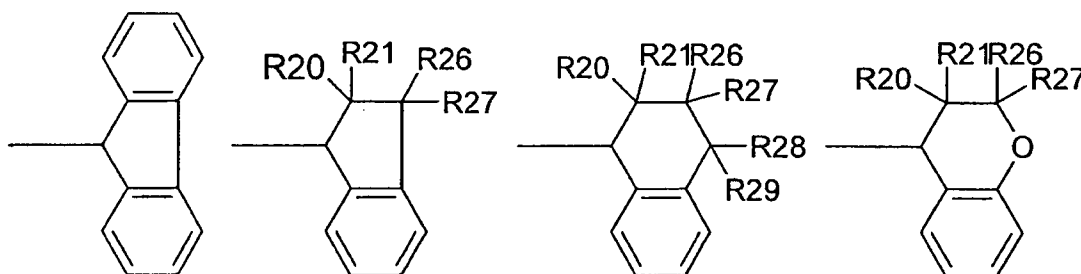
R1 (C₅-C₈)-Alkyl, Y-Phenyl, Y-Pyridyl, Y-Thienyl, Y-Furyl, Y-Benzothienyl, Y-Benzofuryl, wobei Phenyl oder der heteroaromatische Rest durch F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, N(R4)(R5), COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R6)(R7), CO(R12) ein-, zwei- oder dreifach substituiert und durch (C₀-C₁)-Alkylen-Phenyl, O-(C₀-C₁)-Phenyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Benzothienyl, Benzofuryl einfach substituiert sein kann, wobei ein heteroaromatische Rest oder Phenyl wiederum durch F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, N(R4a)(R5a), COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R6a)(R7a), CO(R12a) ein-, zwei oder dreifach substituiert sein kann;

R4, R5, R6, R7, R12, R4a, R5a, R6a, R7a, R12a

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

5

oder ein Rest aus der Gruppe



R20, R21, R26, R27, R28, R29 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl,
10 bevorzugt Wasserstoff und Methyl;

Y -CH₂- oder -CH₂-CH₂-, welches durch CH₃ einfach substituiert sein kann;

R2 Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, -CH₂-Phenyl, wobei Phenyl gegebenenfalls
15 substituiert sein kann, (C₃-C₈)-Cycloalkyl;

R3 (C₁-C₈)-Alkyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, wobei Phenyl, Pyridyl oder Thienyl
gegebenenfalls substituiert sein kann, (C₃-C₈)-Cycloalkyl; oder

20 R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoffatomen bilden ein
monocyclisches, gesättigtes 6- bis 7-gliedriges Ringsystem, deren
einzelne Glieder durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der
Reihe -CHR₆₄-, -CR₆₄R₆₅-, ersetzt sein können;

25 R64, R65 gleich oder verschieden F, Cl, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl,
N(R₆₈)(R₆₉), COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N(R₇₀)(R₇₁), CO(R₇₆);

R68, R69, R70, R71, R76 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

bedeuten,

- 5 die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel I ist

10

R2 Isopropyl und

R3 Methyl.

15

Bei einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel I ist

R2 Wasserstoff und

20

R3 Phenyl, welches durch Cl einfach substituiert sein kann.

Bei einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform der Verbindungen der Formel I bedeuten

25

R2 und R3 zusammen -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

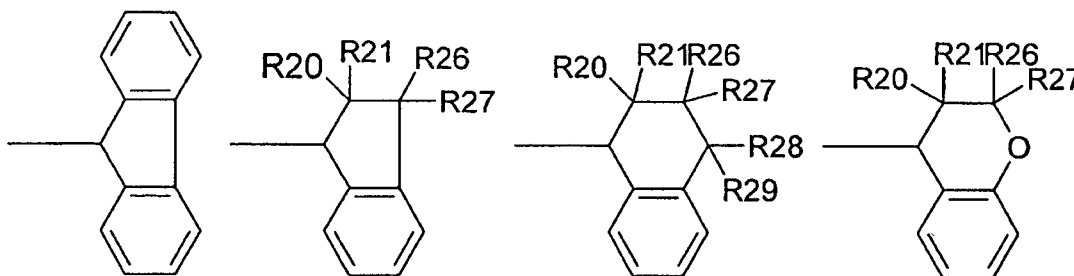
Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

30

R1 (C₅-C₇)-Alkyl, Y-Phenyl, Y-Thienyl, Y-Benzothienyl, wobei Phenyl oder der heteroaromatische Rest durch F, Cl, Br, CF₃, O-CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, ein-, zwei- oder dreifach substituiert und durch Phenyl, Pyrazolyl oder Thienyl einfach substituiert sein kann,

5 wobei der heteroaromatische Rest oder Phenyl wiederum durch F, Cl, Br, CF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert sein kann;

10 oder ein Rest aus der Gruppe



R20, R21, R26, R27, R28, R29 gleich oder verschieden Wasserstoff, CH₃;

15 Y -CH₂-, welches durch CH₃ einfach substituiert sein kann;

R2 Wasserstoff, Methyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Phenyl, -CH₂-Phenyl, wobei Phenyl durch Cl in 4-Position substituiert sein kann;

20 R3 Methyl, Phenyl, Pyridyl, Cyclopropyl, wobei Phenyl durch Cl substituiert sein kann; oder

R2 und R3 zusammen -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂;

25 bedeuten,

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

10 Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R4a, R5a, R6a, R7a, R9a, R10a, R11a, R12a, R13a, R14a, R15a, R16a, R17a, R18a, R19a, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32, R33, R34, R35, R36, R37, R38, R39, R40, R41, R42, R43, R44, R45, R46, R47, R48, R49, R50, R51, R52, R53, R54, R55, R56, R57, R58, R59, R60, R61, R62, R63, R64, R65, R66, R67, R68, R69, R70, R71, R72, R73, R74, 15 R75, R76, R77, R78, R79, R80, R81, R82, R83 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, besonders für Fluor oder Chlor.

20 Unter Haloalkyl wird ein durch Halogen ein oder mehrfach substituierter Alkylrest verstanden.

Unter einem Arylrest wird ein Phenyl-, Naphthyl- oder Biphenylrest verstanden.

Bevorzugter Arylrest ist Phenyl.

25 Die Arylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, 30 S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-

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

- Heterocyclus ist ein mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 5 bis 12 Ringgliedern,
- 15 worin mindestens ein Atom im Ringsystem ein Heteroatom aus der Reihe N, O und S ist. Ferner gehören auch Ringsysteme zu dieser Definition, worin der Heterocyclus mit einem Benzolkern kondensiert ist. (C₅-C₇)-Heterocyclus ist ein monozyklisches, (C₈-C₁₂)-Heterocyclus ein bicyclisches Ringsystem.

- Geeignete "Heterocyclische Ringe" bzw. "Heterocyclische Reste" sind Azocinyl,
- 20 Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothieryl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalanyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolanyl, Chinolanyl, 4H-Chinolizanyl, Chinoxalanyl, Chinuclidanyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolanyl, Decahydrochinolanyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran,
- 25 Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolanyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolanyl, Indolizanyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolanyl, Isoindolyl, Isochinolanyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholanyl, Naphthyridanyl, Octahydroisochinolanyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl,
- 30 Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Phenanthridanyl, Phenanthrolanyl, Phenazanyl, Phenothiazanyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Puranyl,

Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolyl, Tetrahydrochinolyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Xanthenyl.

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

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

10

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

15 Geeignete "Heteroaryl-Ringe" bzw. "Heteroaryl-Reste" sind beispielsweise Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Chinolyl, Furanyl, 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, 20 Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl.

Bevorzugte Heteroarylreste sind Thienyl, Pyridyl, Furanyl, Pyrazolyl, Benzothienyl und Benzofuranyl. Besonders bevorzugte Heteroaryl-Reste sind Thienyl, Benzothienyl und Furanyl, insbesondere bevorzugt ist Thienyl.

25

Die Heterocyclischen Reste, bzw. die Heteroaromatischen Reste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B. F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl,

30

PO_3H_2 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$,
 $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n\text{-}$
 Heterocyclus , $\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO}_2\text{-}$
 $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-NH}(\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-}$
5 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}(\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-Aryl})_2$, $\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-}$
 $(\text{Heterocyclus})_2$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$,
 $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})(\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$,
 $\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$, NH_2 , $\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})_2$, $\text{NH-CO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH-COO-
 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH-CO-Aryl , $\text{NH-CO-Heterocyclus}$, NH-COO-Aryl , NH-COO-
10 Heterocyclus , $\text{NH-CO-NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH-CO-NH-Aryl , $\text{NH-CO-NH-Heterocyclus}$,
 Aryl , $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann, wobei der
 Arylrest oder $\text{Heterocyclische Rest}$ ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F , Cl , Br , I ,
 OH , CF_3 , NO_2 , CN , OCF_3 , $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-}$
 $\text{C}_6)\text{-Alkyl})_2$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH , $\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, CONH_2 .

15

Unter einem Cycloalkylrest wird ein einen oder mehrere Ringe enthaltendes
 Ringssystem, welches gesättigt oder partiell ungesättigt (mit einer oder zwei
 Doppelbindungen) vorliegt, verstanden, das ausschließlich aus Kohlenstoffatomen
 20 aufgebaut ist, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl,
 Cyclohexenyl oder Adamantyl.

Die Cycloalkylrestereste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen
 substituiert sein, wie z.B.: F , Cl , Br , I , CF_3 , OH , OCF_3 , NO_2 , CN , COOH , $\text{COO}(\text{C}_1\text{-}$
 $\text{C}_6)\text{Alkyl}$, CONH_2 , $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$, $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}]_2$, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{C}_1\text{-}$
 25 $\text{C}_{10})\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkynyl}$, $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, O-CO-
 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{O-CO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Aryl}$,

PO_3H_2 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$,
 $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n\text{-}$
 Heterocyclus , $\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO}_2\text{-}$
 30 $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-NH}(\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-}$
 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}(\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-Aryl})_2$, $\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-}$

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

10

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches

15 Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-,
20 Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze) und Salze von Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

25

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

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

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

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

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

Verwendung

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

Weiterhin wurde gefunden, dass die hemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I selektiv gegenüber anderen Lipasen, wie beispielsweise der hormonsensitiven Lipase (HSL) ist.

Die Verbindungen der Formel I zeigen eine außerdem eine verbesserte Löslichkeit in wässrigen Medien bei mindestens gleich hoher Aktivität, verglichen mit Verbindungen ähnlicher Strukturen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich weiterhin durch weitere vorteilhafte Eigenschaften, wie höhere metabolische Stabilität und Serumstabilität gegenüber Verbindungen des Standes der Technik aus.

10

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

15

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

20

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

25

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

- Adipositas (Fettsucht), einschließlich abdominale Adipositas

- Thrombosen, Stadien von Hyperkoagulabilität und Thromboseneigung (arteriell und venös)
- Hoher Blutdruck
- Herzinsuffizienz, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) bei Zustand nach
- 5 Myokardinfarkt , hypertensive Herzerkrankung oder Kardiomyopathie
- Diabetes mellitus, insbesondere Typ 2 Diabetes einschließlich der Verhinderung der damit verbundenen Folgeerkrankungen (Hyperglykämie, Glucoseintoleranz, Verlust der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse, makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen

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

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

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

Galenik

Die Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von

- 5 Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3 -10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die
- 10 geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare
- 15 Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,05 bis 1000 mg, typischerweise von 0,5 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem
- 20 verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert,
- 25 beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer erfindungsgemäßer Verbindungen. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen
- 30 gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und

- 5 Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, 10 Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Zubereitungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln,

- 15 Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt 20 umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann 25 beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner 30 und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mitteln in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen

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

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale)

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

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

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

25

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im

- 30 allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten
5 geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986)
10 beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

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

Kombinationen mit anderen Medikamenten

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder in Kombination mit einem oder mehreren weiteren pharmakologischen Wirkstoffen verabreicht werden. Insbesondere können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit Wirkstoffen, die eine ähnliche pharmakologische Wirkung wie sie selbst aufweisen, verabreicht werden. Beispielsweise können sie in Kombination mit Wirkstoffen, die eine günstige
25 Wirkungen auf Stoffwechselstörungen bzw. häufig damit assoziierte Erkrankungen haben, verabreicht werden. Beispiele für solche Medikamente sind

1. blutzuckersenkende Medikamente, Antidiabetika,
2. Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidämien,
- 30 3. antiatherosklerotische Medikamente,
4. Mittel gegen Obesitas,

5. entzündungshemmende Wirkstoffe
6. Wirkstoffe zur Behandlung von malignen Tumoren
7. antithrombotische Wirkstoffe
8. Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck
- 5 9. Wirkstoffe zur Behandlung von Herzinsuffizienz und
10. Wirkstoffe zur Behandlung und/oder Prävention von durch Diabetes verursachten bzw. mit Diabetes assoziierten Komplikationen.
11. Wirkstoffe zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten
12. Wirkstoffe zur Behandlung von Krankheiten des Zentralen Nervensystems
- 10 13. Wirkstoffe zur Behandlung von Drogen-, Nikotin- und Alkoholabhängigkeit
14. Schmerzmittel

- Sie lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombinieren. Die Verabreichung der
- 15 Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Verabreichung der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationsprodukten, bei denen mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorhanden sind, erfolgen.

- Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind insbesondere geeignet:
- 20 Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 12 genannt sind; alle Abmagerungsmittel/Appetitzügler, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 1 genannt sind; alle Lipidsenker, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 58 genannt sind. Sie können mit der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der
- 25 Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus[®] (siehe www.lantus.com) oder Apidra[®] oder solche, wie sie in WO2005005477 (Novo Nordisk) beschrieben sind, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), inhalierbare Insuline, wie z. B. Exubera[®] oder orale Insuline, wie z. B. IN-105 (Nobex) oder Oral-
5 lyn[™] (Generex Biotechnology), GLP-1-Derivate wie z.B. Exenatide, Liraglutide oder diejenigen die in WO 98/08871 oder WO2005/027978 von Novo Nordisk A/S, in WO 01/04156 von Zealand oder in WO 00/34331 von Beaufour-Ipsen offenbart wurden, Pramlintide Acetat (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

- 10 Die Wirkstoffe umfassen vorzugsweise
Sulfonylharnstoffe,
Biguanide,
Meglitinide,
Oxadiazolidindione,
15 Thiazolidindione,
Glukosidase-Inhibitoren,
Hemmstoffe der Glykogen Phosphorylase,
Glukagon-Antagonisten,
Glukokinase Aktivatoren,
20 Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase,
Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4),
Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT),
GLP-1-Agonisten,
Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von
25 Novo Nordisk A/S offenbart wurden,
Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV),
Insulin-Sensitizer,
Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind,

Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der Glukoserückresorption,

Hemmstoffe der 11 β -HSD1,

Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B),

- 5 Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2),
den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe
und antilipidämische Wirkstoffe,

Verbindungen, die die Nahrungsmiteleinnahme verringern,

Verbindungen, die die Thermogenese erhöhen,

- 10 PPAR- und RXR-Modulatoren und

Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in

Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor, wie Simvastatin, Fluvastatin,

- 15 Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin oder L-659699,
verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in

Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside,

- 20 Pamaqueside, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbyl phosphat; Forbes Medi-Tech,
WO2005042692), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497) oder mit Verbindungen,
wie in WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), WO2005062824 (Merck &
Co.) oder WO2005061451 und WO2005061452 (AstraZeneca AB) beschrieben,
verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in

Kombination mit einem PPAR gamma Agonisten, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon,

JTT-501, GI 262570, R-483 oder CS-011 (Rivoglitazon), verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR alpha Agonisten, wie z.B. GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101 oder DRF-10945, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. Muraglitazar, Tesaglitazar, Naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030 oder wie in WO00/64888, WO00/64876, WO03/020269, WO2004075891, WO2004076402, WO2004075815, WO2004076447, WO2004076428, WO2004076401, 10 WO2004076426, WO2004076427, WO2006018118, WO2006018115 und WO2006018116 oder in J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005 beschrieben, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in 15 Kombination mit einem PPAR delta Agonisten, wie z.B. GW-501516, oder wie in WO2005097762, WO2005097786, WO2005097763, WO2006029699 beschrieben verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in 20 Kombination mit Metaglidasen oder mit MBX-2044 oder anderen partiellen PPAR gamma Agonisten/Antagonisten verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat oder Bezafibrat, 25 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757 oder solchen wie in WO2005085226 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Torcetrapib oder JTT-705, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
- 5 Kombination mit einem Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744, US 6,221,897 oder WO00/61568), wie z.B. HMR 1741 oder solchen wie in DE 10 2005 033099.1 und DE 10 2005 033100.9 beschrieben, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
- 10 Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin oder Colesevelam, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B.
- 15 HMR1171, HMR1586 oder solchen wie in WO2005097738 beschrieben, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Omacor® (Omega-3-Fettsäuren; hochkonzentrierte Ethylester der Eicosapentaensäure und der Docosahexaensäure) verabreicht.
- 20

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

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
- 25 Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, Probucol, Tocopherol, Ascorbinsäure, β -Caroten oder Selen, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Vitamin, wie z. B. Vitamin B6 oder Vitamin B12, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Modulator, wie z.B. Ibrolipim (NO-1886), verabreicht.

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

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494 oder wie in WO2005077907 beschrieben, verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) Antagonist, wie z.B. Gemcabene (CI-1027), verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem HM74A Rezeptor Agonisten, wie z.B. Nicotinsäure, verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat oder Cetilistat (ATL-962), verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
5 Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinide oder Nateglinid, verabreicht.

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

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

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in
20 Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, einem Sulfonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulfonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc., verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
25 Kombination mit einem Hemmstoff der Glykogen Phosphorylase, wie z.B. PSN-357 oder FR-258900 oder solchen wie in WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31 oder WO2005067932 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, wie z.B. A-770077, NNC-25-2504 oder wie in WO2004100875 oder WO2005065680 beschrieben, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Aktivatoren der Glukokinase, wie z. B. RO-4389620, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 oder solchen wie sie z. B. von Prosidion in WO2004072031, WO2004072066, WO 05103021 oder WO 06016178, von Roche in WO 00058293, WO 00183465, WO 00183478, WO 00185706, WO 00185707, WO 01044216, GB 02385328, WO 02008209, WO 02014312, WO 0246173, WO 0248106, DE 10259786, WO 03095438, US 04067939 oder WO 04052869, von Novo Nordisk in EP 1532980, WO 03055482, WO 04002481, WO 05049019, WO 05066145 oder WO 05123132, von Merck/Banyu in WO 03080585, WO03097824, WO 04081001, WO 05063738 oder WO 05090332, von Eli Lilly in WO 04063194, oder von Astra Zeneca in WO 01020327, WO 03000262, WO 03000267, WO 03015774, WO 04045614, WO 04046139, WO 05044801, WO 05054200, WO 05054233, WO 05056530, WO 05080359, WO 05080360 oder WO 05121110 beschrieben sind, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Glukoneogenese, wie z. B. FR-225654, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase), wie z.B. CS-917, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4), wie z.B. KST-48 (D.-O. Lee et al.: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 54 (12), 835 (2004)), verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT), wie sie z. B. in WO2004101528 beschrieben sind, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), wie z. B. Vildagliptin (LAF-237), Sitagliptin (MK-0431), Saxagliptin ((BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X oder wie sie in
10 WO2003074500, WO2003106456, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2 oder DE 10 2005 012873.4 beschrieben sind, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11 β -HSD1), wie z. B. BVT-2733 oder solche, wie sie z. B. in WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983,
20 WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877 oder WO2005097759 beschrieben sind, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B), wie sie z. B. in WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151,
30 PCT/EP2005/01294 oder DE 10 2004 060542.4 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2), wie z.B. KGA-2727, T-1095 und SGL-0010 oder wie sie z. B. in WO2004007517, WO200452903, WO200452902, WO2005121161, WO2005085237, 5 JP2004359630 oder von A. L. Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der hormon-sensitiven Lipase (HSL), wie z. B. in in 10 WO01/17981, WO01/66531, WO2004035550, WO2005073199 oder WO03/051842 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC) wie z. B. solchen 15 wie in WO199946262, WO200372197, WO2003072197 oder WO2005044814 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase (PEPCK), wie 20 z.B. solchen, wie in WO2004074288 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Glykogen Synthase Kinase-3 beta (GSK-3 beta), wie z. B. in US2005222220, WO2004046117, WO2005085230, WO2005111018, 25 WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 oder WO2004046117 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Protein Kinase C beta (PKC beta), wie z. B. Ruboxistaurin, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Endothelin-A-Rezeptor Antagonisten, wie z. B. Avosentan (SPP-301), verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der „I-kappaB Kinase“ (IKK Inhibitoren), wie sie z. B. in WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553 oder WO2005097129 beschrieben sind, verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des Glukocorticoidrezeptors, wie sie z. B. in WO2005090336 beschrieben sind, verabreicht.

- 20 Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558); NPY-Antagonisten wie z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A);
- 25 Peptid YY 3-36 (PYY3-36) oder analoge Verbindungen, wie z. B. CJC-1682 (PYY3-36 konjugiert mit humanem Serum Albumin über Cys34), CJC-1643 (Derivat des PYY3-36, welches sich in vivo an Serum Albumin konjugiert) oder solche, wie sie in WO2005080424 beschrieben sind;
- 30 Cannabinoid Rezeptor 1 Antagonisten, wie z.B. Rimonabant, SR147778 oder solche wie sie in z. B. EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887,

- WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838,
- 5 US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628,
- 10 US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509 oder WO2005077897 beschrieben sind;
- MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) oder LB53280, LB53279, LB53278 oder
- 15 THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 oder solche wie sie in WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797,
- 20 WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077 oder WO2006024390 beschrieben sind;
- Orexin-Rezeptor Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A) oder solche, wie sie z. B. in WO200196302, WO200185693, WO2004085403 oder WO2005075458 beschrieben sind);
- Histamin H3 Rezeptor Agonisten (z. B. 3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208) oder solche, wie sie in WO200064884, WO2005082893 beschrieben sind);
- 30 CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585));

- CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin);
 Urocortin-Agonisten;
 β 3-Agonisten (wie z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451));
- 5 MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten;
 MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (wie z. B. NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 oder solche Verbindungen, wie sie in WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025,
- 10 WO2005070898, WO2005070925, WO2006018280, WO2006018279, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002002744, WO2003004027 oder FR2868780 beschrieben sind);
 CCK-A Agonisten (wie z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz
- 15 (WO 99/15525), SR-146131 (WO 0244150) oder SSR-125180);
 Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine);
 gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549);
 5-HT-Rezeptor Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111);
- 20 5-HT2C Rezeptor Agonisten (wie z.B. APD-356, BVT-933 oder solche, wie sie in WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304 oder WO2005082859 beschrieben sind);
 5-HT6 Rezeptor Antagonisten, wie sie z.B. in WO2005058858 beschrieben sind;
 Bombesin-Rezeptor Agonisten (BRS-3 Agonisten);
- 25 Galanin-Rezeptor Antagonisten;
 Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon oder AOD-9604);
 Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695));
- 30 Growth Hormone Secretagogue Rezeptor Antagonisten (Ghrelin Antagonisten) wie z. B. A-778193 oder solche, wie sie in WO2005030734 beschrieben sind;

TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884);

entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren;

Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of

5 obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881);

DA-Agonisten (Bromocriptin oder Doprexin);

Lipase/Amylase-Inhibitoren (wie sie z.B. in WO 00/40569 beschrieben sind);

Inhibitoren der Diacylglycerol O-Acyltransferasen (DGATs) wie z. B. in

US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250,

10 WO2005072740, JP2005206492 oder WO2005013907 beschrieben;

Inhibitoren der Fettsäuresynthase (FAS) wie z.B. C75 oder solche, wie in

WO2004005277 beschrieben;

Oxyntomodulin;

Oleoyl-Estron

15

oder Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors (thyroid hormone receptor agonists) wie z. B: KB-2115 oder solche, wie in WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421 oder WO2005092316 beschrieben, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;

siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in

- 5 Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main) verabreicht.
- 10 Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit PDE Inhibitoren (Phosphodiesterase), wie sie z. B. in WO2003/077949 oder WO2005012485 beschrieben sind, verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit NAR-1 (Nicotinic Acid Receptor) Agonisten, wie sie z. B. in WO2004094429 beschrieben sind, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit CB2 (Cannabinoid Receptor) Agonisten, wie sie z. B. in US2005/143448 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Histamine-1-Agonisten, wie sie z. B. in WO2005101979 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Bupropion, wie in WO2006017504 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
5 Kombination mit Opioid Antagonisten, wie sie z. B. in WO2005107806 oder WO2004094429 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Neutralen Endopeptidase Inhibitoren , wie sie z. B. in WO200202513,
10 WO2002/06492, WO 2002040008, WO2002040022 oder WO2002047670 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit NPY Inhibitoren (Neuropeptid Y), wie sie z. B. in WO2002047670
15 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Natrium/Wasserstoff Austausch Inhibitoren, wie sie z. B. in WO2003092694 beschrieben sind, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des Glukocorticoidrezeptors, wie sie z. B. in WO2005090336 beschrieben sind, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Nikotin Rezeptor Agonisten, wie sie z. B. in WO2004094429 beschrieben sind, verabreicht.

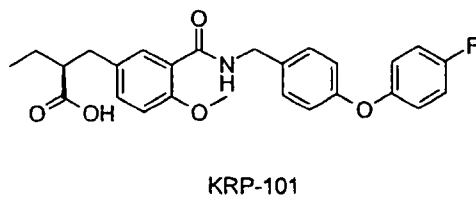
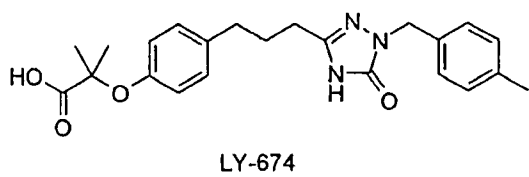
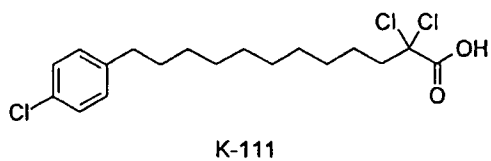
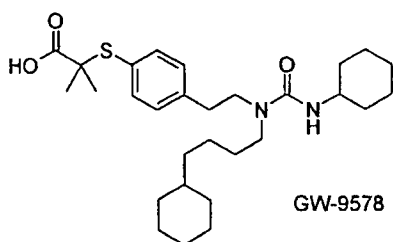
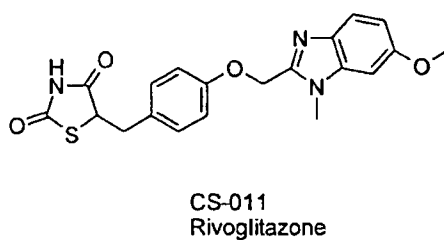
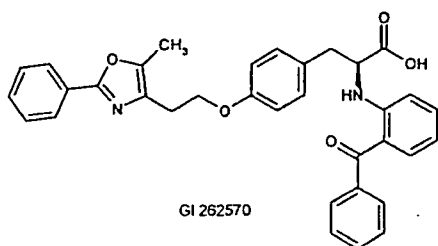
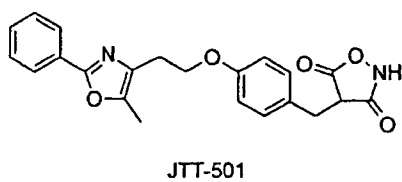
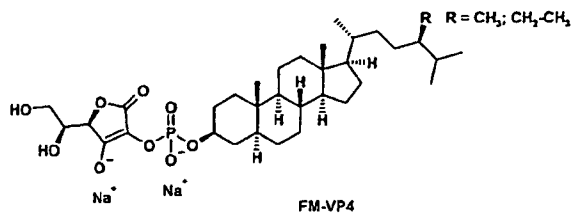
Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
30 Kombination mit NRIs (Norepinephrine reuptake inhibitors), wie sie z. B. in WO2002053140 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit MOA (E-beta-methoxyacrylate), wie z.B. Segeline oder wie sie z. B. in WO2002053140 beschrieben sind, verabreicht.

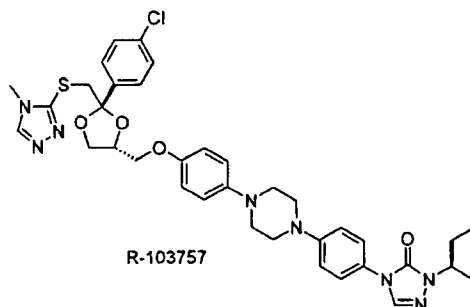
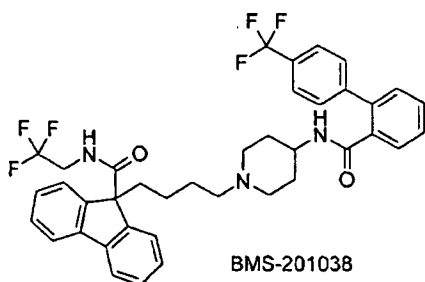
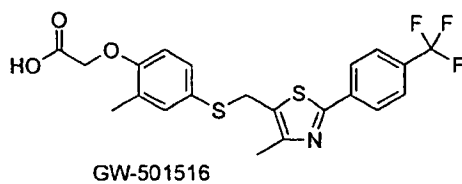
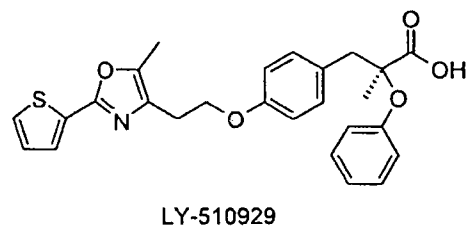
5

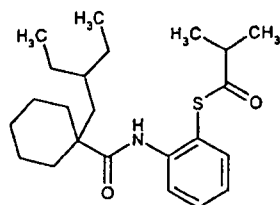
Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit antithrombotischen Wirkstoffen, wie z. B. Clopidrogel, verabreicht.

- 10 Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.
- 15 Zu den vorstehend genannten Entwicklungskodes werden nachfolgend teilweise die Formeln aufgeführt.

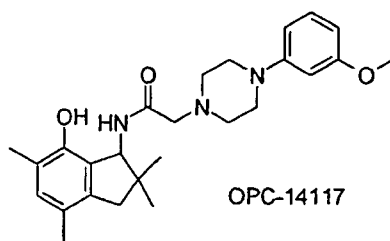


5

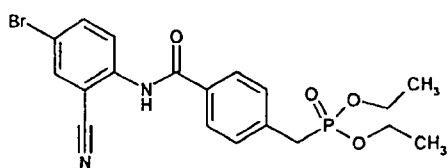




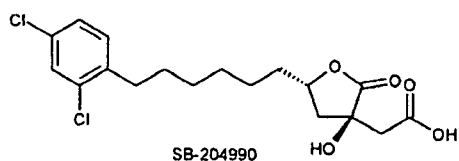
JTT-705



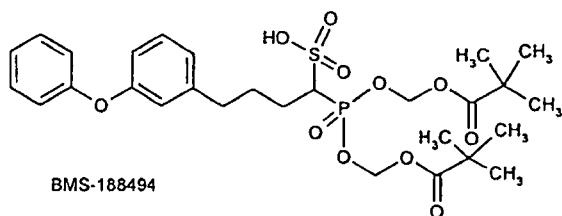
OPC-14117



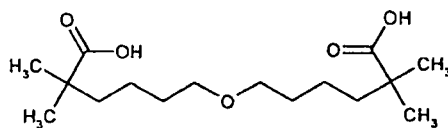
NO-1886



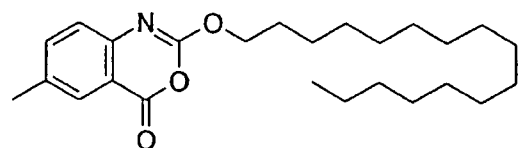
SB-204990



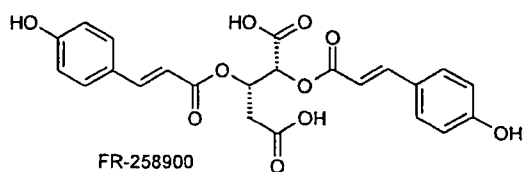
BMS-188494



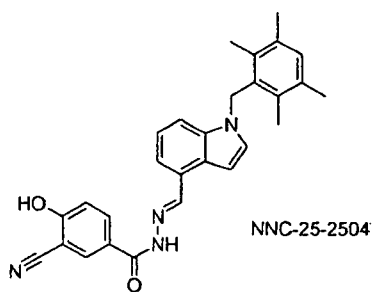
CI-1027



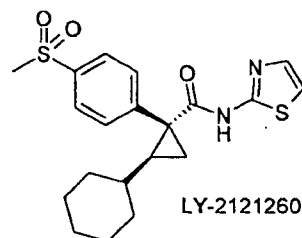
ATL-962



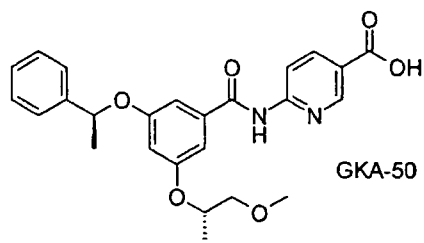
FR-258900



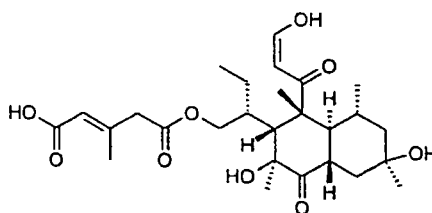
NNC-25-2504



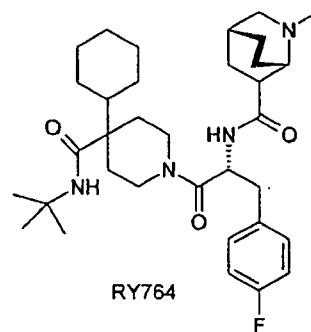
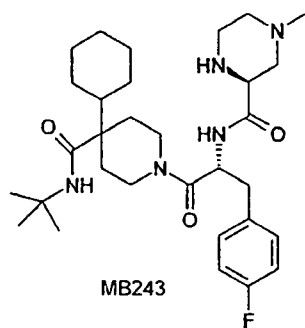
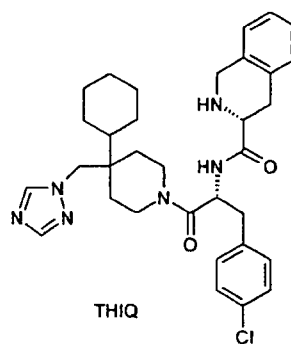
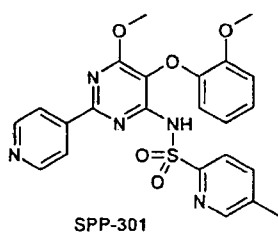
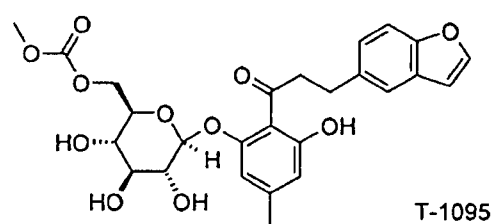
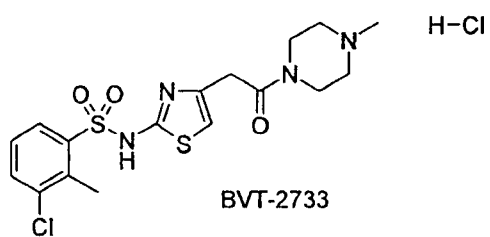
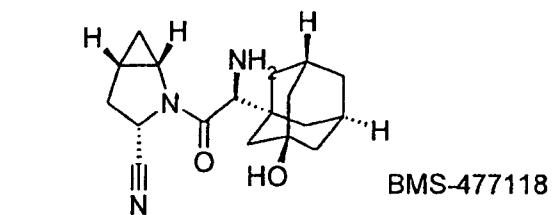
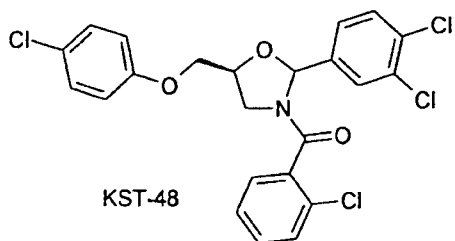
LY-2121260

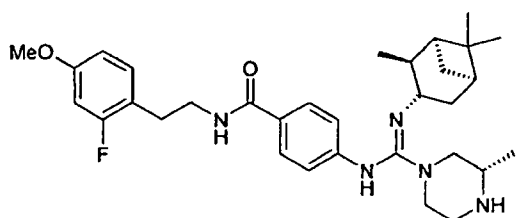


GKA-50

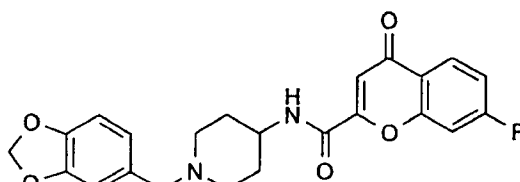


FR-225654

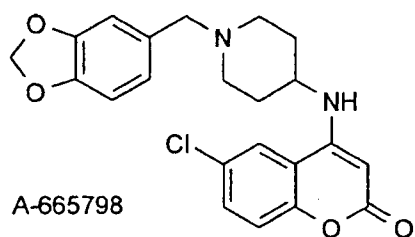




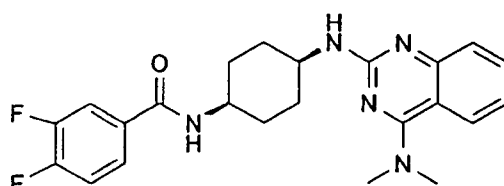
CHIR-785



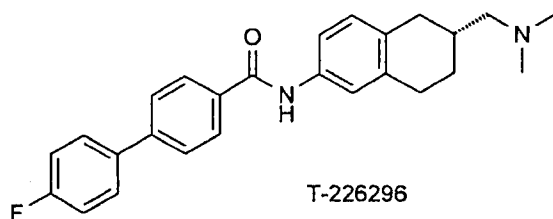
A-761



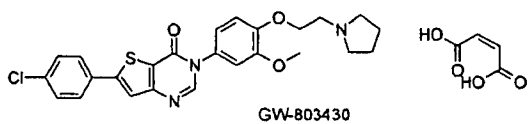
A-665798



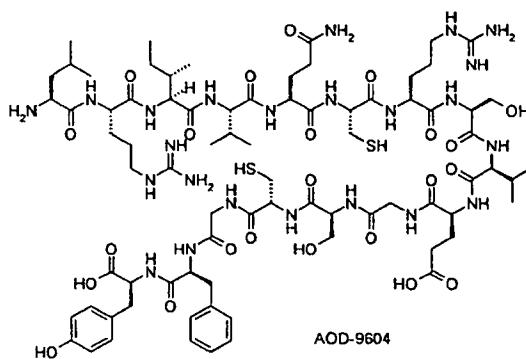
ATC-0175



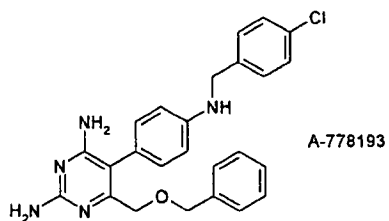
T-226296



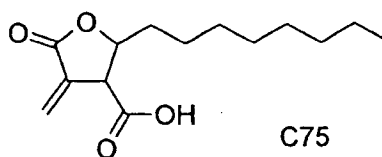
GW-803430



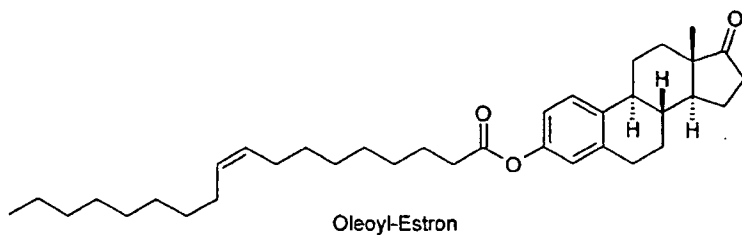
AOD-9604



A-778193

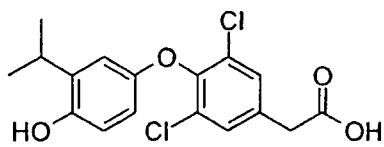


C75



Oleoyl-Estron

55



KB-2115

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

5

Test auf Hemmung der EL:

10

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

Assay auf EL-Aktivität

15

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

20

Zur Herstellung der Substratlösung werden 100 µg 1,2-bis-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-*sn*-glycero-3-phospho-choline (Hersteller Molecular Probes) in 100µl DMSO gelöst und in 2,4 mg Tripalmitin (Sigma) in 393 µl Chloroform aufgenommen, welches 20mg/ ml DOP – Cholin (1,2-Dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholin) enthält. 39,3µl diesesLipidgemisches werden in ein frisches Reaktionsgefäß überführt und das Lösungsmittel abgedampft. Das Lipidgemisch wird in 4 ml 200 mM TRIS-HCl, 150 mM Natriumchlorid, pH = 7,4 durch zweimaliges Sonifizieren gelöst. Die anschließende Enzymreaktion erfolgt für 90 Minuten bei 37°C. Hierzu werden 20 µl der Substratlösung mit 2 µl Inhibitor entsprechender Konzentration (gelöst in 10% DMSO, zur Kontrolle wird 10%ige DMSO-Lösung

25

30

- verwendet) und 2 µl Enzymlösung (konditioniertes Medium) inkubiert. Im Anschluß werden 4 µl des Testansatzes auf eine HPTLC-Platte (Kieselgel 60, Merck) aufgetragen und der freigesetzte Fluoreszenzfarbstoff zum Nachweis mit einem Fließmittel (Diethylether : Petroleumbenzin : Essigsäure [78:22:1]) getrennt. Nach dem
- 5 Abdampfen des Fließmittels wird die Platte in einen Fluoreszenz-Scanner eingelesen. Als Maß für die Enzymaktivität ist eine gesteigerte Freisetzung des Fluoreszenzfarbstoffes in der ungehemmten Reaktion zu beobachten.

- 10 In Abhängigkeit der verwendeten Inhibitorkonzentration ergibt sich eine Reduktion der enzymatischen Aktivität, die Inhibitiorkonzentration, bei welcher eine halbmaximale Enzymaktivität beobachtet wird, wird als IC₅₀ bezeichnet.

Beispiel	IC ₅₀ [µM]
	EL
6	0,028
7	0,9
8	3,2
10	0,06
16	0,004
18	14,1
25	0,009
26	0,035
31	0,1
39	0,001
40	0,053
44	0,5

Andere Prüfmodelle

- Anhand verschiedener Prüfmodelle kann die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen als pharmazeutischer Wirkstoff getestet werden. Im Folgenden werden
- 5 beispielhaft Beschreibungen solcher Prüfmodelle gegeben.

Löslichkeiten in wässrigen Systemen

Ausreichende Löslichkeit einer Substanz in wässrigen Lösungsmittelsystemen ist eine wichtige Voraussetzung für eine (reproduzierbare) pharmakologische Wirkung.

- 10 Löslichkeiten in wässrigen Systemen können nach verschiedenen Verfahren bestimmt werden. Geeignet sind z. B. Fällungsverfahren aus Lösungen („kinetische Löslichkeit“) und Verfahren, die die Auflösung einer festen Probe bis zur Gleichgewichtseinstellung untersuchen („thermodynamische Löslichkeit“).

a) Kinetische Löslichkeit

- 15 Auf einer 96-well Mikrotiterplatte wird eine DMSO-Lösung der Testverbindung (2,5 mM; 0,5 μ L) zu 200 μ L einer wässrigen Testlösung (z. B. Phosphate buffered Saline, 10x, 1M, Sigma eingestellt auf 10 mM, pH 7,4) pipettiert und die Trübung bei der so erhaltenen theoretischen Konzentration der Testverbindung von 6,25 μ M mittels eines Nephelometers (z. B. Nephelostar Galaxy, BMG Labtech) gemessen. Danach wird die
- 20 Konzentration der Testverbindung in der wässrigen Testlösung durch Zugabe von weiterer DMSO-Lösung (2,5 mM; 0,5 μ L) auf theoretisch 12,5 μ M erhöht und die Trübungsmessung erneut durchgeführt. Weitere Zugaben von DMSO-Lösungen (1 μ L, 2,5 mM; 0,5 μ L, 10 mM; dann 9-mal 1 μ L, 10 mM ergebend theoretische
- 25 Konzentrationen von 25 μ M, 50 μ M, 100 μ M, 150 μ M, 200 μ M, 250 μ M, 300 μ M, 350 μ M, 400 μ M, 450 μ M und 500 μ M) mit zwischenzeitlicher Trübungsmessung komplettieren den Messprozess.

- Auswertung: Die Trübungswerte des Nephelometers werden gegen die theoretische Konzentration der Testverbindung in der wässrigen Testlösung aufgetragen. Sobald bei einer theoretischen Konzentration eine signifikante Trübung detektiert wird (z. B. 5-
- 30 fach über dem Kontrollwert der wässrigen Testlösung), wird der darunter liegende Konzentrationswert als Löslichkeitsgrenze der Testverbindung in der Testlösung

angegeben. Als maximal möglicher Messbereich ergeben sich damit die Werte $<6,25 \mu\text{M}$, $6,25 - 500 \mu\text{M}$ und $>500 \mu\text{M}$.

- Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen zeigen eine kinetische Löslichkeit im Phosphatpuffer (pH 7,4) von mindestens $12,5 \mu\text{M}$; bevorzugter von mindestens $50 \mu\text{M}$
- 5 und noch stärker bevorzugt von mindestens $250 \mu\text{M}$.

b) Thermodynamische Löslichkeit

- Mittels HPLC-UV-Messung einer Verdünnungsreihe der Testverbindung in DMSO ($500 \mu\text{M}$, $100 \mu\text{M}$, $50 \mu\text{M}$, $10 \mu\text{M}$ und $1 \mu\text{M}$) wird die integrierte UV-Absorption in einer
- 10 Kalibriergeraden linear mit der Konzentration korreliert. Die Testverbindung ($500 \mu\text{g}$) wird zusammen mit der wässrigen Testlösung ($250 \mu\text{L}$) in einem geschlossenen Gefäß (Fassungsvolumen: $1,5 \text{ mL}$) für 16 Stunden geschüttelt (Eppendorf Thermoschüttler, 1400 rpm , 25°C , Abdeckung als Lichtschutz). Anschließend wird die Probe bei
- 15 Probe des filtrierten Überstandes wird direkt mittels HPLC-UV-Messung (siehe oben) analysiert. Eine weitere Probe wird nach Verdünnen (1 Volumenteil Überstand, 39 Volumenteile Testlösung) analysiert.

- Auswertung: Anhand der erstellten Kalibriergeraden wird aus den erhaltenen integrierten UV-Absorptionen der Überstandsproben die Konzentration der
- 20 Testverbindung im unverdünnten Überstand berechnet und als Löslichkeit der Testverbindung in der jeweiligen wässrigen Testlösung angegeben.

- Beispiele für wässrige Testlösungen sind entsalztes Wasser oder wässrige Phosphatpuffer mit verschiedenen pH-Werten (z. B. pH 1,2; pH 4,0; pH 6,8; pH 7,4; pH 9,0), die nach Standardverfahren aus der kommerziellen Lösung (Phosphate buffered saline, 10x, Sigma) hergestellt werden können durch Verdünnen bzw. Einstellen mit
- 25 Phosphorsäure oder Natronlauge.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen zeigen eine Löslichkeit im Phosphatpuffer (pH 7,4) von mindestens $12,5 \mu\text{M}$; bevorzugter von mindestens $50 \mu\text{M}$ und noch stärker bevorzugt von mindestens $250 \mu\text{M}$.

Metabolische Stabilität

Die metabolische Stabilität wird bestimmt durch Inkubation der Testverbindung (5 μ M) bei 37°C mit microsomalen Leberfraktionen (1 mg/mL Protein mit 0,1 % w/v BSA; 1 mM NADPH, 0,5% DMSO). Die Analyse bei 0 und 20 Minuten Inkubationszeit erfolgt mittels LCMS/MS. Weitere Beschreibungen des Testsystems und Referenzen zur experimentellen Durchführung finden sich bei Plant, N.; Drug Discovery Today 2004, 9(7), 328-336 und Lau, Y.Y. et al.; Pharmaceutical Res. 2002, 19(11), 1606-1610.

10

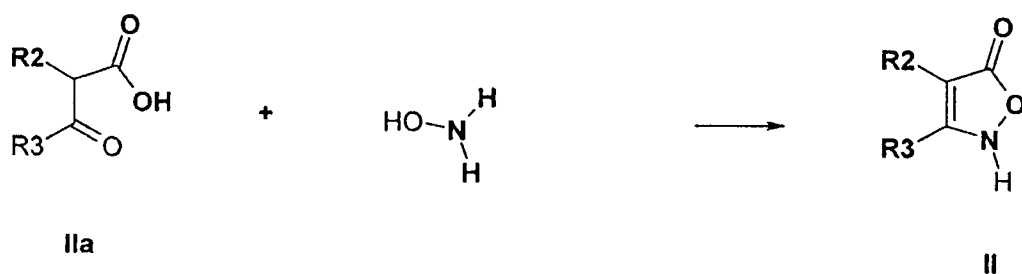
Verfahren zur Herstellung

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach an und für sich bekannten Methoden in zwei Schritten.

15

Substituierte Isoxazolone können durch Umsetzung von entsprechend substituierten Acetessigesterderivaten IIa mit Hydroxylamin hergestellt werden, wie beispielsweise in Bowden K., Crank C., Ross WJ., J. Chem. Soc. C 1968, 172-185 beschrieben. Die Acetessigesterderivate IIa sind zum einen als Handelsprodukte kommerziell erhältlich oder können aus Acetessigester nach an sich bekannten Methoden durch Alkylierung hergestellt werden.

20

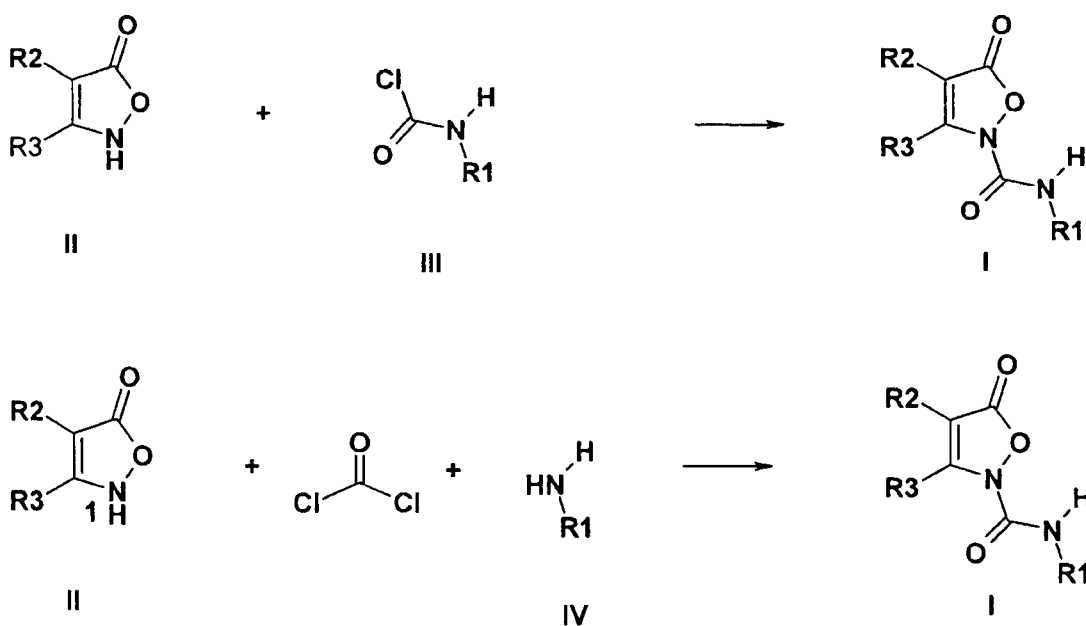


25

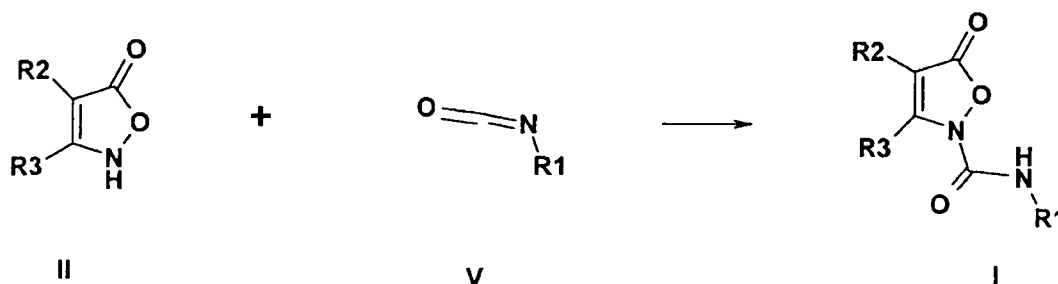
In einem weiteren Schritt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I hergestellt durch Acylierung der unsubstituierten, bzw. substituierten Isoxazolone II mit

Carbamoylchloriden III (Methode A), oder in zwei Stufen durch Umsetzung von 3-Oxo-
isoxazolen II mit Phosgen oder Äquivalenten wie Chlorcarbonsäuretrichlormethylester,
Carbonsäuretrichlormethylester oder Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und
weiterer Umsetzung des erhaltenen Isoxazolone-carbonsäurederivats mit Aminen IV
5 (Methode B), oder durch Umsetzung der Isoxazolone II mit den entsprechenden
Isocyanaten V $R_1-N=C=O$.

Da bei diesen Reaktionen in der Regel Säuren freigesetzt werden, empfiehlt es sich zur Beschleunigung Basen wie Pyridin, Triethylamin, Natronlauge oder Alkalicarbonate zu zusetzen. Die Reaktionen können in weiten Temperaturbereichen durchgeführt werden. In der Regel hat es sich als vorteilhaft herausgestellt, bei 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels zu arbeiten. Als Lösemittel kommen beispielsweise Methylenchlorid, THF, DMF, Toluol, Essigester, n-Heptan, Dioxan, Diethylether oder Pyridin zum Einsatz. Wenn unter wasserfreien Bedingungen gearbeitet wird, haben sich auch starke Basen wie Lithiumhydrid, Natriumhydrid oder Kalium-tert.-butylat in aprotischen Lösungsmitteln wie THF oder DMF bewährt.

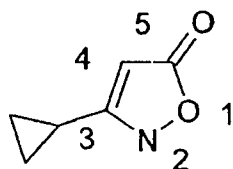


53



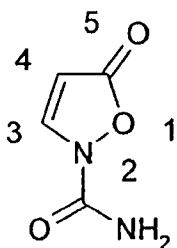
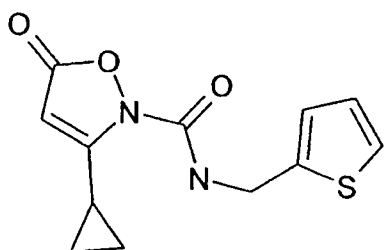
5 Beispiele

3-Cyclopropyl-2H-isoxazol-5-on



Eine Lösung von 3-Cyclopropyl-3-oxopropionsäuremethylester (4,8 g, 34 mmol) in Methanol (80 mL) wird mit Hydroxylaminhydrochlorid (2,6 g, 38 mmol) und Triethylamin (5,3 mL, 38 mmol) versetzt und der Ansatz für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in EtOAc aufgenommen und über Kieselgel filtriert. Ausbeute: 3,2 g (75,2%).

Isoxazolone, die in 3-Position unterschiedlich substituiert sind, oder in 4-Position zusätzliche Substituenten tragen wurden analog hergestellt. Hierbei kamen entweder käufliche substituierte Acetessigesterderivate zum Einsatz, oder wurden aus Acetessigester nach an sich bekannten Methoden durch Alkylierung hergestellt.

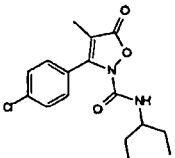
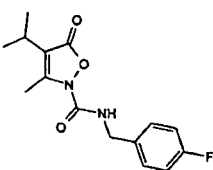
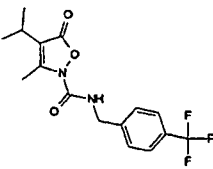
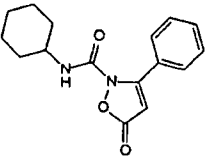
5-Oxo-5H-isoxazol-2-carbonsäureamide5 3-Cyclopropyl-5-oxo-5H-isoxazol-2-carbonsäure-thiophen-2-ylmethyamid

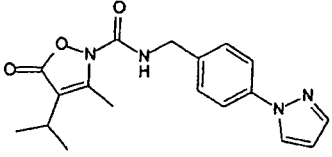
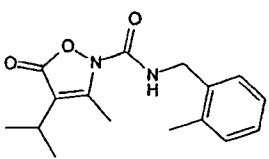
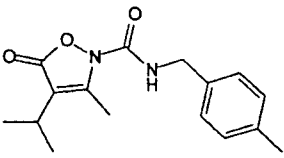
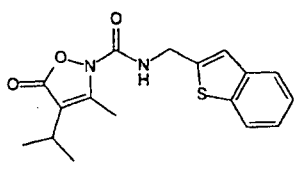
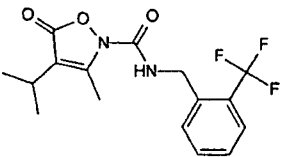
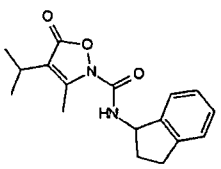
Eine Lösung von Phosgen in Toluol (20%, 1 mL, 2 mmol) wird mit THF (10 mL) verdünnt. Zu dieser Lösung gibt man eine Lösung von 3- Cyclopropyl-2H-isoxazol-5-on (125 mg, 1 mmol) in THF (5 mL), versetzt den Ansatz mit Triethylamin (140 μ L, 1 mmol) und rührt für 8 h bei 25° C. Anschließend wird vom Niederschlag abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in THF (10 mL) aufgenommen und zu einer Lösung von 2-Thiophen-2 methylamin (113,2 mg, 1 mmol) in Pyridin (10 mL) zugegeben. Der Ansatz wird für 16 h bei 25° C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand durch HPLC gereinigt.

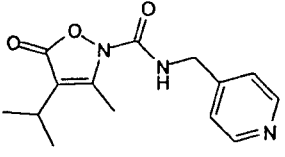
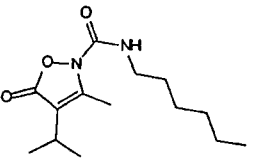
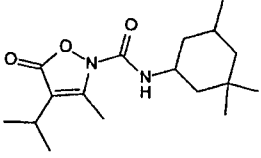
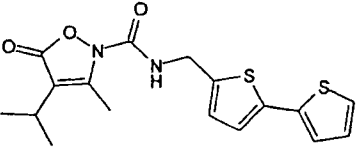
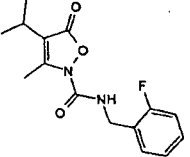
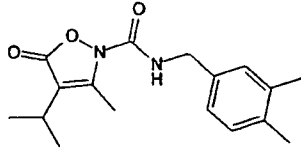
15 Ausbeute: 66 mg (25%)

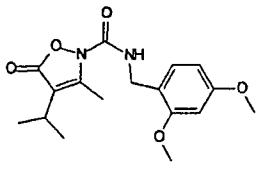
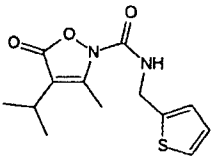
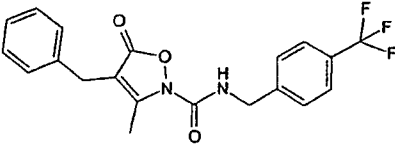
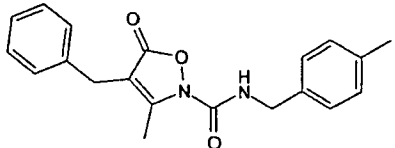
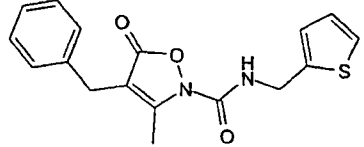
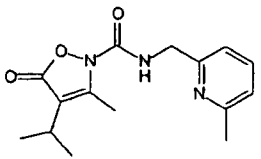
Entsprechend wurden in 3- und 4-Position unterschiedlich substituierte Isoxazolone, durch Umsetzung mit unterschiedlichen Aminen zu den korrespondierenden 5-Oxo-5H-isoxazol-2-carbonsäureamidinen umgesetzt.

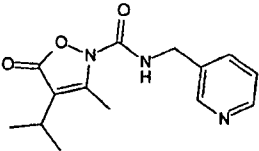
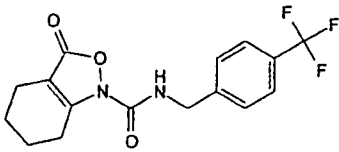
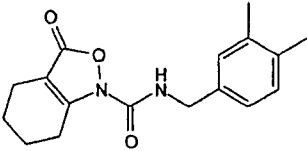
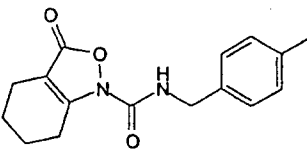
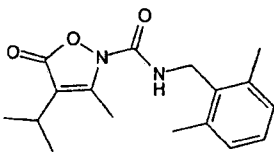
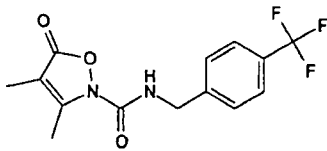
Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

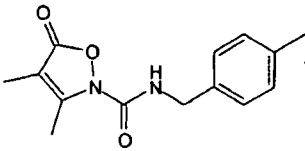
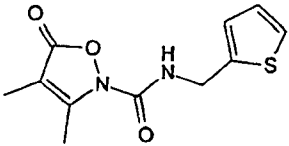
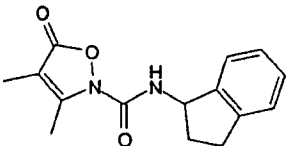
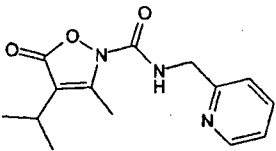
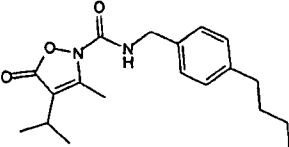
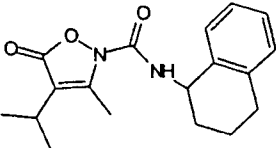
Bsp.	Chemische Struktur	R1
1		1-Ethylpropyl
2		4-Fluorbenzyl
3		4- Trifluormethylbenzyl
4		Cyclohexyl

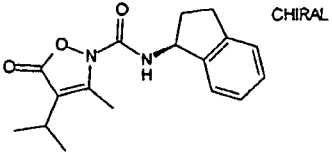
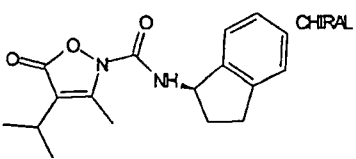
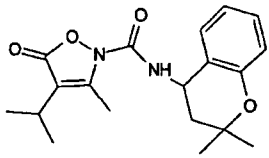
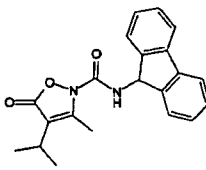
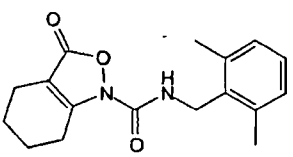
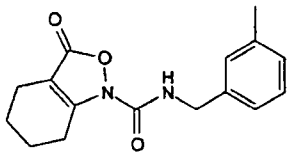
5		4-Pyrazol-1-yl-benzyl
6		2-Methylbenzyl
7		4-Methylbenzyl
8		Benzo-[b]-thiophen-2-yl-methyl
9		2-Trifluoromethyl
10		Indan-1-yl

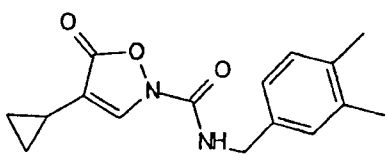
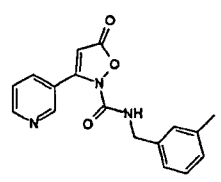
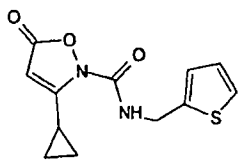
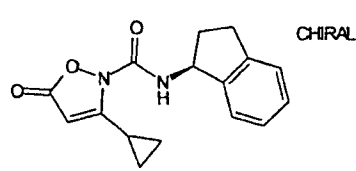
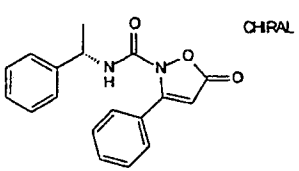
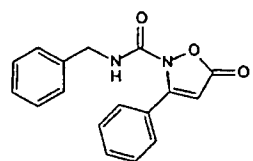
11		Pyridin-4-yl-methyl
12		n-Hexyl
13		3,3,5 Trimethyl- cyclohexyl
14		[2,2']Bithiophenyl-5- methyl
15		2-Fluorobenzyl
16		3,4-Dimethylbenzyl

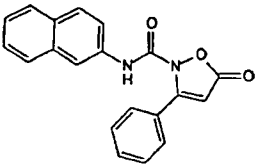
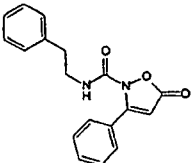
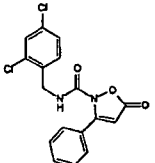
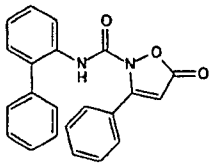
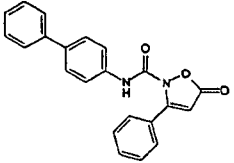
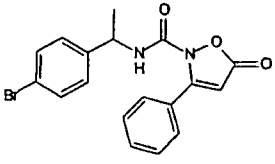
17		2,4-Dimethoxybenzyl
18		Thiophen-2-ylmethyl
19		4-Trifluoromethylbenzyl
20		4-Methylbenzyl
21		Thiophen-2-ylmethyl
22		6-Methylpyridin-2-ylmethyl

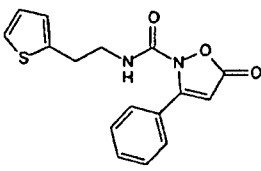
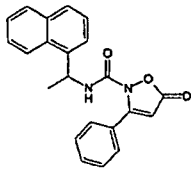
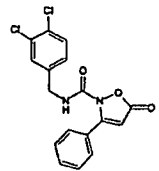
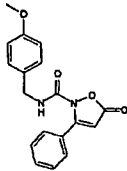
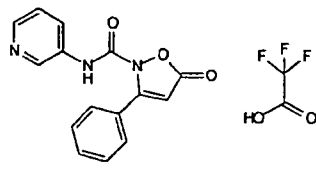
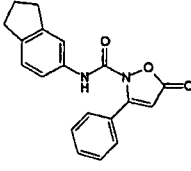
23		Pyridin-3-yl-methyl
24		4-Trifluoromethylbenzyl
25		3,4-Dimethylbenzyl
26		4-Methylbenzyl
27		2,6-Dimethylbenzyl
28		4-Trifluoromethylbenzyl

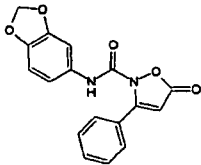
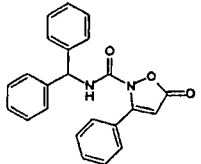
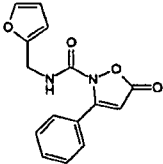
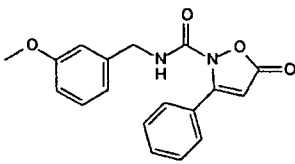
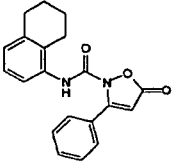
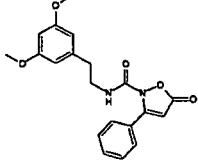
29		4-Methylbenzyl
30		Thiophen-2-yl-methyl
31		Indan-1-yl
32		Pyridin-2-yl-methyl
33		4-Butyl-benzyl
34		1,2,3,4-Tetrahydronaphtalen-1-yl

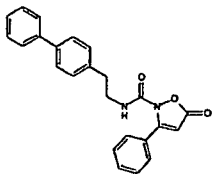
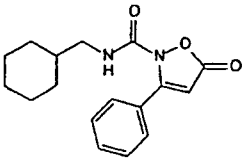
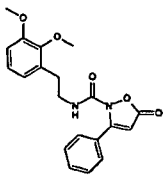
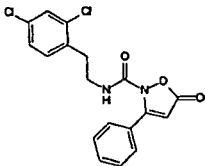
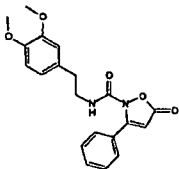
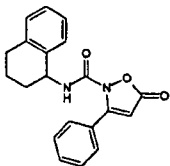
35	 CHIRAL	(S)-Indan-1-yl
36	 CHIRAL	(R)-Indan-1-yl
37		2,2-dimethyl-1-chroman-4-yl
38		9H-fluoren-9-yl
39		2,6-Dimethylbenzyl
40		3-Methylbenzyl

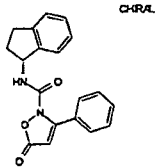
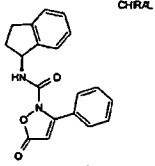
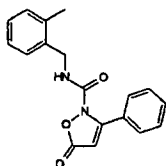
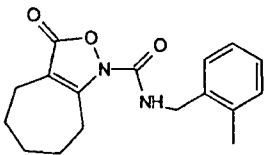
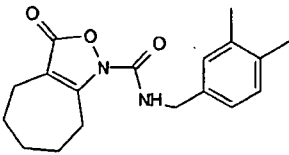
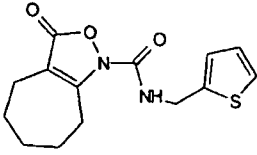
41	 A chemical structure showing a 3,4-dimethylbenzyl group attached to a 5-membered heterocyclic ring via an amide linkage. The heterocycle has a carbonyl group and a cyclopropyl substituent.	3,4-Dimethylbenzyl
42	 A chemical structure showing a 2-methylbenzyl group attached to a 5-membered heterocyclic ring via an amide linkage. The heterocycle has a carbonyl group and a pyridine ring substituent.	2-Methylbenzyl
43	 A chemical structure showing a thiophen-2-ylmethyl group attached to a 5-membered heterocyclic ring via an amide linkage. The heterocycle has a carbonyl group and a cyclopropyl substituent.	Thiophen-2-ylmethyl
44	 A chemical structure showing an indan-1-yl group attached to a 5-membered heterocyclic ring via an amide linkage. The heterocycle has a carbonyl group and a cyclopropyl substituent. The label "CHIRAL" is present next to the indan group.	(S)-Indan-1-yl
45	 A chemical structure showing a (S)-1-phenylethyl group attached to a 5-membered heterocyclic ring via an amide linkage. The heterocycle has a carbonyl group and a phenyl substituent. The label "CHIRAL" is present next to the ethyl group.	(S)-1-Phenylethyl
46	 A chemical structure showing a benzyl group attached to a 5-membered heterocyclic ring via an amide linkage. The heterocycle has a carbonyl group and a phenyl substituent.	Benzyl

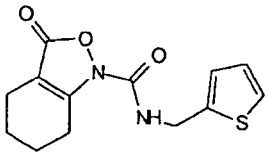
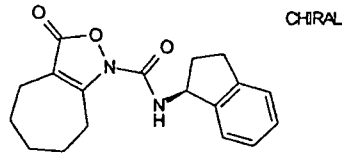
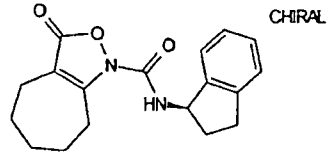
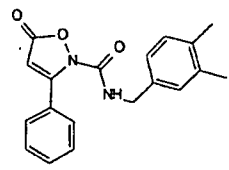
47		2-Naphthyl
48		Phenylethyl
49		3,5-dichlorobenzyl
50		Biphenyl-2-yl
51		Biphenyl-4-yl
52		1-(4-bromophenyl)-ethyl

53		2-Thiophen-2-yl-ethyl
54		1-Naphthalen-1-yl-ethyl
55		3,4-Dichlorophenyl
56		4-Methoxybenzyl
57		Pyridin-3-yl-
58		Indan-5-yl

59		benzo-1,3-dioxol-5-yl
60		1,1-Diphenylmethyl
61		Furan-2-ylmethyl
62		3-Methoxybenzyl
63		1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-yl
64		2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl

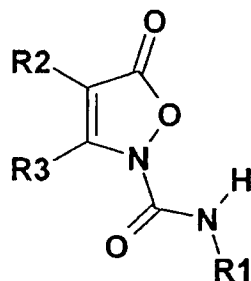
65		2-Biphenyl-4-yl-ethyl
66		Cyclohexylmethyl
67		2-(2,3-dimethoxyphenyl)ethyl
68		2,3,4Dichlorophenylethyl
69		2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl
70		2-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-yl)

71		(R)-Indan-1-yl
72		(S)-Indan-1-yl
73		2-Methylbenzyl
74		2-Methylbenzyl
75		3,4-Dimethylbenzyl
76		Thiophen-2-yl-methyl

77		Thiophen-2-yl-methyl
78		(S)-Indan-1-yl
79		(R)-Indan-1-yl
80		3,4-Dimethylbenzyl

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel I



(I)

wobei bedeuten:

R1 (C₅-C₁₆)-Alkyl, Y-Aryl, Y-Heteroaryl, wobei Aryl oder Heteroaryl ein oder mehrfach durch, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, (C₀-C₈)-Alkylen-Heteroaryl, N(R₄)(R₅), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R₆)(R₇), N(R₈)CO(R₉), N(R₁₀)SO₂(R₁₁), CO(R₁₂), (CR₁₃R₁₄)_x-O(R₁₅), O-CO-N(R₁₆)(R₁₇), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R₁₈)(R₁₉) substituiert sein kann, wobei Aryl oder Heteroaryl wiederum durch

F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, N(R_{4a})(R_{5a}), SO₂-CH₃, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R_{6a})(R_{7a}), N(R_{8a})CO(R_{9a}), N(R_{10a})SO₂(R_{11a}), CO(R_{12a}), (CR_{13a}R_{14a})_x-O(R_{15a}), O-

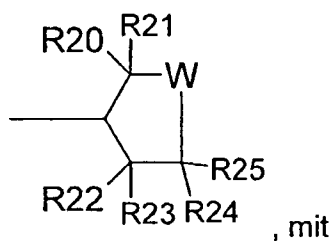
CO-N(R16a)(R17a), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R18a)(R19a) ein oder mehrfach substituiert sein kann;

5 x, x' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R4, R5, R6, R7, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19,
R4a, R5a, R6a, R7a, R9a, R10a, R11a, R12a, R13a, R14a, R15a, R16a, R17a, R18a,
R19a

10 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder ein Rest der Formel Ia



W -C(R26)(R27)-, -C(R26)(R27)-C(R28)(R29)-, -C(R26)(R27)-O-;

R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29

20 gleich oder verschieden Wasserstoff, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN,
OCF₃, SF₅, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-
(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-
Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-
Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, N(R30)(R31),
25 SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R32)(R33),
N(R34)CO(R35), N(R36)SO₂(R37), CO(R38), (CR39R40)_x---
O(R41), O-CO-N(R42)(R43), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-

C₆-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R₄₄)(R₄₅);

x'' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

5

R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉, R₄₀, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅
gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

oder

10 R₂₀ und R₂₆ oder R₂₁ und R₂₇ zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoffatomen bilden ein monocyclisches, 5 oder 6 gliederiges gesättigtes, teilweise ungesättigtes oder aromatisches Ringsystem, dessen einzelne Glieder durch -CHR₄₆-, -CR₄₆R₄₇-, =(C-R₄₆)- substituiert sein können;

15 oder

R₂₂ und R₂₄, oder R₂₃ und R₂₅ zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoffatomen bilden ein monocyclisches, 5 oder 6 gliederiges gesättigtes, teilweise ungesättigtes oder ein aromatisches Ringsystem, dessen einzelne Glieder durch -CHR₄₆-, -CR₄₆R₄₇-, =(C-R₄₆)- substituiert sein können;

20

R₄₆, R₄₇ gleich oder verschieden, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, SF₅, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, N(R₄₈)(R₄₉), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R₅₀)(R₅₁), N(R₅₂)CO(R₅₃), N(R₅₄)SO₂(R₅₅), CO(R₅₆), (CR₅₇R₅₈)_x---O(R₅₉), O-CO-N(R₆₀)(R₆₁), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R₆₂)(R₆₃);

25

30

x''' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R48, R49, R50, R51, R52, R53, R54, R55, R56, R57, R58, R59, R60, R61, R62, R63
gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

5 Y, Z gleich oder verschieden (C₁-C₂)-Alkylen, welches durch F, Cl, CH₃ oder
OH einfach substituiert sein kann;

R2 Wasserstoff, (C₁-C₁₂)-Alkyl, Z-Aryl, wobei Aryl oder Heteroaryl
gegebenenfalls substituiert sein kann, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl;

10

R3 (C₁-C₁₂)-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, wobei Aryl oder Heteroaryl
gegebenenfalls substituiert sein kann, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl; oder

15 R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoffatomen bilden ein
monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 8-
gliedriges Ringsystem, deren einzelne Glieder durch ein bis drei Atome
oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₆₄-, -CR₆₄R₆₅-, =(C-R₆₆)-, -
NR₆₇-, -C(=O)-, -O- ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei
Einheiten aus der Reihe -O- nicht benachbart sein dürfen;

20

R64, R65, R66, R67 gleich oder verschieden Wasserstoff, F, Cl, Br, I, OH, CF₃,
NO₂, CN, OCF₃, SF₅, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-
C₄)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-
25 (C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-
C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl,
N(R₆₈)(R₆₉), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl,
CON(R₇₀)(R₇₁), N(R₇₂)CO(R₇₃), N(R₇₄)SO₂(R₇₅), CO(R₇₆),
(CR₇₇R₇₈)_x-----O(R₇₉), O-CO-N(R₈₀)(R₈₁), O-CO-(C₁-C₆)-
Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-
30 CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R₈₂)(R₈₃);

x, x' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R68, R69, R70, R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77, R78, R79, R80, R81, R82, R83
gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

5

mit der Maßgabe, dass die Verbindung mit R1 = Cyclohexyl, R2=H und R3= Phenyl
ausgenommen ist;

die tautomeren Formen der Verbindung sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10

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

15 R1 (C₅-C₁₂)-Alkyl, Y-Phenyl, Y-Heteroaryl, wobei Heteroaryl 1 Heteroatom
aus der Reihe N, O, S enthält und wobei Phenyl oder Heteroaryl durch F,
Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-
C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-Phenyl,
O-(C₀-C₆)-Alkylen-Phenyl, S-Phenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Heteroaryl,
20 N(R4)(R5), COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R6)(R7), CO(R12), ein-
oder mehrfach substituiert sein kann, wobei Phenyl oder Heteroaryl
wiederum durch

25

F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-
Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
N(R4a)(R5a), COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R6a)(R7a)
CO(R12a) ein oder mehrfach substituiert sein kann;

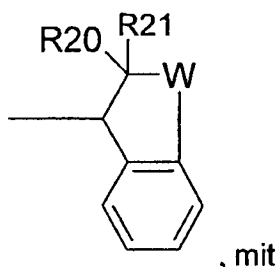
x, x' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

30

R4, R5, R6, R7, R12, R4a, R5a, R6a, R7a, , R12a,

gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder ein Rest der Formel Ib



W -C(R26)(R27)-, -C(R26)(R27)-C(R28)(R29)-, -C(R26)(R27)-O-;

R20, R21, R26, R27, R28, R29

gleich oder verschieden Wasserstoff, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃,
O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl;

oder

R20, R21, R26 und R27 zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoffatomen bilden
einen annelierten Benzolrest, welcher durch F, Cl, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl,
O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl ein oder mehrfach substituiert sein kann;

Y, Z gleich oder verschieden -CH₂- oder -CH₂-CH₂-, welches durch CH₃ oder
OH einfach substituiert sein kann;

R2 -Wasserstoff, (C₁-C₁₂)-Alkyl, Z-Phenyl, wobei Phenyl gegebenenfalls
substituiert sein kann, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl;

R3 (C₁-C₁₂)-Alkyl, Phenyl, Heteroaryl, welches 1 Heteroatom aus der Reihe
N, O, S enthält, wobei Phenyl oder Heteroaryl gegebenenfalls substituiert
sein kann, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl; oder

R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoffatomen bilden ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 7-gliedriges Ringsystem, dessen einzelne Glieder durch ein bis drei Atomgruppen aus der Reihe -CHR64-, -CR64R65-, =(C-R66)- ersetzt sein können;

5

R64, R65, R66 gleich oder verschieden F, Cl, OH, CF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, N(R68)(R69), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R70)(R71), N(R72)CO(R73), CO(R76), O-CO-N(R80)(R81), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R82)(R83);

10

R68, R69, R70, R71, R72, R73, R76, R77, R78, R79, R80, R81, R82, R83

15

gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

bedeuten,

die tautomeren Formen der Verbindung sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

20

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

R1 (C₅-C₈)-Alkyl, Y-Phenyl, Y-Pyridyl, Y-Thienyl, Y-Furyl, Y-Benzothienyl, Y-Benzofuryl, wobei Phenyl oder der heteroaromatische Rest durch F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, N(R4)(R5), COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R6)(R7), CO(R12) ein-, zwei- oder dreifach substituiert und durch (C₀-C₁)-Alkylen-Phenyl, O-(C₀-C₁)-Phenyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Benzothienyl, Benzofuryl einfach substituiert sein kann, wobei ein heteroaromatische Rest oder Phenyl wiederum durch F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-

25

30

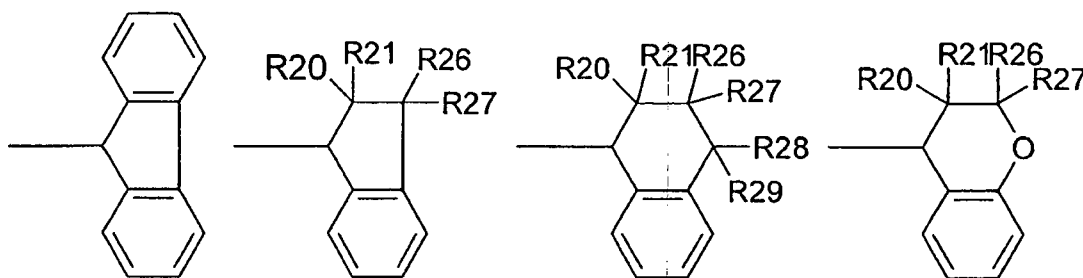
C_6)-Alkyl, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, $N(R_{4a})(R_{5a})$, $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CON(R_{6a})(R_{7a})$, $CO(R_{12a})$ ein-, zwei oder dreifach substituiert sein kann;

5

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{12} , R_{4a} , R_{5a} , R_{6a} , R_{7a} , R_{12a}

unabhängig voneinander H, (C_1-C_8) -Alkyl;

oder ein Rest aus der Gruppe



10

R_{20} , R_{21} , R_{26} , R_{27} , R_{28} , R_{29} gleich oder verschieden Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, bevorzugt Wasserstoff und Methyl;

15 Y $-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-$, welches durch CH_3 einfach substituiert sein kann;

R2 Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, $-CH_2$ -Phenyl, wobei Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann, (C_3-C_8) -Cycloalkyl;

20 R3 (C_1-C_8) -Alkyl, Phenyl, Pyridyl, Thienyl, wobei Phenyl, Pyridyl oder Thienyl gegebenenfalls substituiert sein kann, (C_3-C_8) -Cycloalkyl; oder

R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoffatomen bilden ein monocyclisches, gesättigtes 6- bis 7-gliedriges Ringsystem, deren
25 einzelne Glieder durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe $-CHR_{64}-$, $-CR_{64}R_{65}-$, ersetzt sein können;

R64, R65 gleich oder verschieden F, Cl, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, N(R68)(R69), COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N(R70)(R71), CO(R76);

5 R68, R69, R70, R71, R76 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

bedeuten,

die tautomeren Formen der Verbindung sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10

4. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

15

R2 Isopropyl und

R3 Methyl bedeutet.

20

5. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

R2 Wasserstoff und

25

R3 Phenyl, welches durch Cl einfach substituiert sein kann

bedeutet.

30

6. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

R2 und R3 zusammen -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

5

bedeutet.

7. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

10

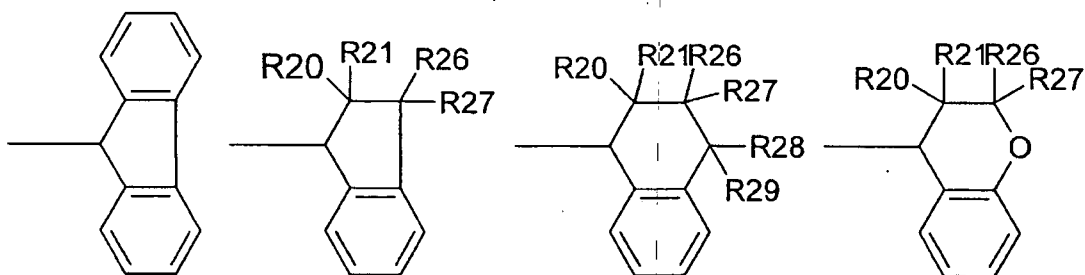
R1 (C₅-C₇)-Alkyl, Y-Phenyl, Y-Thienyl, Y-Benzothieryl, wobei Phenyl oder der heteroaromatische Rest durch F, Cl, Br, CF₃, O-CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, ein-, zwei- oder dreifach substituiert und durch Phenyl, Pyrazolyl oder Thienyl einfach substituiert sein kann,

15

wobei der heteroaromatische Rest oder Phenyl wiederum durch F, Cl, Br, CF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert sein kann;

20

oder ein Rest aus der Gruppe



R20, R21, R26, R27, R28, R29 gleich oder verschieden Wasserstoff, CH₃;

25

Y -CH₂-, welches durch CH₃ einfach substituiert sein kann;

R2 Wasserstoff, Methyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Phenyl, -CH₂-Phenyl, wobei Phenyl durch Cl in 4-Position substituiert sein kann;

5 R3 Methyl, Phenyl, Pyridyl, Cyclopropyl, wobei Phenyl durch Cl substituiert sein kann; oder

R2 und R3 zusammen -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂;

10 bedeuten,
die tautomeren Formen der Verbindung sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

8. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I
15 gemäß den Ansprüchen 1 bis 7.

9. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1
bis 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von
20 Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen.

10. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1
bis 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von
25 Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.

11. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1
bis 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von
30 Diabetes mellitus und der damit verbundenen Folgeerkrankungen.

12. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien und deren Folgen.

5

13. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sind.

10

14. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Zuständen, die mit erniedrigtem HDL-Spiegel verbunden sind.

15

15. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von atherosklerotischen Erkrankungen.

20

16. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.

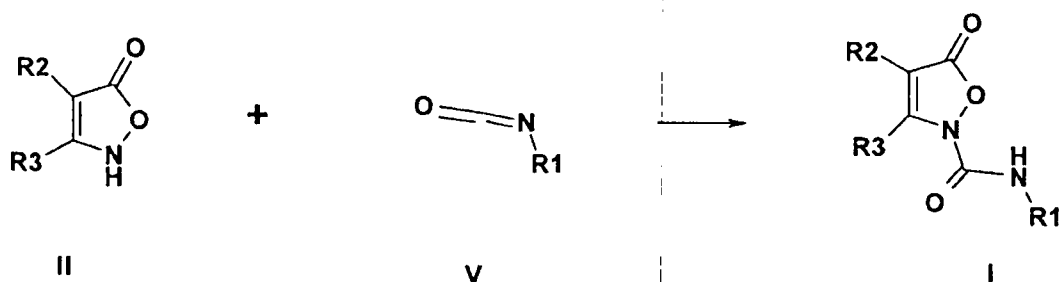
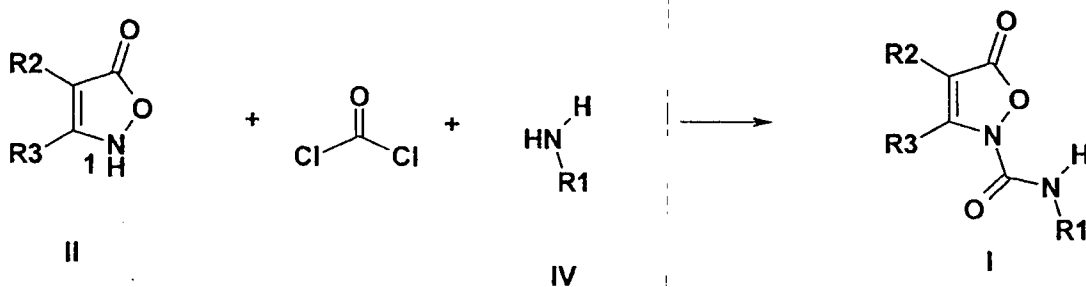
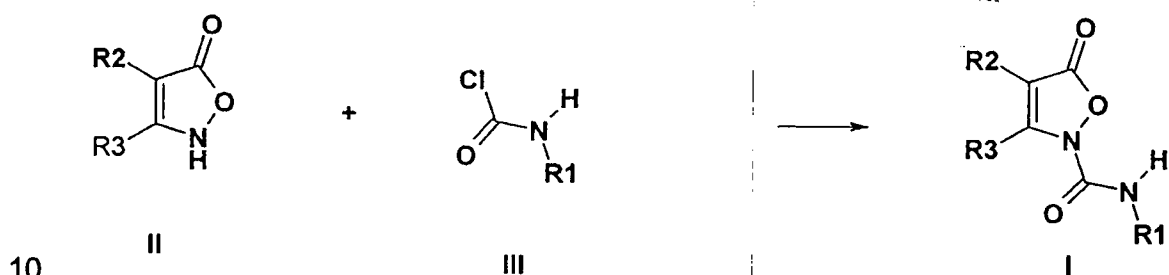
25

17. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass diese mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

30

18. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass 3-Oxoisoxazol-derivate der Formel II

- a) mit Carbamoylchloriden der Formel III acyliert werden;
oder
b) in zwei Stufen zunächst mit Phosgen oder Äquivalenten wie
Chlorcarbonsäuretrichlormethylester, Carbonsäureditrichlormethylester
oder Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und einem zweiten Schritt
mit Aminen der Formel IV umgesetzt werden, oder
c) mit Isocyanaten der Formel V: $O=C=N-R1$ umgesetzt werden,
worin die Substituenten die oben genannten Bedeutungen haben.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/002314

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D261/12 A61K31/42 A61K31/422 A61K31/423 C07D261/20
C07D413/04 C07D413/12 C07D413/14

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)

EP0-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LOWE D B ET AL: "In vitro SAR of (5-(2H)-isoxazolonyl) ureas, potent inhibitors of hormone-sensitive lipase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 12, 21 June 2004 (2004-06-21), pages 3155-3159, XP004841364 ISSN: 0960-894X cited in the application * das ganze Dokument; im besonderen, Seite 3157, Tabelle 2, die Verbindung 23 *	1-18
A	WO 2005/073199 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]; ZOLLER GERHARD [DE]; PETRY STEFAN [DE]; MUEL) 11 August 2005 (2005-08-11) the whole document ----- -/-	1-18

☒ 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

21 Mai 2008

Date of mailing of the international search report

28/05/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/002314

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/094393 A (LILLY CO ELI [US]; EACHO PATRICK IRVING [US]; FOXWORTHY-MASON PATRICIA) 4 November 2004 (2004-11-04) cited in the application the whole document -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/002314

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005073199 A	11-08-2005	AR 047520 A1	25-01-2006
		AU 2005209366 A1	11-08-2005
		BR PI0507370 A	10-07-2007
		CA 2554524 A1	11-08-2005
		CN 1914180 A	14-02-2007
		DE 102004005172 A1	18-08-2005
		EP 1713779 A1	25-10-2006
		JP 2007519649 T	19-07-2007
		KR 20060128958 A	14-12-2006
		US 2005197348 A1	08-09-2005
		UY 28735 A1	31-08-2005
WO 2004094393 A	04-11-2004	EP 1613608 A1	11-01-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/002314

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D261/12 A61K31/42 A61K31/422 A61K31/423 C07D261/20 C07D413/04 C07D413/12 C07D413/14		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	LOWE D B ET AL: "In vitro SAR of (5-(2H)-isoxazolonyl) ureas, potent inhibitors of hormone-sensitive lipase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 14, Nr. 12, 21. Juni 2004 (2004-06-21), Seiten 3155-3159, XP004841364 ISSN: 0960-894X in der Anmeldung erwähnt * das ganze Dokument; im besonderen, Seite 3157, Tabelle 2, die Verbindung 23 *	1-18
A	WO 2005/073199 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]; ZOLLER GERHARD [DE]; PETRY STEFAN [DE]; MUEL) 11. August 2005 (2005-08-11) das ganze Dokument ----- -/-	1-18
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 21. Mai 2008		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 28/05/2008
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Fink, Dieter

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/002314

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/094393 A (LILLY CO ELI [US]; EACHO PATRICK IRVING [US]; FOXWORTHY-MASON PATRICIA) 4. November 2004 (2004-11-04) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/002314

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005073199 A	11-08-2005	AR 047520 A1	25-01-2006
		AU 2005209366 A1	11-08-2005
		BR PI0507370 A	10-07-2007
		CA 2554524 A1	11-08-2005
		CN 1914180 A	14-02-2007
		DE 102004005172 A1	18-08-2005
		EP 1713779 A1	25-10-2006
		JP 2007519649 T	19-07-2007
		KR 20060128958 A	14-12-2006
		US 2005197348 A1	08-09-2005
		UY 28735 A1	31-08-2005
WO 2004094393 A	04-11-2004	EP 1613608 A1	11-01-2006

5-Oxoisoxazoles como inhibidores de lipasas y fosfolipasas

La presente invención se refiere a 5-oxoisoxazoles de la fórmula I, a las sales farmacéuticamente utilizables de los mismos y al uso de los mismos como sustancias medicinales.

Ciertas 3-oxo-3H-benzo[c]isoxazolo-1-carboxamidas se describen como inhibidores de acilpeptidasa hidrolasa en el documento WO 01/44211.

Lowe et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 14 (2004) 3155-3159 describe derivados de 3-oxoisoxazolo-5-urea que tienen actividad sobre la lipasa sensible a hormonas.

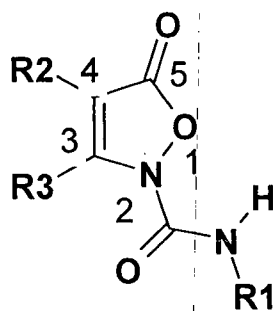
Se describe que los ejemplos mencionados que tienen hidrógeno en el grupo amino de la urea no poseen actividad sobre la lipasa sensible a hormonas. Dichos ejemplos tampoco tienen actividad sobre la lipasa endotelial.

En la técnica anterior se han descrito compuestos con efecto inhibidor sobre la lipasa endotelial, por ejemplo en los documentos WO 2004/094394, WO 2004/094393, WO 2004/093872 o WO 2006/111321.

La invención se basó en el objeto de proporcionar nuevos compuestos que muestren un efecto terapéuticamente utilizable. En particular, el objeto era encontrar nuevos compuestos que sean adecuados para el tratamiento de concentraciones sanguíneas de lípidos elevadas, el síndrome metabólico, diabetes, resistencia a la insulina, desregulación de LDL, HDL o trastornos cardiovasculares.

Es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos que produzcan una inhibición de la lipasa endotelial.

La invención se refiere a 5-oxoisoxazoles de la fórmula I



(I)

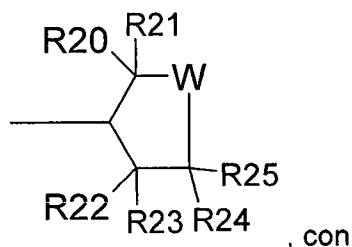
en la que los significados son:

- R1 alquilo (C₅-C₁₆), Y-arilo, Y-heteroarilo,
 donde el arilo o heteroarilo puede estar sustituido una o más veces
 con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi
 (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo
 5 (C₂-C₄), O-haloalquilo (C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈),
 O-cicloalquilo (C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₆), alquilenio (C₀-C₈)-arilo, O-
 alquilenio (C₀-C₈)-arilo, S-arilo, alquilenio (C₀-C₈)-heteroarilo,
 N(R₄)(R₅), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆),
 CON(R₆)(R₇), N(R₈)CO(R₉), N(R₁₀)SO₂(R₁₁), CO(R₁₂),
 10 (CR₁₃R₁₄)_x-O(R₁₅), O-CO-N(R₁₆)(R₁₇), O-CO-alquilenio (C₁-C₆)-
 CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilenio (C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-
 alquilenio (C₁-C₆)-CO-N(R₁₈)(R₁₉), donde el arilo o heteroarilo puede
 estar sustituido, a su vez, una o más veces con
- 15 F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆),
 O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo
 (C₁-C₆), haloalquilo (C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo
 (C₃-C₈), O-cicloalquilo (C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₆),
 N(R_{4a})(R_{5a}), SO₂-CH₃, SF₅, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆),
 CON(R_{6a})(R_{7a}), N(R_{8a})CO(R_{9a}), N(R_{10a})SO₂(R_{11a}),
 20 CO(R_{12a}), (CR_{13a}R_{14a})_x-O(R_{15a}), O-CO-
 N(R_{16a})(R_{17a}), O-CO-alquilenio (C₁-C₆)-CO-O-alquilo
 (C₁-C₆), O-CO-alquilenio (C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilenio
 (C₁-C₆)-CO-N(R_{18a})(R_{19a});
- x, x' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- 25 R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉,
 R_{4a}, R_{5a}, R_{6a}, R_{7a}, R_{9a}, R_{10a}, R_{11a}, R_{12a}, R_{13a}, R_{14a}, R_{15a}, R_{16a}, R_{17a},
 R_{18a}, R_{19a}

independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C₁-C₈);

o un radical de la fórmula la

30



- W -C(R26)(R27)-, -C(R26)(R27)-C(R28)(R29)-, -C(R26)(R27)-O-;
R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29
son iguales o diferentes y son hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂,
CN, OCF₃, SF₅, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo
(C₁-C₄), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₂-
5 C₄), O-haloalquilo (C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo
(C₃-C₈), O-cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquenilo (C₃-C₈),
alquinilo (C₂-C₆), N(R30)(R31), SO₂-CH₃, COOH, COO-
alquilo (C₁-C₆), CON(R32)(R33), N(R34)CO(R35),
10 N(R36)SO₂(R37), CO(R38), (CR39R40)_x-O(R41), O-CO-
N(R42)(R43), O-CO-alquilenio (C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-
C₆), O-CO-alquilenio (C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilenio (C₁-
C₆)-CO-N(R44)(R45);
x'' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
15 R30, R31, R32, R33, R34, R35, R36, R37, R38, R39, R40, R41, R42, R43, R44,
R45
son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);
o
R20 y R26 o R21 y R27 junto con los átomos de carbono que tienen forman un
20 sistema de anillos monocíclicos, de 5 ó 6 miembros, saturados, parcialmente
insaturados o aromáticos, cuyos miembros individuales pueden reemplazarse por -
CHR46-, -CR46R47-, =(C-R46)-;
o
R22 y R24 o R23 y R25 junto con los átomos de carbono que tienen forman un
25 sistema de anillos monocíclicos, de 5 ó 6 miembros, saturados, parcialmente
insaturados o aromáticos, cuyos miembros individuales pueden reemplazarse por -
CHR46-, -CR46R47-, =(C-R46)-;
R46, R47 son iguales o diferentes y son F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃,
SF₅, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄),
30 S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₂-C₄), O-
haloalquilo (C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈),
O-cicloalquilo (C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₆), N(R48)(R49),
SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CON(R50)(R51),
N(R52)CO(R53), N(R54)SO₂(R55), CO(R56),
35 (CR57R58)_x-O(R59), O-CO-N(R60)(R61), O-CO-

- alquilenos (C_1-C_6)-CO-O-alquilo (C_1-C_6), O-CO-alquilenos (C_1-C_6)-CO-OH, O-CO-alquilenos (C_1-C_6)-CO-N(R62)(R63);
- x'''' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- 5 R48, R49, R50, R51, R52, R53, R54, R55, R56, R57, R58, R59, R60, R61, R62, R63
- son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);
- Y, Z son iguales o diferentes y son alquilenos (C_1-C_2), que puede estar sustituido una vez con F, Cl, CH_3 u OH;
- 10 R2 hidrógeno, alquilo (C_1-C_{12}), Z-arilo, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{12});
- R3 alquilo (C_1-C_{12}), arilo, heteroarilo, donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_{12}); o
- R2 y R3 junto con los átomos de carbono que tienen forman un sistema de
- 15 anillos monocíclicos, saturados o parcialmente insaturados, de 4 a 8 miembros, cuyos miembros individuales pueden reemplazarse por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR64-, -CR64R65-, =(C-R66)-, -NR67-, -C(=O)-, -O-, con la condición de que dos unidades de la serie -O- no puedan ser adyacentes;
- 20 R64, R65, R66, R67 son iguales o diferentes y son hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , SF_5 , O-alquilo (C_1-C_6), O-alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), S-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_2-C_4), O-haloalquilo (C_2-C_4), alquenilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), O-cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_3-C_8), alquinilo (C_2-C_6), N(R68)(R69), SO_2-CH_3 , COOH, COO-alquilo (C_1-C_6), CON(R70)(R71), N(R72)CO(R73), N(R74) SO_2 (R75), CO(R76), (CR77R78) $_x$ -O(R79), O-CO-N(R80)(R81), O-CO-alquilenos (C_1-C_6)-CO-O-alquilo (C_1-C_6), O-CO-
- 25 alquilenos (C_1-C_6)-CO-OH, O-CO-alquilenos (C_1-C_6)-CO-N(R82)(R83);
- x'''' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- R68, R69, R70, R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77, R78, R79, R80, R81, R82, R83
- 35 son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

con la condición de que se excluya el compuesto con R1 = ciclohexilo, R2 = H y R3 = fenilo;
y a las formas tautoméricas de los compuestos y las sales fisiológicamente toleradas de los mismos.

5 Se da preferencia a los compuestos de fórmula I, en donde:

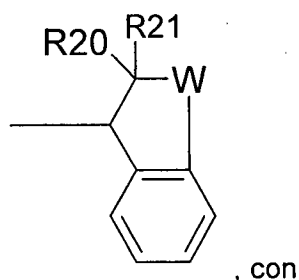
R1 alquilo (C₅-C₁₂), Y-fenilo, Y-heteroarilo, donde el heteroarilo comprende 1 heteroátomo de la serie N, O, S, y donde el fenilo o heteroarilo puede estar sustituido una o más veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₂-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈), alquilenos (C₀-C₆)-fenilo;
10 O-alquilenos (C₀-C₆)-fenilo, S-fenilo, alquilenos (C₀-C₆)-heteroarilo, N(R4)(R5), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CON(R6)(R7), CO(R12), donde el fenilo o heteroarilo puede estar sustituido, a su vez, una o más veces con

15 F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₂-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈), N(R4a)(R5a), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CON(R6a)(R7a)CO(R12a);

x, x' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

20 R4, R5, R6, R7, R12, R4a, R5a, R6a, R7a, R12a,

son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo (C₁-C₈);
o un radical de la fórmula Ib



25 W -C(R26)(R27)-, -C(R26)(R27)-C(R28)(R29)-, -C(R26)(R27)-O-;

R20, R21, R26, R27, R28, R29

son iguales o diferentes y son hidrógeno, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆);

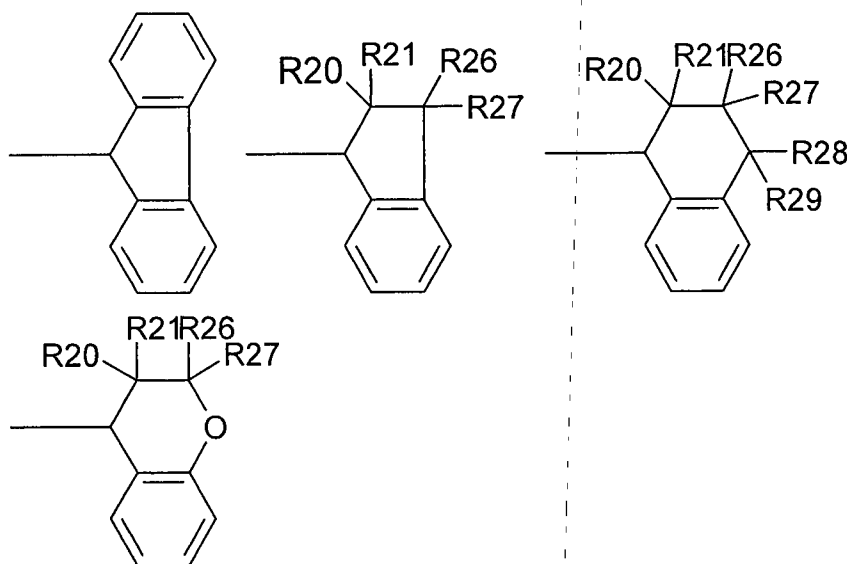
30 o

- R20, R21, R26 y R27 junto con los átomos de carbono que tienen forman un resto de benceno condensado que puede estar sustituido una o más veces con F, Cl, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆) o CO-alquilo (C₁-C₆);
- Y, Z son iguales o diferentes y son -CH₂- o -CH₂-CH₂-, que puede estar sustituido una vez con CH₃ u OH;
- 5 R2 hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₂) o Z-fenilo, donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₂);
- R3 alquilo (C₁-C₁₂), fenilo o heteroarilo, que comprende 1 heteroátomo de la serie N, O, S, donde el fenilo o heteroarilo puede estar
- 10 opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₂); o
- R2 y R3 junto con los átomos de carbono que tienen forman un sistema de anillos monocíclicos, saturados, de 5 a 7 miembros, cuyos miembros individuales pueden reemplazarse por uno a tres grupos atómicos de la serie -CHR₆₄-, -CR₆₄R₆₅-, =(C-R₆₆)-;
- 15 R64, R65, R66 son iguales o diferentes y son F, Cl, OH, CF₃, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₂-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈), N(R₆₈)(R₆₉), SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CON(R₇₀)(R₇₁), N(R₇₂)CO(R₇₃), CO(R₇₆), O-CO-N(R₈₀)(R₈₁), O-CO-
- 20 alquilenos (C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilenos (C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilenos (C₁-C₆)-CO-N(R₈₂)(R₈₃);
- R68, R69, R70, R71, R72, R73, R76, R77, R78, R79, R80, R81, R82, R83 independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);
- 25 y a las formas tautoméricas de los compuestos y las sales fisiológicamente toleradas de los mismos.
- Se da particular preferencia a compuestos de la fórmula I, en donde
- R1 es alquilo (C₅-C₈), Y-fenilo, Y-piridilo, Y-tienilo, Y-furilo, Y-benzotienilo, Y-benzofurilo, donde el fenilo o el radical heteroaromático puede estar sustituido una, dos o tres veces con F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆)-, N(R₄)(R₅), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CON(R₆)(R₇), CO(R₁₂), y puede estar sustituido una vez con alquilenos (C₀-C₁)-fenilo, O-fenilo (C₀-C₁), pirazolilo, piridilo, tienilo, furilo, benzotienilo,
- 30 benzofurilo, donde un radical heteroaromático o fenilo puede estar
- 35

sustituido, a su vez, una, dos o tres veces con F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), N(R_{4a})(R_{5a}), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CON(R_{6a})(R_{7a}), CO(R_{12a});

5 R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₂, R_{4a}, R_{5a}, R_{6a}, R_{7a}, R_{12a}

son independientemente entre sí H o alquilo (C₁-C₈);
o un radical del grupo



10

R₂₀, R₂₁, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉ son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo (C₁-C₈), preferiblemente hidrógeno y metilo;

Y es -CH₂- o -CH₂-CH₂-, que puede estar sustituido una vez con CH₃;

R₂ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) o -CH₂-fenilo, donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈);

15

R₃ es alquilo (C₁-C₈), fenilo, piridilo, tienilo, donde el fenilo, piridilo o tienilo puede estar opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈); o

R₂ y R₃ junto con los átomos de carbono que tienen forman un sistema de anillos monocíclicos, saturados, de 6 a 7 miembros, cuyos miembros individuales pueden reemplazarse por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR₆₄-, -CR₆₄R₆₅-;

20

R₆₄, R₆₅ son iguales o diferentes y son F, Cl, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), N(R₆₈)(R₆₉), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CO-N(R₇₀)(R₇₁) o CO(R₇₆);

25 R₆₈, R₆₉, R₇₀, R₇₁, R₇₆ son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

y a las formas tautoméricas de los compuestos y las sales fisiológicamente toleradas de los mismos.

En una realización particularmente preferida de los compuestos de fórmula I,

R2 es isopropilo y

5 R3 es metilo.

En una realización adicional particularmente preferida de los compuestos de la fórmula I,

R2 es hidrógeno y

R3 es fenilo, que puede estar sustituido una vez con Cl.

10 En una realización adicional particularmente preferida de los compuestos de la fórmula I,

R2 y R3 juntos son $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

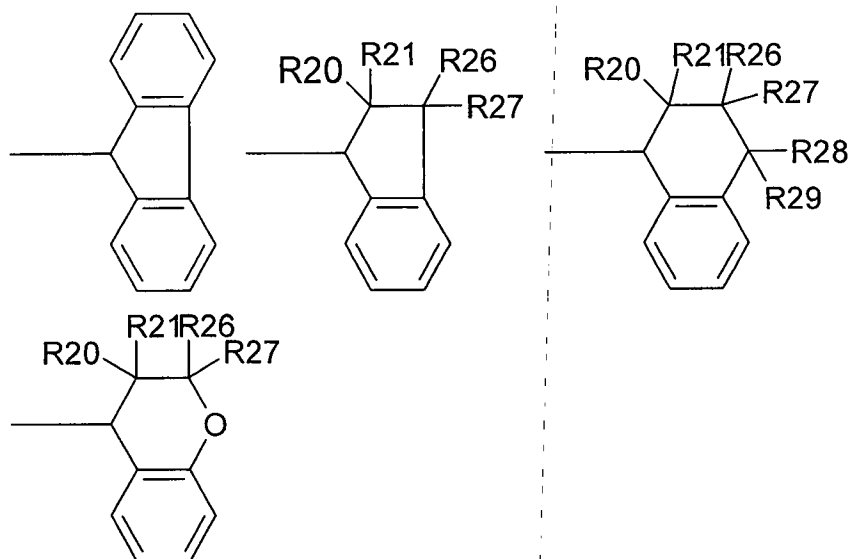
Se da preferencia muy particular a compuestos de la fórmula I en la que

15 R1 es alquilo (C_5-C_7), Y-fenilo, Y-tienilo, Y-benzotienilo, donde el fenilo o el radical heteroaromático puede estar sustituido una, dos o tres veces con F, Cl, Br, CF_3 , $\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, y puede estar sustituido una vez con fenilo, pirazolilo o tienilo,

donde el radical heteroaromático o el fenilo puede estar sustituido, a su vez, una, dos o tres veces con F, Cl, Br, CF_3 ,

20 O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6);

o un radical del grupo



25 R20, R21, R26, R27, R28, R29 son iguales o diferentes y son hidrógeno o CH_3 ;

- Y es $-\text{CH}_2-$, que puede estar sustituido una vez con CH_3 ;
 R2 es hidrógeno, metilo, isopropilo, ciclopropilo, fenilo o $-\text{CH}_2$ -fenilo, donde el fenilo puede estar sustituido con Cl en la posición 4;
 R3 es metilo, fenilo, piridilo, ciclopropilo, donde el fenilo puede estar sustituido con Cl; o
 5 R2 y R3 juntos son $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; y a las formas tautoméricas de los compuestos y las sales fisiológicamente toleradas de los mismos.

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

Los radicales alquilo de los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R4a, R5a, R6a, R7a, R9a, R10a, R11a, R12a, R13a, R14a, R15a, R16a, R17a, R18a, R19a, R20, R21, R22, 15 R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32, R33, R34, R35, R36, R37, R38, R39, R40, R41, R42, R43, R44, R45, R46, R47, R48, R49, R50, R51, R52, R53, R54, R55, R56, R57, R58, R59, R60, R61, R62, R63, R64, R65, R66, R67, R68, R69, R70, R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77, R78, R79, R80, R81, R82 y R83 pueden ser de cadena lineal o ramificada.

20 Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro.

Haloalquilo significa un radical alquilo que está sustituido una o varias veces con halógeno.

Un radical arilo significa un radical fenilo, naftilo o bifenilo.

El radical arilo preferido es fenilo.

25 Los radicales arilo pueden estar mono- o polisustituidos con grupos apropiados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OCF_3 , NO_2 , CN, COOH, COO -alquilo (C_1 - C_6), CONH_2 , CONH -alquilo (C_1 - C_6), CON [alquilo (C_1 - C_6)]₂, cicloalquilo (C_3 - C_{10}), alquilo (C_1 - C_{10}), alquenilo (C_2 - C_6), alquinilo (C_2 - C_6), O-alquilo (C_1 - C_6), CO-alquilo (C_1 - C_6), O-CO-alquilo (C_1 - C_6), O-CO-arilo (C_1 - C_6),
 30 PO_3H_2 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, SO_2NH -alquilo (C_1 - C_6), SO_2N [alquilo (C_1 - C_6)]₂, S-alquilo (C_1 - C_6), S-(CH_2)_n-arilo, S-(CH_2)_n-heterociclo, SO-alquilo (C_1 - C_6), SO-(CH_2)_n-arilo, SO-(CH_2)_n-heterociclo, SO_2 -alquilo (C_1 - C_6), SO_2 -(CH_2)_n-heterociclo, $\text{SO}_2\text{-NH}(\text{CH}_2)_n$ -arilo, $\text{SO}_2\text{-NH}(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo, $\text{SO}_2\text{-N}$ -(alquil (C_1 - C_6))(CH_2)_n-arilo, $\text{SO}_2\text{-N}$ -(alquil (C_1 - C_6))(CH_2)_n-heterociclo, $\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-arilo})_2$, $\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-(heterociclo)})_2$,
 35 $\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ -arilo, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo, N(alquil (C_1 -

- C_6))(CH₂)_n-arilo, N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclo,
 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NH-CO-alquilo (C₁-C₆),
 NH-COO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arilo, NH-
 COO-heterociclo, NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-
 5 heterociclo, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclo, donde n puede ser 0 – 6,
 donde el radical arilo o radical heterocíclico puede estar sustituido, una a 3 veces,
 con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂,
 NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆),
 CONH₂.
- 10 Heterociclo es un sistema de anillos mono- o bicíclico con 5 a 12 miembros
 del anillo, donde al menos un átomo en el sistema de anillos es un heteroátomo de
 la serie N, O y S. Esta definición incluye también sistemas de anillo donde el
 heterociclo está condensado a un núcleo de benceno. Heterociclo (C₅-C₇) es un
 sistema de anillos monocíclicos, heterociclo (C₈-C₁₂) es un sistema de anillos
 15 bicíclicos.
- "Anillos heterocíclicos" o "radicales heterocíclicos" adecuados son azocinilo,
 bencimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo,
 benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo,
 bencimidazalinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo,
 20 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidínilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo,
 decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofurano,
 furilo, furazanilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo,
 indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo,
 isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo,
 25 morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo,
 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidínilo, oxazolilo,
 oxazolidínilo, pirimidínilo, fenantridinilo, fenantrolínilo, fenazinilo, fenotiazinilo,
 fenoxatiínilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo,
 piranilo, pirazinilo, piroazolidínilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazoles,
 30 piridoimidazoles, piridotiazoles, piridinilo, piridilo, pirimidínilo, pirrolidinilo, pirrolinilo,
 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo,
 6H-1,2,5-tiadiazinilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo,
 1,3,4-tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo y xantenilo.
- Piridilo es tanto 2-, 3- como 4-piridilo. Tienilo es tanto 2- como 3-tienilo. Furilo es
 35 tanto 2- como 3-furilo.

También se incluyen los correspondientes N-óxidos de estos compuestos, es decir, por ejemplo 1-oxi-2-, 3- ó 4-piridilo.

Heteroarilo es un subgrupo de heterociclo y es un sistema de anillos aromáticos, mono- o bicíclicos, que tiene de 5 a 12 miembros de anillo, donde al menos un átomo del sistema de anillos es un heteroátomo de la serie N, O y S.

Son "anillos de heteroarilo" o "radicales heteroarilo" adecuados, por ejemplo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benztetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, furanilo, furazanilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienilo.

Son radicales heteroarilo preferidos tienilo, piridilo, furanilo, pirazolilo, benzotienilo y benzofuranilo. Son radicales heteroarilo particularmente preferidos tienilo, benzotienilo y furanilo, y se prefiere especialmente tienilo.

Los radicales heterocíclicos o los radicales heteroaromáticos pueden estar sustituidos, una o más veces, con grupos adecuados tales como, por ejemplo, F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCF₃, NO₂, CN, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-arilo (C₁-C₆),

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-alquilo (C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N(alquil (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, SO₂-N(alquil (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N(CH₂)_n-(heterociclo)₂, NH-(CH₂)_n-arilo, NH-(CH₂)_n-heterociclo, N(alquil (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, N(alquil (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclo,

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-COO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclo, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclo, donde n puede ser 0 - 6, donde el radical arilo o radical heterocíclico puede estar sustituido, una a 3 veces, con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆),

CONH₂.

Un radical cicloalquilo se refiere a un sistema de anillos que comprende uno o más anillos, que está saturado o parcialmente insaturado (con uno o dos dobles enlaces) y que está compuesto exclusivamente por átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo o adamantilo.

Los radicales cicloalquilo pueden estar sustituidos una o más veces con grupos apropiados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCF₃, NO₂, CN, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-arilo (C₁-C₆), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-alquilo (C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N-(alquil (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, SO₂-N-(alquil (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-(heterociclo))₂, NH-(CH₂)_n-arilo, NH-(CH₂)_n-heterociclo, N(alquil (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, N(alquil (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclo, C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-COO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclo, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclo, donde n puede ser 0 - 6, donde el radical arilo o radical heterocíclico puede estar sustituido, una a 3 veces, con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂.

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. Sales de adición de ácido adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención son las sales de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y ácido sulfúrico, y ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico,

p-toluenosulfónico y ácido tartárico. Son sales de carácter básico farmacéuticamente aceptables, adecuadas, 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 etilenodiamina.

Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, tal como, por ejemplo, el trifluoroacetato, pertenecen igualmente al ámbito de esta invención como intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o para emplearse en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones in vitro.

La expresión "derivado fisiológicamente funcional", utilizada en esta memoria, se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de la fórmula I de la invención, 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.

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

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

En lo sucesivo, todas las referencias al (a los) "compuesto(s) de la fórmula (I)" se refieren al(a los) compuesto(s) de la fórmula I tal como se ha(n) descrito anteriormente, y a sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales como se describe en este documento.

30 **Uso**

Los compuestos de la invención de la fórmula I tienen un efecto inhibitor sorprendente sobre la lipasa endotelial (EL). El sustrato preferido para la EL es HDL, que tiene actividad antiaterosclerótica. Una reducción en el nivel de HDL conduce a un progreso de la aterosclerosis y de sus secuelas, tales como síndrome

metabólico y enfermedad cardíaca coronaria. Una inhibición de la EL debería, así, conducir a una prevención de trastornos ateroscleróticos.

5 También se halló que el efecto inhibitor de los compuestos de la invención de la fórmula I es selectivo en relación con otras lipasas tal como, por ejemplo, la lipasa sensible a hormonas (HSL).

Los compuestos de la fórmula I muestran además una solubilidad mejorada en medios acuosos con una actividad que es al menos tan alta como la de compuestos de estructuras similares. Los compuestos de la invención se distinguen además por propiedades ventajosas adicionales tales como mayor estabilidad
10 metabólica y mayor estabilidad en suero en comparación con compuestos de la técnica anterior.

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

15 1. Dislipidemias y trastornos generales del metabolismo de los lípidos y sus secuelas tales como, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, trastornos cerebrovasculares etc., especialmente los que se caracterizan (pero sin restricción) por uno o más de los siguientes factores:

- 20 - altas concentraciones de triglicéridos en el plasma, altas concentraciones posprandiales de triglicéridos en el plasma,
- baja concentración de colesterol HDL
- bajas concentraciones de lipoproteínas apoA
- altas concentraciones de colesterol LDL
- partículas de colesterol LDL pequeñas densas
- 25 - altas concentraciones de lipoproteína apoB

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

- 30 - obesidad (exceso de peso), incluyendo obesidad central
- trombosis, etapas hipercoagulables y protrombóticas (arteriales y venosas)
- hipertensión arterial
- insuficiencia cardíaca, tal como por ejemplo (pero sin limitación), después de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca hipertensiva o cardiomiopatía
- 35 - diabetes mellitus, especialmente diabetes de tipo 2, incluyendo la prevención de las secuelas asociadas con la misma (hiperglucemia, intolerancia a la

glucosa, pérdida de células β pancreáticas, trastornos macro- y microvasculares)

3. Otros trastornos o estados en los que están implicadas reacciones inflamatorias o diferenciación celular son, por ejemplo:
- 5
- aterosclerosis, tal como, por ejemplo (pero sin limitarse a estas), esclerosis coronaria incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, ictus
 - reoclusión o reestenosis vascular
 - enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, por ejemplo, enfermedad
- 10
- de Crohn y colitis ulcerosa
 - pancreatitis
 - otros estados inflamatorios
 - retinopatía
 - tumores de células adiposas
- 15
- carcinomas de células adiposas tales como, por ejemplo, liposarcomas
 - tumores sólidos y neoplasmas tales como, por ejemplo (pero sin limitación), carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, del tracto biliar y del páncreas, tumores endocrinos, carcinomas de los pulmones, de los riñones y del tracto urinario, del tracto genital, carcinomas de próstata, etc.
- 20
- trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos y linfomas
 - angiogenia
 - trastornos neurodegenerativos
 - enfermedad de Alzheimer
 - esclerosis múltiple
- 25
- enfermedad de Parkinson
 - dermatosis eritematoescamosas, tales como, por ejemplo, psoriasis
 - - acné común
 - otros trastornos de la piel y estados dermatológicos que están modulados por el PPAR
- 30
- eccemas y neurodermatitis
 - dermatitis, tales como, por ejemplo, dermatitis seborreica o fotodermatitis
 - queratitis y queratosis, tales como por ejemplo, queratosis seborreica, queratosis senil, queratosis actínica, queratosis foto-inducida o queratosis folicular
- 35
- queloides y profilaxis de queloides

- verrugas, incluyendo 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
- 5 - dermatosis papular, por ejemplo, líquen plano
- cáncer de piel tal como, por ejemplo, carcinomas de células basales, melanomas o linfomas cutáneos de células T
- tumores epidérmicos benignos localizados tales como, por ejemplo, queratodermia, nevus epidérmico
- 10 - sabañones
- hipertensión arterial
- síndrome X
- síndrome de ovario poliquístico (PCOS)
- asma
- 15 - artrosis
- lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
- vasculitis
- síndrome de desgaste (caquexia)
- 20 - gota
- síndrome de isquemia/reperfusión
- síndrome disneico agudo (SDA)

Formulaciones

- 25 La cantidad de un compuesto de la invención necesaria para lograr el efecto biológico deseado, depende de un cierto número de factores, por ejemplo del compuesto específico elegido, del uso que se pretende, del modo de administración y del estado clínico del paciente. Generalmente, la dosis diaria está en el intervalo
- 30 de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar adecuadamente como una infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones adecuadas para infusión para estos propósitos pueden contener,
- 35 por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis

únicas pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. De esta manera, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de una sola dosis 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 utilizar como el compuesto propiamente dicho, pero preferiblemente se encuentran en forma de una composición farmacéutica con un soporte aceptable. Por supuesto, el soporte debe ser aceptable, en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición, y no ser nocivo para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una dosis única, por ejemplo, en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del ingrediente activo. Igualmente, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluidos otros compuestos de la invención. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden producirse por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son las adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque la vía de administración más adecuada depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad del trastorno que se va a tratar y de la naturaleza del compuesto de la fórmula I usado en cada caso. También se encuentran dentro del alcance de la invención formulaciones revestidas y formulaciones revestidas de liberación lenta. Se prefieren las formulaciones resistentes a ácidos y jugo gástrico. Revestimientos adecuados, resistentes a los jugos gástricos, comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli (acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden estar en forma de unidades separadas 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; como polvos o gránulos; como disolución 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, pueden prepararse por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que se pongan en contacto el ingrediente activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales). 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 de gránulos del compuesto, según sea adecuado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos se pueden producir por compresión del compuesto en forma libremente fluyente, tal como, por ejemplo, un polvo o gránulos, cuando sea adecuado, mezclado con un aglutinante, deslizante, diluyente inerte y/o uno (o más) agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s), en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeo del compuesto, que está en forma de polvo y se humedece con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

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

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

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico en la piel están preferiblemente en forma de una pomada, crema, loción, pasta, pulverizador,

aerosol o aceite. Soportes que se pueden usar son vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El ingrediente activo en general está presente en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo, de 0,5 a 2%.

5 También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos pueden estar en forma de parches individuales, los cuales son adecuados para un contacto íntimo durante un largo tiempo con la epidermis del paciente. Dichos parches adecuadamente contienen el ingrediente activo en una disolución acuosa que está tamponada, si
10 corresponde, disuelta y/o dispersada en un adhesivo o dispersada en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo es de aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente de aproximadamente 3% a 15%. Una posibilidad 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 del azúcar, en particular reducen el nivel de triglicéridos y son adecuados para la prevención y tratamiento de la diabetes de tipo II y de la arteriosclerosis y sus diversas secuelas.

20

Combinaciones con otros medicamentos

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más ingredientes farmacológicamente activos adicionales.
25 En particular, los compuestos de la invención se pueden administrar con ingredientes activos, que tienen un efecto farmacológico similar por sí mismos. Por ejemplo, se pueden administrar en combinación con ingredientes activos que tienen efectos favorables sobre perturbaciones metabólicas o trastornos frecuentemente asociados con las mismas. Ejemplos de dichos medicamentos son

30

1. medicamentos que reducen la glucosa en la sangre, antidiabéticos,
2. ingredientes activos para el tratamiento de dislipidemias,
3. medicamentos antiateroscleróticos,
4. agentes antiobesidad,
- 35 5. ingredientes activos antiinflamatorios

6. ingredientes activos para el tratamiento de tumores malignos
7. ingredientes activos antitrombóticos
8. ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión arterial,
9. principios activos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y
- 5 10. ingredientes activos para el tratamiento y/o prevención de complicaciones causadas por la diabetes o asociadas con la diabetes.
11. ingredientes activos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas
12. ingredientes activos para el tratamiento de enfermedades del sistema
- 10 nervioso central,
13. ingredientes activos para el tratamiento de dependencias de drogas, nicotina y alcohol
14. analgésicos

- 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 de ingredientes activos se puede producir, o bien por administración separada de los ingredientes activos al paciente, o bien en forma de productos de combinación, en los que están presentes, en una preparación farmacéutica, una pluralidad de
- 20 ingredientes activos.

Otros ingredientes activos particularmente adecuados para los productos de combinación son:

- Todos los antidiabéticos que se mencionan en la Rote Liste 2006, capítulo 12; todos los agentes reductores de peso/supresores de apetito que se mencionan en la Rote
- 25 Liste 2006, capítulo 1; todos los agentes reductores de lípidos que se mencionan en la Rote Liste 2006, capítulo 58. Pueden combinarse con el compuesto de la invención de la fórmula I, en particular, para conseguir una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación de ingredientes activos se puede producir, o bien por administración separada de los ingredientes activos al paciente,
- 30 o bien en forma de productos de combinación, en los que están presentes, en una preparación farmacéutica, una pluralidad de ingredientes activos. La mayoría de los ingredientes activos listados más abajo se describen en el Diccionario USP de USAN and International Drug Names, Farmacopea de EE.UU., Rockville 2001.

- Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados insulínicos, tales como, por
- 35 ejemplo, Lantus® (see www.lantus.com) o Adipra®, o los descritos en el documento

WO 2005/005477 (Novo Nordisk), insulinas de acción rápida (véase el documento US 6.221.633), insulinas inhalables, tales como, por ejemplo, Exubera[®], o insulinas orales, tales como, por ejemplo, IN-105 (Nobex) u Oral-lyn[™] (Generex Biotechnology), derivados de GLP-1 tales como, por ejemplo, exenatida, liraglutida o los descritos en los documentos WO 98/08871 o WO 2005/027978 de Novo Nordisk A/S, en el documento WO 01/04156 de Zealand, o en el documento WO 00/34331 de Beaufour-Ipsen, acetato de pramlintida (Symlin, Amylin Pharmaceuticals), e ingredientes hipoglucémicos activos oralmente eficaces.

Los ingredientes activos incluyen preferiblemente

- 5
- 10 sulfonilureas,
biguanidas,
meglitinidas,
oxadiazolidinadionas,
tiazolidinadionas,
- 15 inhibidores de glucosidasa,
inhibidores de la glucógeno fosforilasa,
antagonistas de glucagón,
activadores de glucoquinasa,
inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa,
- 20 moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4),
inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT),
agonistas de GLP-1,
agentes para abrir los canales de potasio, tales como, por ejemplo, los descritos en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S,
- 25 inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV),
sensibilizadores de insulina,
inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de gluconeogenia y/o glucogenólisis,
moduladores de la absorción de glucosa, transporte de glucosa y de la reabsorción
- 30 de glucosa,
inhibidores de 11 β -HSD1,
inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B),
moduladores del transportador de glucosa dependiente del sodio 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2),
- 35 compuestos que alteran el metabolismo de lípidos tales como ingredientes activos

antihiperlipidémicos e ingredientes activos antilipidémicos,
compuestos que reducen la ingesta de alimentos,
compuestos que aumentan la termogénesis,
moduladores de PPAR y RXR, e

- 5 ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de HMGCoA reductasa tales como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina,
10 rosuvastatina o L-659699.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inhibidor de la absorción de colesterol tal como, por ejemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbil fosfato; Forbes Medi-Tech, documento WO 2005042692), MD-0727
15 (Microbia Inc., documento WO 2005021497) o con compuestos como se describen en los documentos WO 2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), WO 2005062824 (Merck & Co.) o WO 2005061451 y WO 2005061452 (AstraZeneca AB).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con un agonista de PPAR gamma, como por ejemplo
20 rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570, R-483 o CS-011 (rivoglitazona).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR alfa tal como, por ejemplo, GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101 o DRF-10945.

25 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma tal como, por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar, naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030 o tal como se describe en los documentos WO 00/64888, WO 00/64876, WO 03/020269, WO 2004075891, WO 2004076402, WO 2004075815, WO
30 2004076447, WO 2004076428, WO 2004076401, WO 2004076426, WO 2004076427, WO 2006018118, WO 2006018115, y WO 2006018116 o en J.P. Berger et al., TRENDS en Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR delta tal como, por ejemplo,
35 GW-501516, o tal como se describe en los documentos WO 2005097762, WO

2005097786, WO 2005097763 y WO 2006029699.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con metaglidase o con MBX-2044 u otros agonistas/antagonistas parciales de PPAR gamma.

- 5 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un fibrato tal como, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato o bezafibrato.

- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de MTP tal como, por ejemplo, implitapida, BMS-201038, R-103757 o los descritos en el documento WO 10 2005085226.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de CETP tales como, por ejemplo, torcetrapib o JTT-705.

- 15 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la absorción de ácidos biliares (véase, por ejemplo, el documento US 6.245.744, US 6.221.897 o WO 00/61568) tal como, por ejemplo, HMR 1741 o los descritos en los documentos DE 10 2005 033099.1 y DE 10 2005 033100.9.

- 20 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un adsorbente polimérico del ácido biliar tal como, por ejemplo, colestiramina o colesvelam.

- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inducible del receptor LDL (ver el documento US 25 6.342.512), tal como, por ejemplo, HMR1171, HMR1586 o tal como se describe en el documento WO 2005097738.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Omacor® (ácidos grasos omega-3; ésteres etílicos de ácido eicosapentanoico y de ácido docosahexanoico muy concentrados).

- 30 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ACAT tal como, por ejemplo, avasimibe.

- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antioxidante tal como, por ejemplo, OPC-14117, 35 probucol, tocoferol, ácido ascórbico, β -caroteno o selenio.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con una vitamina, como por ejemplo vitamina B6 o vitamina B12.

5 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con un modulador de la lipoproteína lipasa, como por ejemplo ibrolipim (NO-1886).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ATP citrato liasa tal como, por ejemplo, SB-204990.

10 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de escualeno sintetasa tal como, por ejemplo, BMS-188494 o tal como se describe en el documento WO 2005077907.

15 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con un antagonista de lipoproteína (a), como por ejemplo gemcabeno (CI-1027).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista del receptor de HM74A tal como, por ejemplo, ácido nicotínico.

20 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con un inhibidor de lipasa, como por ejemplo orlistat o cetilistat (ATL-962).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con insulina.

25 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una sulfonilurea tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una biguanida tal como, por ejemplo, metformina.

30 En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una meglitinida tal como, por ejemplo, repaglinida o nateglinida.

35 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una tiazolidindiona tal como, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos en el documento WO 97/41097 de Dr. Reddy's Research Foundation, en particular 5-[[4-

[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa tal como, por ejemplo, miglitol o acarbosa.

- 5 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un principio activo que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, como por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

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

- 15 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de glucógeno fosforilasa tal como, por ejemplo, PSN-357 o FR-258900 o los descritos en los documentos WO 2003/084922, WO 2004007455, WO 2005073229-31 o WO 2005067932.

- 20 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista del receptor de glucagón tal como, por ejemplo, A-770077, NNC-25-2504, o como se describe en los documentos WO 2004/100875 o WO 2005/065680.

- 25 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con activadores de glucoquinasa, tales como, por ejemplo, RO-4389620, LY-2121260 (documento WO 2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 o los que se describen, por ejemplo, por Prosidion en los documentos WO 2004072031, WO 2004072066, WO 05103021 o WO 06016178, por Roche en los documentos WO 00058293, WO 00183465, WO 00183478, WO 00185706, WO 00185707, WO 01044216, GB 02385328, WO 02008209, WO 02014312, WO 0246173, WO 0248106, DE 10259786, WO 03095438, US 04067939 o WO 30 04052869, por Novo Nordisk en los documentos EP 1532980, WO 03055482, WO 04002481, WO 05049019, WO 05066145 o WO 05123132, por Merck/Banyu en los documentos WO 03080585, WO 03097824, WO 04081001, WO 05063738 o WO 05090332, por Eli Lilly en el documento WO 04063194, o por Astra Zeneca en los documentos WO 01020327, WO 03000262, WO 03000267, WO 03015774, WO 35 04045614, WO 04046139, WO 05044801, WO 05054200, WO 05054233, WO

05056530, WO 05080359, WO 05080360 o WO 05121110.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de gluconeogénesis, como por ejemplo FR-225654.

- 5 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa), como por ejemplo CS-917.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del transportador de glucosa 4
10 (GLUT4) tales como, por ejemplo, KST-48 (D.-O. Lee et al.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 54 (12), 835 (2004)).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT) tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO
15 2004101528.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), tales como, por ejemplo, vildagliptina (LAF-237), sitagliptina (MK-0431), saxagliptina (BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021,
20 GRC-8200, GW-825964X o tal como se describe en los documentos WO 2003074500, WO 2003106456, WO 200450658, WO 2005058901, WO 2005012312, WO 2005/012308, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2 o DE 10 2005 012873.4.

25 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11 β -HSD1), tales como, por ejemplo, BVT-2733 o los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO 200190090-94, WO 200343999, WO 2004112782, WO 200344000, WO 200344009, WO 2004112779,
30 WO 2004113310, WO 2004103980, WO 2004112784, WO 2003065983, WO 2003104207, WO 2003104208, WO 2004106294, WO 2004011410, WO 2004033427, WO 2004041264, WO 2004037251, WO 2004056744, WO 2004065351, WO 2004089367, WO 2004089380, WO 2004089470-71, WO 2004089896, WO 2005016877 o WO 2005097759.

35 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se

administra en combinación con inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 200119830-31, WO 200117516, WO 2004506446, WO 2005012295, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/01294 o DE 10 2004 060542.4.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2) tales como, por ejemplo, KGA-2727, T-1095 y SGL-0010 o tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2004007517, WO 200452903, WO 200452902, WO 2005121161, WO 2005085237, JP 2004359630 o por A. L. Handlon en Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de lipasa sensible a hormonas (HSL), tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 01/17981, WO 01/66531, WO 2004035550, WO 2005073199 o WO 03/051842.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 199946262, WO 200372197, WO 2003072197 o WO 2005044814.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2004074288.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK-3 beta), tal como se describe, por ejemplo, en los documentos US 2005222220, WO 2004046117, WO 2005085230, WO 2005111018, WO 2003078403, WO 2004022544, WO 2003106410, WO 2005058908, US 2005038023, WO 2005009997, US 2005026984, WO 2005000836, WO 2004106343, EP1460075, WO 2004014910, WO 2003076442, WO 2005087727 o WO 2004046117.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la proteína quinasa C beta (PKC beta) tal como, por ejemplo, ruboxistaurina.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se

administra en combinación con un antagonista del receptor de endotelina A tal como, por ejemplo, avosentan (SPP-301).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de "I-kappaB quinasa" (inhibidores IKK), tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2001000610, 5 WO 2001030774, WO 2004022553 o WO 2005097129.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del receptor de glucocorticoides, como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2005090336.

10 En una realización adicional de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone y Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);

15 antagonistas de NPY tales como, por ejemplo, hidrocloreto de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida de ácido naftaleno-1-sulfónico (CGP 71683A);
péptido YY 3-36 (PYY3-36) o compuestos análogos tales como, por ejemplo, CJC-1682 (PYY3-36 conjugado con albúmina de suero humano a través de la Cys34),
20 CJC-1643 (derivado de PYY3-36 que se conjuga in vivo a albúmina de suero) o los que se describen en el documento WO 2005080424;

antagonistas del receptor de cannabinoides 1 tales como, por ejemplo, rimonabant, SR147778 o los que se describen, por ejemplo, en los documentos EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949, WO 2005080345, WO 2005080328,
25 WO 2005080343, WO 2005075450, WO 2005080357, WO 200170700, WO 2003026647-48, WO 200302776, WO 2003040107, WO 2003007887, WO 2003027069, US6,509,367, WO 200132663, WO 2003086288, WO 2003087037, WO 2004048317, WO 2004058145, WO 2003084930, WO 2003084943, WO 2004058744, WO 2004013120, WO 2004029204,
30 WO 2004035566, WO 2004058249, WO 2004058255, WO 2004058727, WO 2004069838, US 20040214837, US 20040214855, US 20040214856, WO 2004096209, WO 2004096763, WO 2004096794, WO 2005000809, WO 2004099157, US 20040266845, WO 2004110453, WO 2004108728, WO 2004000817, WO 2005000820, US 20050009870, WO 200500974,
35 WO 2004111033-34, WO 200411038-39, WO 2005016286, WO 2005007111,

- WO 2005007628, US 20050054679, WO 2005027837, WO 2005028456, WO 2005063761-62, WO 2005061509 o WO 2005077897; agonistas de MC4 (por ejemplo, [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico; documento (WO 01/91752)) o
- 5 LB53280, LB53279, LB53278 o THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 o los que se describen en los documentos WO 2005060985, WO 2005009950, WO 2004087159, WO 2004078717, WO 2004078716, WO 2004024720, US 20050124652, WO 2005051391, WO 2004112793, WO 20050222014, US
- 10 20050176728, US 20050164914, US 20050124636, US 20050130988, US 20040167201, WO 2004005324, WO 2004037797, WO 2005042516, WO 2005040109, WO 2005030797, US 20040224901, WO 200501921, WO 200509184, WO 2005000339, EP1460069, WO 2005047253, WO 2005047251, EP1538159, WO 2004072076, WO 2004072077 o
- 15 WO 2006024390; antagonistas del receptor de orexina (por ejemplo, hidrocloreto de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A), o los descritos, por ejemplo, en los documentos WO 200196302, WO 200185693, WO 2004085403 o WO 2005075458);
- 20 agonistas del receptor H3 de histamina (por ejemplo, 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) o los que se describen en los documentos WO 200064884, WO 2005082893);
- 25 antagonistas de CRF (por ejemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585)); antagonistas de CRF BP (por ejemplo, urocortina); agonistas de urocortina;
- 30 agonistas $\beta 3$ (tales como, por ejemplo, hidrocloreto de 1-(4-cloro-3-metansulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol (documento WO 01/83451));
- agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos); antagonistas del receptor de MCH (hormona concentradora de melanina) (tales como, por ejemplo, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430, o compuestos como los descritos en los documentos WO 2003/15769,
- 35 WO 2005085200, WO 2005019240, WO 2004011438, WO 2004012648,

- WO 2003015769, WO 2004072025, WO 2005070898, WO 2005070925,
WO 2006018280, WO 2006018279, WO 2004039780, WO 2003033476,
WO 2002006245, WO 2002002744, WO 2003004027 o FR2868780);
- agonistas de CCK-A (tales como, por ejemplo, sal de ácido trifluoroacético del ácido
5 {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-
dimetilindol-1-il}acético (documento WO 99/15525), SR-146131 (documento WO
0244150) o SSR-125180);
- inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo, dexfenfluramina);
compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos (p. ej., WO 00/71549);
- 10 agonistas del receptor 5-HT, por ejemplo, sal del ácido oxálico de 1-(3-
etilbenzofuran-7-il)piperazina (documento WO 01/09111);
- agonistas del receptor 5-HT_{2C} (tales como, por ejemplo, APD-356, BVT-933, o los
descritos en los documentos WO 200077010, WO 20077001-02, WO 2005019180,
WO 2003064423, WO 200242304 o WO 2005082859);
- 15 antagonistas del receptor 5-HT₆ como los descritos, por ejemplo, en el documento
WO 2005/058858;
- agonistas del receptor de bombesina (agonistas BRS-3);
antagonistas del receptor de galanina;
hormona del crecimiento (p. ej., hormona del crecimiento humana o AOD-9604);
- 20 compuestos liberadores de la hormona del crecimiento (6-benciloxi-1-(2-diisopropil-
aminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de butilo terciario
(documento WO 01/85695));
- antagonistas del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento
(antagonistas de grelina), tales como, por ejemplo, A-778193, o los descritos en el
25 documento WO 2005030734;
- agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884);
moduladores de la proteína de desacoplamiento 2 ó 3;
- agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.;
Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential
30 approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);
- agonistas de DA (bromocriptina o Doprexin);
inhibidores de lipasa/amilasa (como los descritos, por ejemplo, en el documento
WO 00/40569);
- inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasas (DGAT) tal como se describe, por
35 ejemplo, en los documentos US 2004/0224997, WO 2004094618, WO 200058491,

WO 2005044250, WO 2005072740, JP 2005206492 o WO 2005013907;
inhibidores de sintasa de ácido graso (FAS), tales como, por ejemplo, C75, o los
descritos en el documento WO 2004005277;
oxintomodulina;

- 5 oleoil-estrona
o agonistas del receptor de la hormona tiroidea, tales como, por ejemplo, KB-2115,
o los descritos en los documentos WO 20058279, WO 200172692, WO 200194293,
WO 2003084915, WO 2004018421 o WO 2005092316.

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

En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es
dexanfetamina o anfetamina.

- 15 En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es
fenfluramina o dexfenfluramina.

En otra realización de la invención, el ingrediente activo adicional es
sibutramina.

- 20 En una realización de la invención, el otro ingrediente activo es mazindol o
fentermina.

- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se
administra en combinación con agentes que confieren voluminosidad,
preferiblemente agentes que confieren voluminosidad insolubles (véase, por
ejemplo, Carob/Caromax® (Zunft H J; y col., Carob pulp preparation for treatment of
25 hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)).
Caromax es un producto que contiene algarroba de Nutrinova, Nutrition Specialties
& Food Ingredients GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Main. Es posible
la combinación con Caromax® en una preparación o la administración por
separado de compuestos de la fórmula I y Caromax®. Caromax® puede, en este
30 sentido, administrarse también en la forma de productos alimentarios tales como,
por ejemplo, productos de panadería o barras de granola.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se
administra en combinación con inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), como los
descritos, por ejemplo, en el documento WO 2003/077949 o WO 2005012485.

- 35 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se

administra en combinación con agonistas de NAR-1 (receptor de ácido nicotínico) como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2004094429.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonistas de CB2 (receptor de cannabinoides) como los descritos, por ejemplo, en el documento US 2005/143448.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonistas de histamina 1 como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2005101979.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con bupropión como se describe en el documento WO 2006017504.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con antagonistas de opioides como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2005107806 o WO 2004094429.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores neutros de endopeptidasa como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO 200202513, WO 200206492, WO 2002040008, WO 2002040022 o WO 2002047670.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de NPY (neuropéptido Y) como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2002047670.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores del intercambio de sodio/hidrógeno como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2003092694.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del receptor de glucocorticoides tales como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2005090336.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonistas del receptor de nicotina tales como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2004094429.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con NRI (inhibidores de la recaptación de norepinefrina) tales como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2002053140.

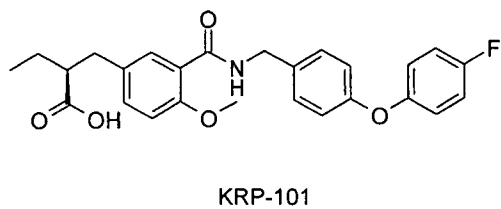
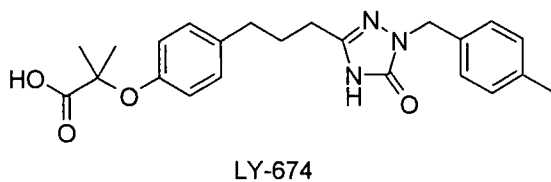
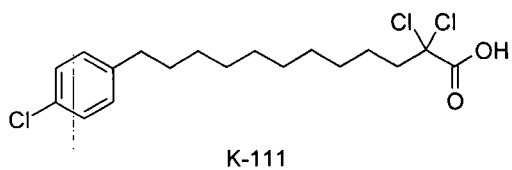
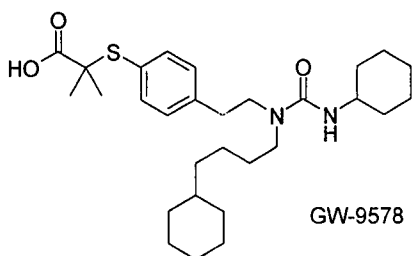
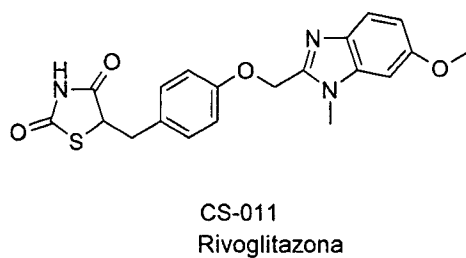
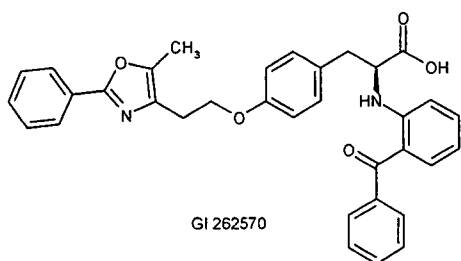
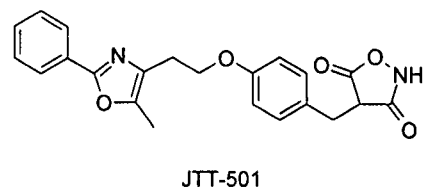
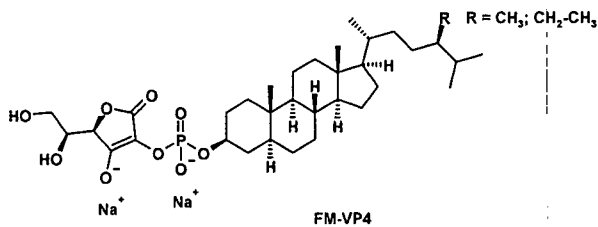
En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con MOA (E-beta-metoxiacrilato) tal como, por ejemplo,

segelina o como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2002053140.

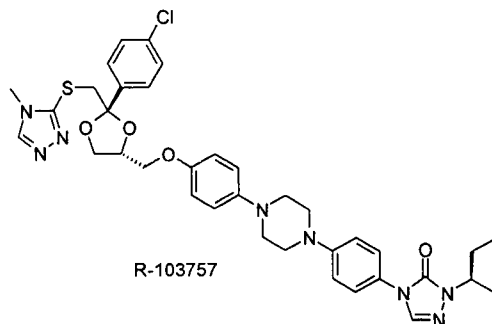
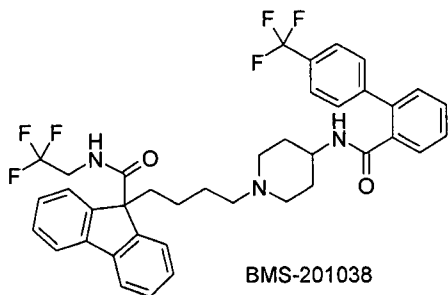
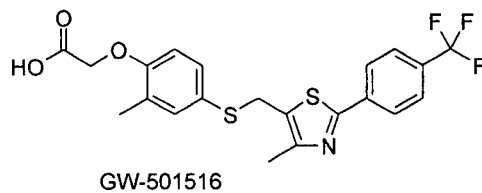
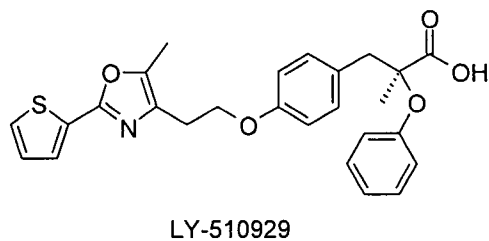
En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con ingredientes activos antitrombóticos tales como, por ejemplo, clopidrogel.

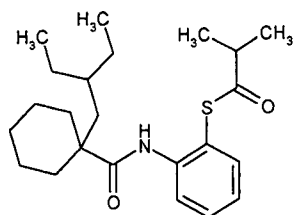
- 5 Se observará que se considera que están dentro de la protección conferida por la presente invención cada una de las combinaciones adecuadas de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos antes mencionados y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas.

- 10 Algunas de las fórmulas para los códigos de desarrollo mencionados anteriormente se indican a continuación.

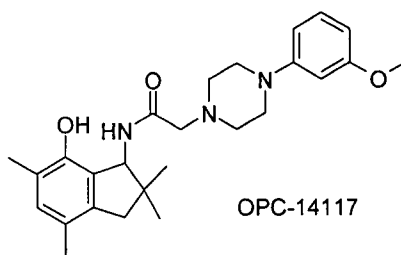


5

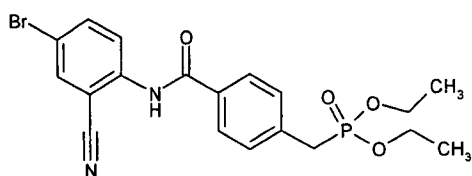




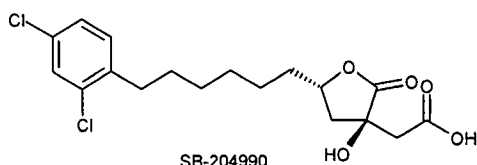
JTT-705



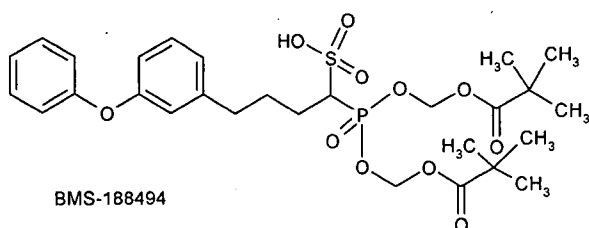
OPC-14117



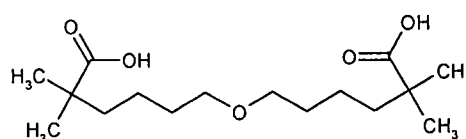
NO-1886



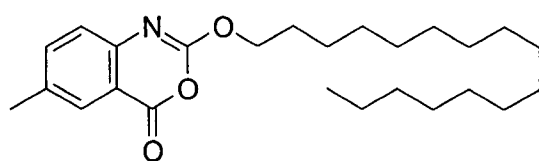
SB-204990



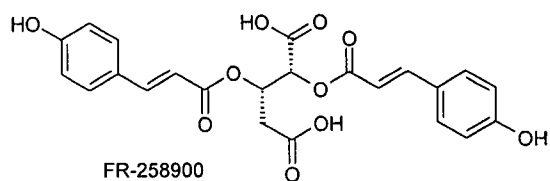
BMS-188494



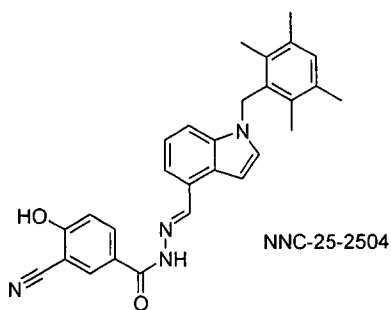
CI-1027



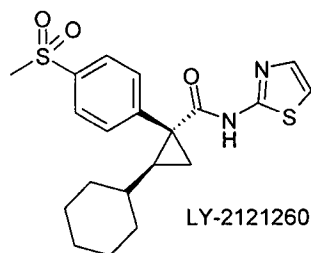
ATL-962



FR-258900

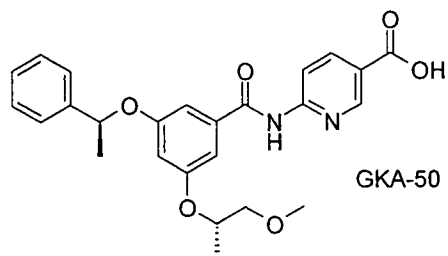


NNC-25-2504

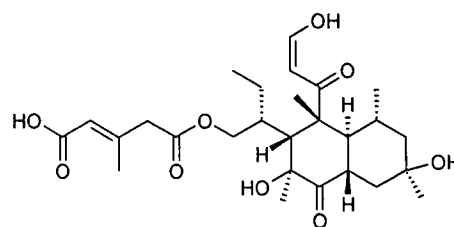


LY-2121260

5

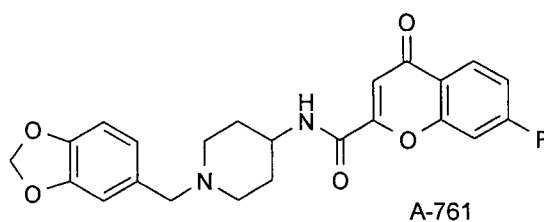
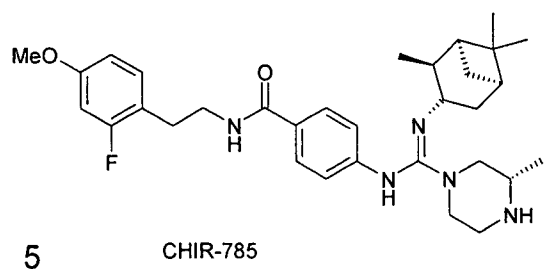
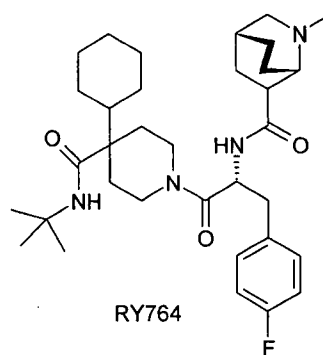
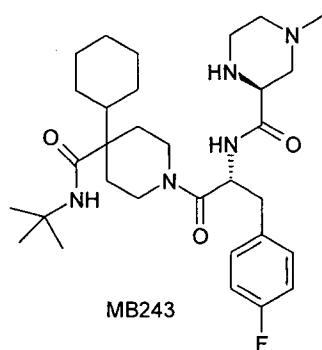
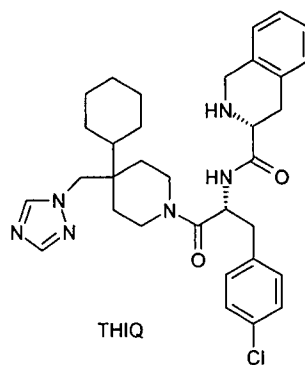
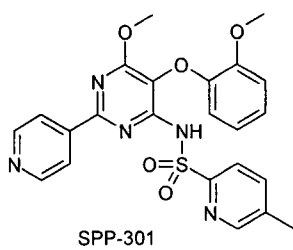
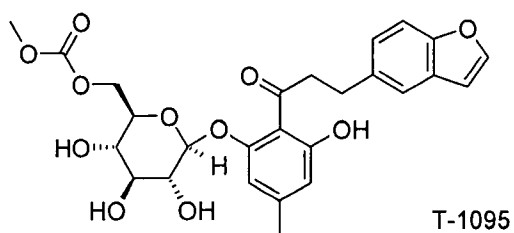
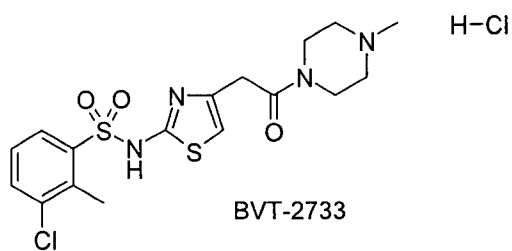
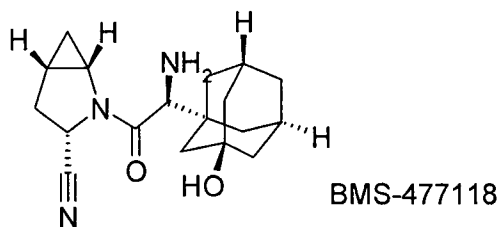
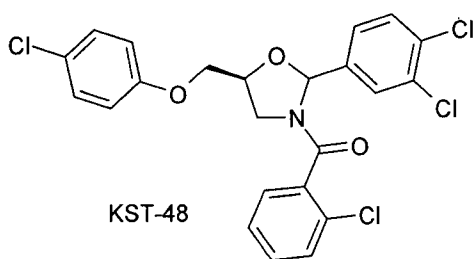


GKA-50

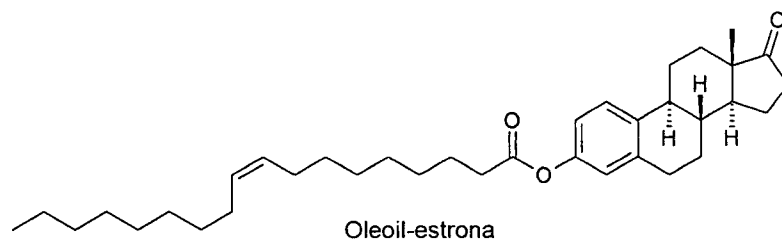
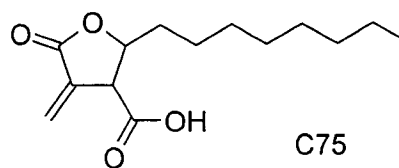
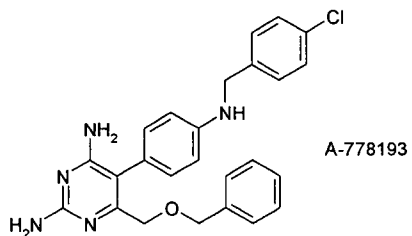
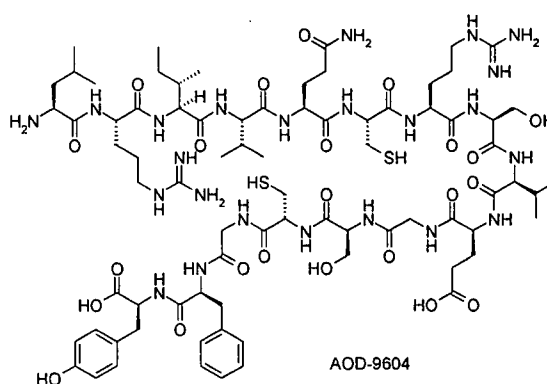
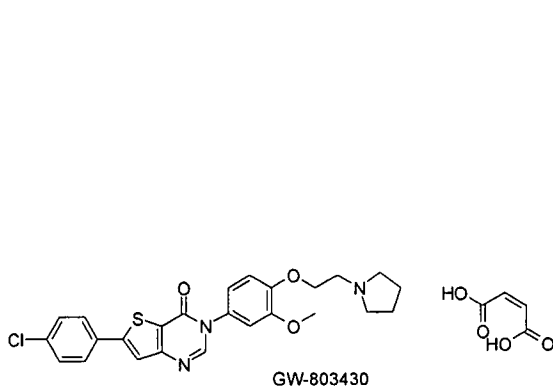
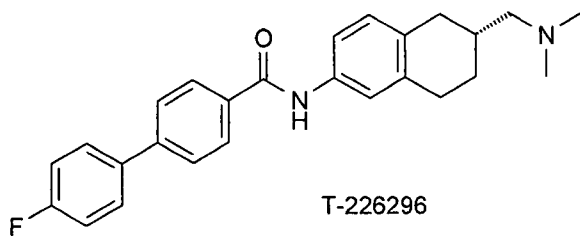
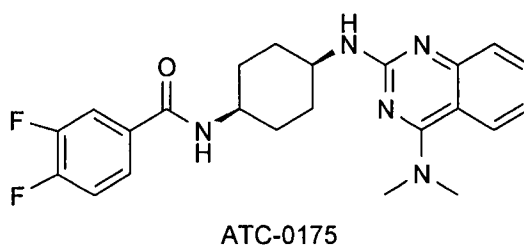
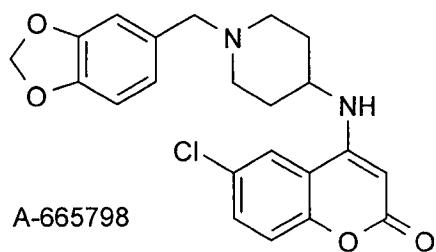


FR-225654

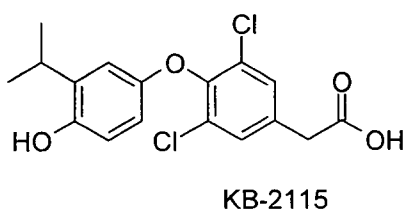
- 36 -



- 37 -



5



La actividad de los compuestos de la invención de la fórmula I se ensayó en el siguiente sistema de ensayo enzimático:

Ensayo de inhibición de la EL:

5

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

10

Ensayo de actividad de la EL

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

20

La solución de sustrato se prepara disolviendo 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) en 100 µl de DMSO y se lleva a 2,4 mg de tripalmitina (Sigma) en 393 µl de cloroformo que contiene 20 mg/ml de DOP-colina (1,2-dioleoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina). Se transfieren 39,3 µl de esta mezcla de lípidos a un recipiente de reacción recién preparado y el disolvente se evapora. 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. La posterior reacción enzimática se realiza a 37°C durante 90 minutos. Para este propósito, se incuban 20 µl de la solución de sustrato con 2 µl de inhibidor a la concentración apropiada (disuelto en DMSO al 10%, solución de DMSO con una fuerza del 10% como control) y 2 µl de solución de enzima (en medio acondicionado). Después, se cargan 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 (éter dietílico:bencina de petróleo:ácido acético [78:22:1]). Después de la evaporación del

35

eluyente, la placa se lee en un escáner de fluorescencia. Se observa una liberación incrementada del colorante fluorescente en la reacción no inhibida como medida de la actividad enzimática.

5 La actividad enzimática se reduce como una función de la concentración de inhibidor usada, y la concentración de inhibidor en la que se observa un semimáximo de actividad enzimática se denomina CI_{50} .

Ejemplo	CI_{50} [μ M] de EL
6	0,028
7	0,9
8	3,2
10	0,06
16	0,004
18	14,1
25	0,009
26	0.035
31	0,1
39	0,001
40	0,053
44	0,5

Spaltung von Bodipy-Substrat durch Endotheliale Lipase

10

Otros modelos de ensayo

La idoneidad de los compuestos de la invención como ingrediente farmacéutico activo puede ensayarse por medio de diversos modelos de ensayo. A

15 continuación se dan descripciones de tales modelos de ensayo a modo de ejemplo.

Solubilidad en sistemas acuosos

20 La solubilidad adecuada de una sustancia en sistemas disolventes acuosos es un prerequisite importante para un efecto farmacológico (reproducibile). Las solubilidades en sistemas acuosos pueden determinarse por diversos métodos. Los ejemplos adecuados son métodos de precipitación en solución ("solubilidad

cinética”) y métodos que investigan la disolución de una muestra sólida hasta que se establece un equilibrio (“solubilidad termodinámica”).

a) Solubilidad cinética

- Una solución en DMSO del compuesto de ensayo (2,5 mM; 0,5 µl) se pipetea en
- 5 200 µl de una solución de ensayo acuosa (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato, 10x, 1 M, Sigma, ajustada a 10 mM, pH 7,4) en una placa de microtitulación de 96 pocillos, y la turbidez se mide a la concentración teórica resultante para el compuesto de ensayo de 6,25 µM usando un nefelómetro (por ejemplo, Nephelostar Galaxy, BMG Labtech). La concentración del compuesto de
- 10 ensayo en la solución de ensayo acuosa se eleva después a un valor teórico de 12,5 µM añadiendo solución de DMSO adicional (2,5 mM; 0,5 µl), y la medición de turbidez se repite. Otras adiciones de soluciones de DMSO (1 µl, 2,5 mM; 0,5 µl, 10 mM; después 9x 1 µl, 10 mM dieron como resultado concentraciones teóricas de 25 µM, 50 µM, 100 µM, 150 µM, 200 µM, 250 µM, 300 µM, 350 µM, 400 µM,
- 15 450 µM y 500 µM) con mediciones de turbidez entre ellas que completaron el proceso de medida.

Evaluación: Los valores de turbidez del nefelómetro se representan frente a la concentración teórica del compuesto de ensayo en la solución de ensayo acuosa. Tan pronto como se detecta una turbidez significativa (por ejemplo, 5 veces por

20 encima del valor de control de la solución de ensayo acuosa) a una concentración teórica, el nivel de concentración por debajo de éste se establece como el límite de solubilidad del compuesto de ensayo en la solución de ensayo. De esta manera, el intervalo de medición máximo posible se presenta como valores <6,25 µM, 6,25 – 500 µM y >500 µM.

- 25 Los compuestos preferidos de la invención muestran una solubilidad cinética en tampón fosfato (pH 7,4) de al menos 12,5 µM; más preferiblemente de al menos 50 µM y aún más preferiblemente de al menos 250 µM.

b) Solubilidad termodinámica

- 30 La absorción UV integrada a partir de la medida de HPLC UV de diluciones en serie del compuesto de ensayo en DMSO (500 µM, 100 µM, 50 µM, 10 µM y 1 µM) muestra una correlación lineal con la concentración en una línea de calibrado. El compuesto de ensayo (500 µg) se agita junto con la solución de ensayo acuosa (250 µl) en un recipiente cerrado (capacidad: 1,5 ml) durante 16 horas

(termoagitador Eppendorf, 1400 rpm, 25°C, con tapa para protegerlo de la luz). La muestra se centrifuga después a una velocidad rotacional máxima, y el sobrenadante finalmente se filtra. Una muestra del sobrenadante filtrado se analiza directamente por medición de HPLC UV (véase lo anterior). Otra muestra más se analiza después de la dilución (1 parte en volumen del sobrenadante, 39 partes en volumen de solución de ensayo).

Evaluación: La concentración del compuesto de ensayo en el sobrenadante no diluido se calcula a partir de las absorciones UV integradas resultantes de las muestras de sobrenadante basándose en las líneas de calibrado construidas y se establece como solubilidad del compuesto de ensayo en la solución de ensayo acuosa respectiva.

Son ejemplos de soluciones de ensayo acuosas agua desionizada o tampón fosfato acuoso con diversos valores de pH (por ejemplo, pH 1,2; pH 4,0; pH 6,8; pH 7,4; pH 9,0) que pueden prepararse a partir de la solución comercial (solución salina tamponada con fosfato, 10x, Sigma) por dilución y ajuste con solución de ácido fosfórico o hidróxido sódico por métodos convencionales.

Los compuestos preferidos de la invención muestran una solubilidad en tampón fosfato (pH 7,4) de al menos 12,5 µM; más preferiblemente de al menos 50 µM y aún más preferiblemente de al menos 250 µM.

Estabilidad metabólica

La estabilidad metabólica se determina incubando el compuesto de ensayo (5 µM) con fracciones microsomales de hígado (1 mg/ ml de proteína con BSA al 0,1% p/v; NADPH 1 mM, DMSO al 0,5%) a 37°C. El análisis en un tiempo de incubación de 0 y 20 minutos tiene lugar por medio de LCMS/MS. Pueden encontrarse descripciones adicionales del sistema de ensayo y referencias para el procedimiento experimental en Plant, N.; Drug Discovery Today 2004, 9(7), 328-336 y Lau, Y.Y. et al.; Pharmaceutical Res. 2002, 19(11), 1606-1610.

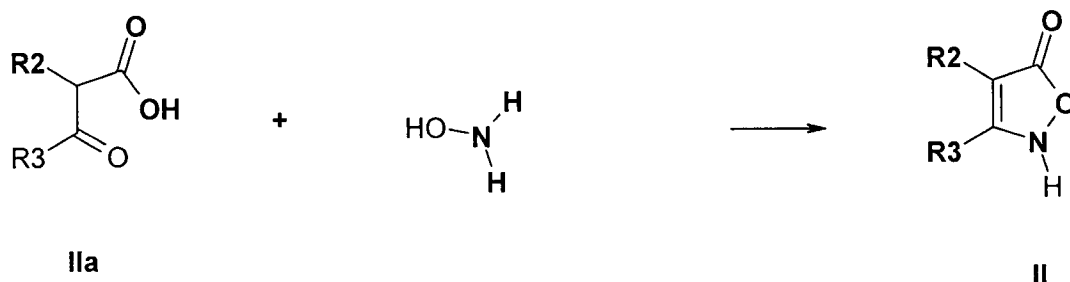
Procesos de preparación

Los compuestos de la invención de la fórmula I se preparan por métodos conocidos per se en dos etapas.

Pueden prepararse isoxazolonas sustituidas haciendo reaccionar derivados

de éster acetoacético apropiadamente sustituidos IIa con hidroxilamina como se describe, por ejemplo, en Bowden K., Crank C., Ross WJ., J. Chem. Soc. C 1968, 172-185. Los derivados de éster acetoacético IIa, por una parte, están disponibles en el mercado como productos comercializados, o pueden prepararse a partir de la

5 alquilación de éster acetoacético por métodos conocidos per se.



En una etapa adicional, los compuestos de la invención de la fórmula I se

10 preparan por acilación de las isoxazolonas sustituidas o sin sustituir II con cloruros de carbamoilo III (método A), o en dos etapas por reacción de los 3-oxoisoxazoles II con fosgeno o equivalentes tales como clorocarbonato de triclorometilo, carbonato de ditriclorometilo o cloroformiato de 4-nitrofenilo y reacción adicional del derivado

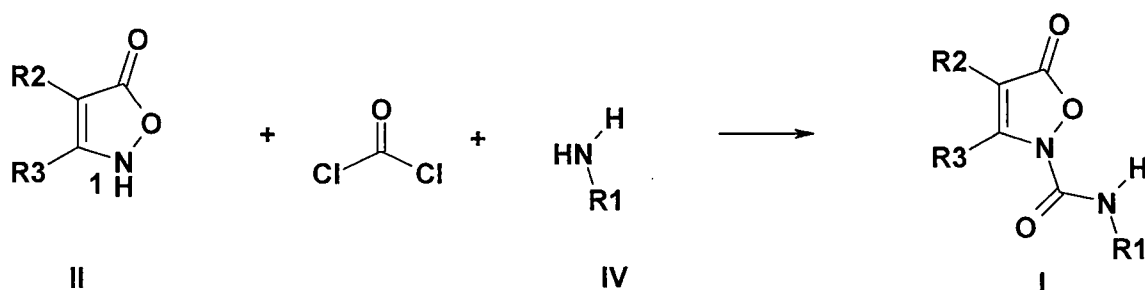
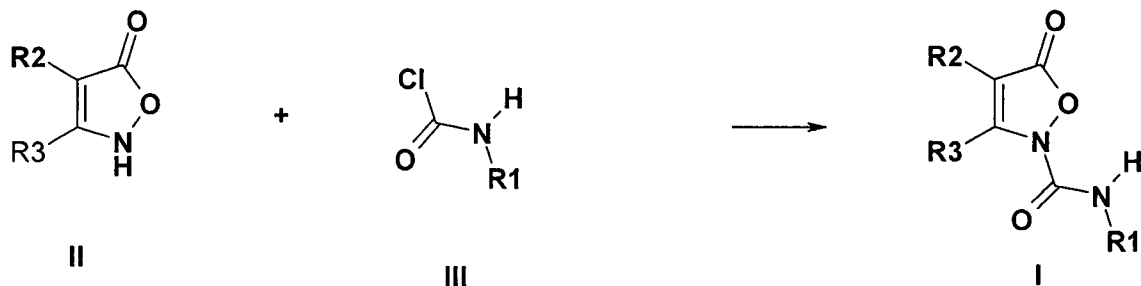
15 de ácido isoxazolonacarboxílico resultante con las aminas IV (método B), o por reacción de la isoxazolna II con los isocianatos apropiados V R1-N=C=O.

Dado que en estas reacciones se liberan habitualmente ácidos, es aconsejable añadir bases tales como piridina, trietilamina, solución de hidróxido sódico o carbonatos de metales alcalinos como promotores. Las reacciones se

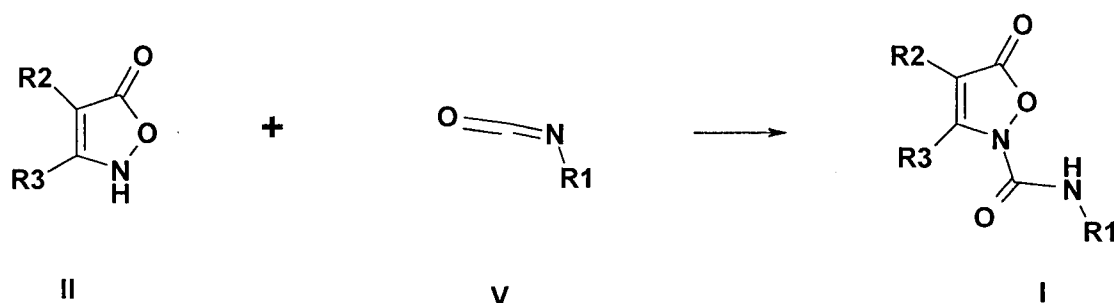
20 pueden llevar a cabo en amplios intervalos de temperaturas. Habitualmente, ha demostrado ser ventajoso operar entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente usado. Son ejemplos de disolventes empleados cloruro de metileno, THF, DMF, tolueno, acetato de etilo, n-heptano, dioxano, dietil-éter o piridina. Si se emplean condiciones anhidras, se ha comprobado que también son útiles bases fuertes,

25 tales como hidruro de litio, hidruro sódico o terc-butóxido potásico en disolventes apróticos, tales como THF o DMF.

- 43 -

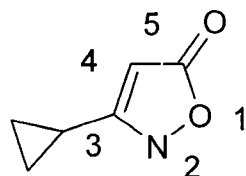


5



10 Ejemplos

3-Ciclopropil-2H-isoxazol-5-ona

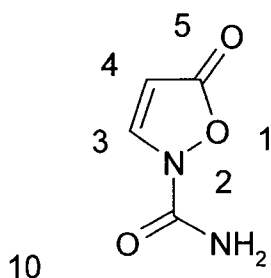


- Una solución de 3-ciclopropil-3-oxopropionato de metilo (4,8 g, 34 mmol) en metanol (80 ml) se mezcla con hidroclicuro de hidroxilamina (2,6 g, 38 mmol) y trietilamina (5,3 ml, 38 mmol) y la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 h. El disolvente se retira por destilación al vacío. El residuo se recoge en EtOAc y se filtra a través de gel de sílice.

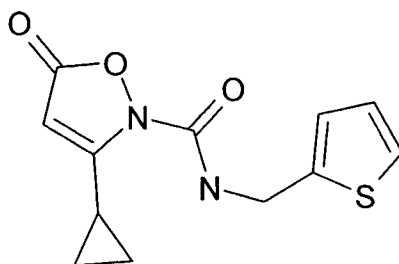
Rendimiento: 3,2 g (75,2%)

Las isoxazolonas que tienen diversos sustituyentes en la posición 3 o que tienen sustituyentes adicionales en la posición 4 se prepararon de forma análoga. En estos casos, se emplearon derivados de éster acetoacético sustituidos disponibles en el mercado, o se prepararon a partir de éster acetoacético por alquilación por métodos conocidos per se.

5-Oxo-5H-isoxazolo-2-carboxamidas



3-Ciclopropil-5-oxo-5H-isoxazolo-2-tiofeno-2-ilmetilcarboxamida



Una solución de fosgeno en tolueno (al 20%, 1 ml, 2 mmol) se diluye con THF (10 ml). A esta solución se le añade una solución de 3-ciclopropil-2H-isoxazol-5-ona (125 mg, 1 mmol) en THF (5 ml) y a la mezcla se le añade trietilamina (140 μ l, 1 mmol), que se agita a 25°C durante 8 h. Después, el precipitado se retira por filtración y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se recoge en THF (10 ml) y se añade a una solución de 2-tiofeno-2-metilamina (113,2 mg, 1 mmol) en piridina (10 ml). La mezcla se agita a 25°C durante 16 h. El disolvente se retira por destilación y el residuo se purifica por HPLC.

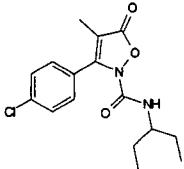
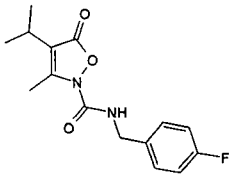
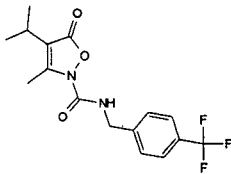
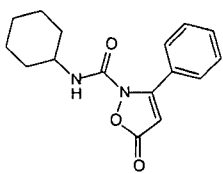
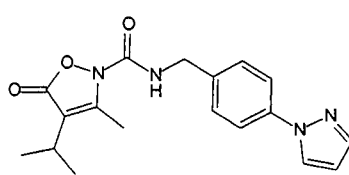
Rendimiento: 66 mg (25%)

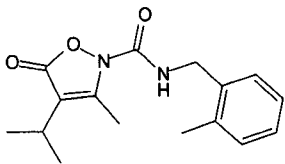
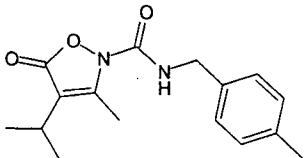
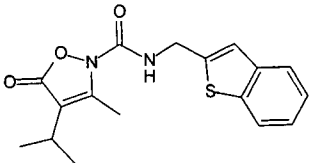
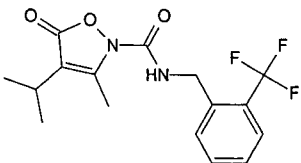
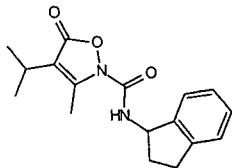
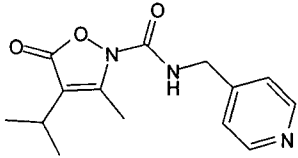
Consecuentemente, las isoxazolonas con diversos sustituyentes en las posiciones 3 y 4 se convirtieron por reacción con diversas aminas en las 5-oxo-5H-isoxazolo-2-carboxamidas correspondientes.

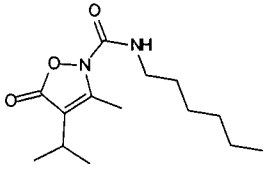
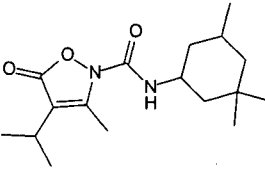
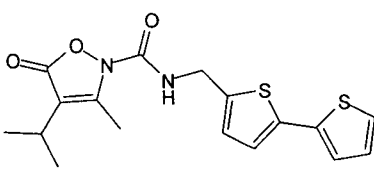
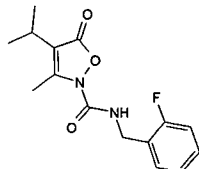
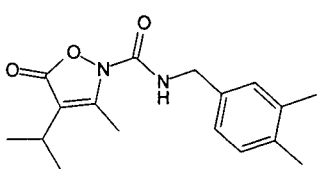
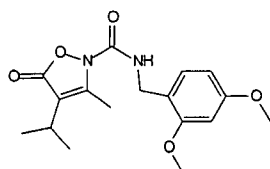
Los ejemplos que se muestran a continuación sirven para ilustrar la

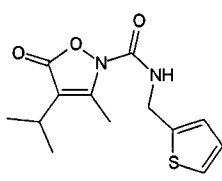
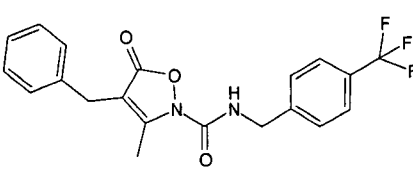
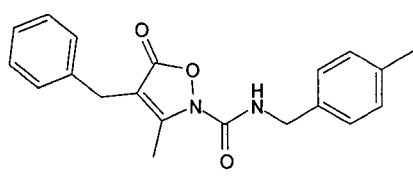
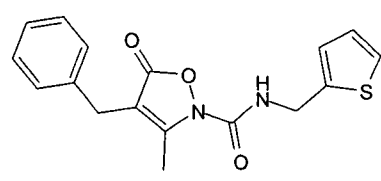
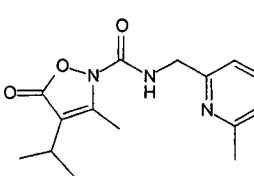
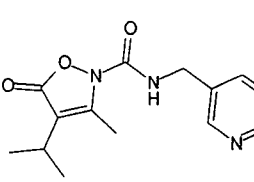
- 45 -

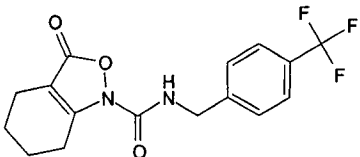
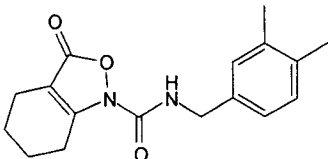
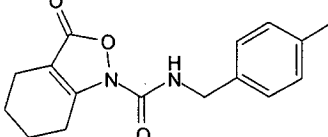
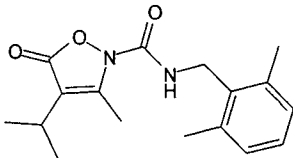
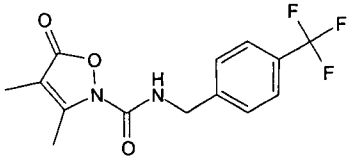
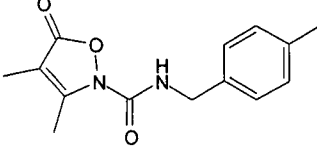
invención, pero sin limitarla.

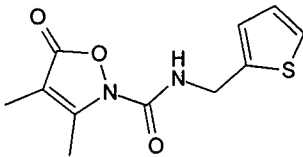
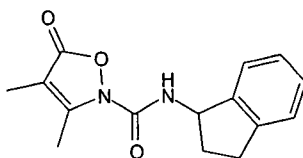
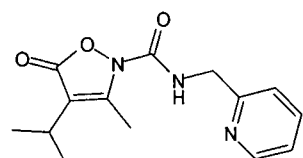
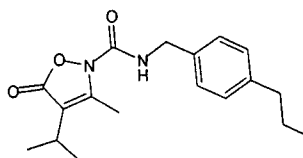
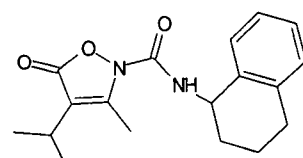
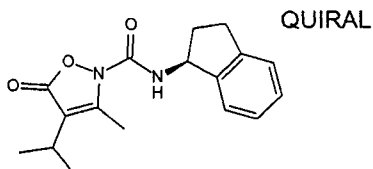
Ej.	Estructura química	R1
1	 <chem>CC(C)CNC(=O)c1ccc(Cl)cc1</chem>	1-Etilpropilo
2	 <chem>CC(C)C1=C(C)ON(C1=O)C(=O)NCc2ccc(F)cc2</chem>	4-Fluorobencilo
3	 <chem>CC(C)C1=C(C)ON(C1=O)C(=O)NCc2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>	4-Trifluorometilbencilo
4	 <chem>C1CCCCC1NC(=O)c2cc3oc(=O)c(c3n2)c4ccccc4</chem>	Ciclohexilo
5	 <chem>CC(C)C1=C(C)ON(C1=O)C(=O)NCc2ccc(n3cc[nH]3)cc2</chem>	4-Pirazol-1-ilbencilo

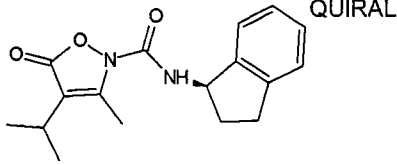
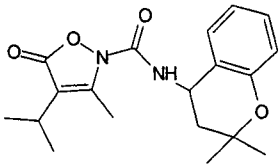
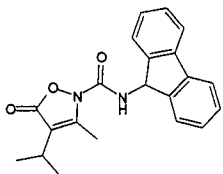
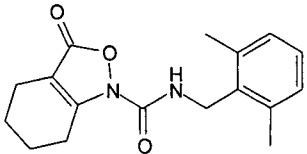
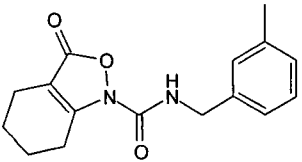
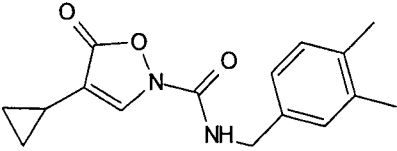
6		2-Metilbencilo
7		4-Metilbencilo
8		Benzo-[b]-tiofen-2-ilmetilo
9		2-Trifluorometilo
10		Indan-1-ilo
11		Piridin-4-ilmetilo

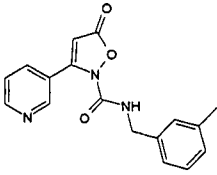
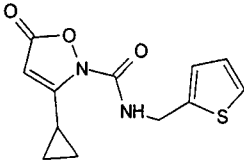
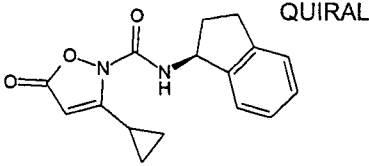
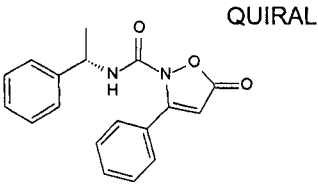
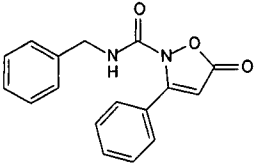
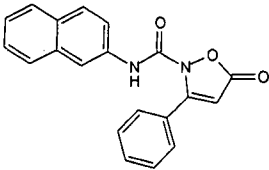
12		n-Hexilo
13		3,3,5 Trimetilciclohexilo
14		[2,2']Bitiofenil-5-metilo
15		2-Fluorobencilo
16		3,4-Dimetilbencilo
17		2,4-Dimetoxibencilo

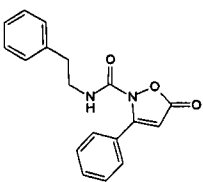
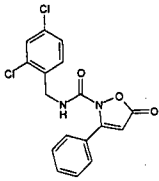
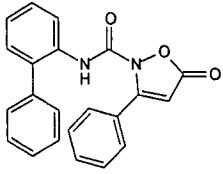
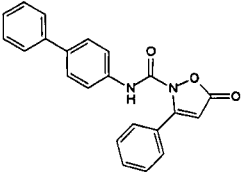
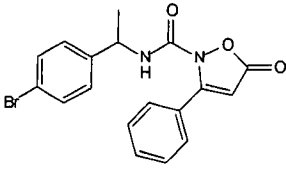
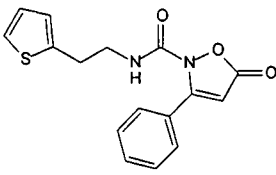
18		Tiofen-2-ilmetilo
19		4-Trifluorometilbencilo
20		4-Metilbencilo
21		Tiofen-2-ilmetilo
22		6-Metilpiridin-2-ilmetilo
23		Piridin-3-ilmetilo

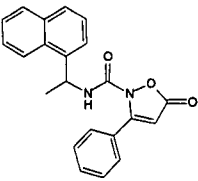
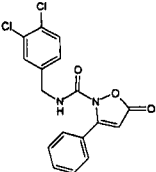
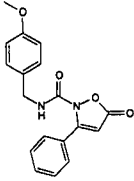
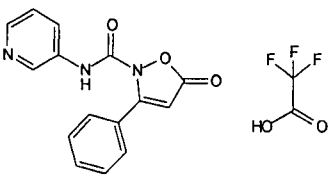
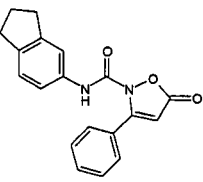
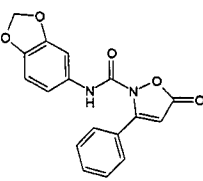
24		4-Trifluorometilbencilo
25		3,4-Dimetilbencilo
26		4-Metilbencilo
27		2,6-Dimetilbencilo
28		4-Trifluorometilbencilo
29		4-Metilbencilo

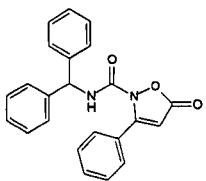
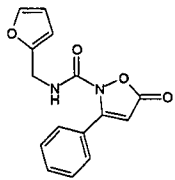
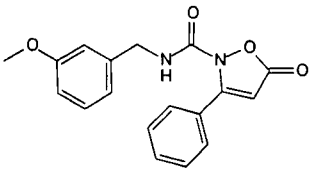
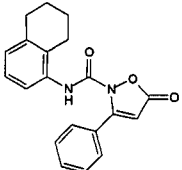
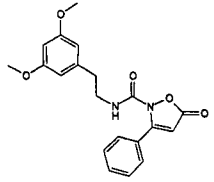
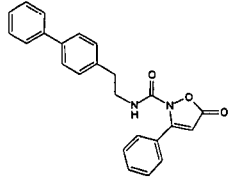
30		Tiofen-2-ilmetilo
31		Indan-1-ilo
32		Piridin-2-ilmetilo
33		4-Butilbencilo
34		1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-ilo
35		(S)-Indan-1-ilo

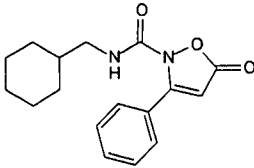
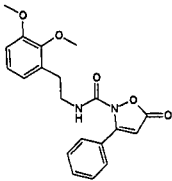
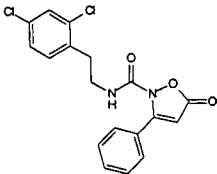
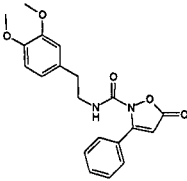
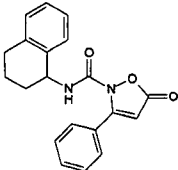
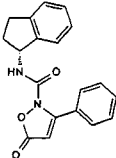
36	 QUIRAL	(R)-Indan-1-ilo
37		2,2-Dimetil-1-croman-4-ilo
38		9H-Fluoren-9-ilo
39		2,6-Dimetilbencilo
40		3-Metilbencilo
41		3,4-Dimetilbencilo

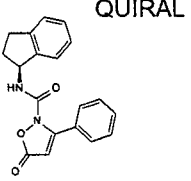
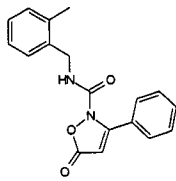
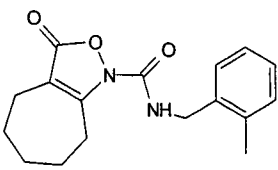
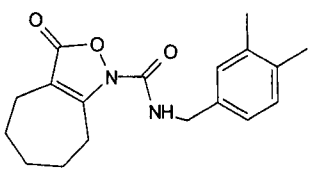
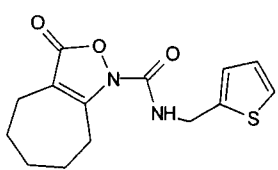
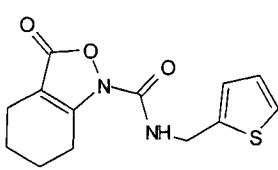
42		2-Metilbencilo
43		Tiofen-2-ilmetilo
44		(S)-Indan-1-ilo
45		(S)-1-Feniletilo
46		bencilo
47		2-Naftilo

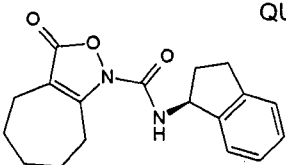
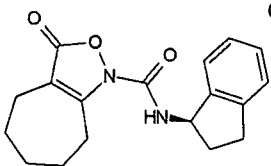
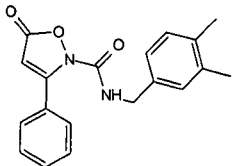
48		Feniletilo
49		3,5-Diclorobencilo
50		Bifenil-2-ilo
51		Bifenil-4-ilo
52		1-(4-bromofenil)etilo
53		2-Tiofen-2-iletilo

54		1-Naftalen-1-iletilo
55		3,4-diclorofenilo
56		4-Metiloxibencilo
57		Piridin-3-ilo
58		Indan-5-ilo
59		Benzo-1,3-dioxol-5-ilo

60		1,1-Difenilmetilo
61		Furan-2-ilmetilo
62		3-Metiloxibencilo
63		1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-ilo
64		2-(3,5-Dimetiloxifenil)etilo
65		2-Bifenil-4-iletulo

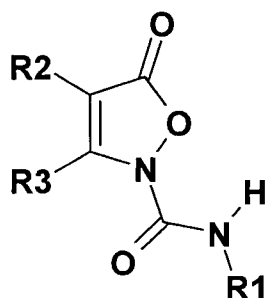
66		Ciclohexilmetilo
67		2-(2,3-Dimetiloxifenil)etilo
68		2,3,4-Diclorofeniletilo
69		3,4-Dimetiloxietilfenilo
70		1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-ilo
71	 QUIRAL	(R)-Indan-1-ilo

72	 QUIRAL	(S)-Indan-1-ilo
73		2-Metilbencilo
74		2-Metilbencilo
75		3,4-Dimetilbencilo
76		Tiofen-2-ilmetilo
77		Tiofen-2-ilmetilo

78	 QUIRAL	(S)-Indan-1-ilo
79	 QUIRAL	(R)-Indan-1-ilo
80		3,4-Dimetilbencilo

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



5 (I)

en la que los significados son:

R1 alquilo (C₅-C₁₆), Y-arilo, Y-heteroarilo,

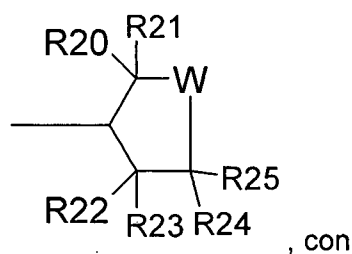
donde el arilo o heteroarilo puede estar sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₂-C₄), O-haloalquilo (C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo (C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₆), alquilenio (C₀-C₈)-arilo, O-alquilenio (C₀-C₈)-arilo, S-arilo, alquilenio (C₀-C₈)-heteroarilo, N(R₄)(R₅), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CON(R₆)(R₇), N(R₈)CO(R₉), N(R₁₀)SO₂(R₁₁), CO(R₁₂), (CR₁₃R₁₄)_x-O(R₁₅), O-CO-N(R₁₆)(R₁₇), O-CO-alquilenio (C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilenio (C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilenio (C₁-C₆)-CO-N(R₁₈)(R₁₉), donde el arilo o heteroarilo puede estar sustituido, a su vez, una o más veces con

20 F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo (C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₆), N(R_{4a})(R_{5a}), SO₂-CH₃, SF₅, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CON(R_{6a})(R_{7a}), N(R_{8a})CO(R_{9a}), N(R_{10a})SO₂(R_{11a}), CO(R_{12a}), (CR_{13a}R_{14a})_x-O(R_{15a}), O-CO-N(R_{16a})(R_{17a}), O-CO-alquilenio (C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilenio (C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilenio (C₁-C₆)-CO-N(R_{18a})(R_{19a});

30 x, x' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R4, R5, R6, R7, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19,
R4a, R5a, R6a, R7a, R9a, R10a, R11a, R12a, R13a, R14a, R15a, R16a, R17a,
R18a, R19a

5 independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C_1-C_8);
o un radical de la fórmula la



W $-C(R26)(R27)-$, $-C(R26)(R27)-C(R28)(R29)-$, $-C(R26)(R27)-O-$;
R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29

10 son iguales o diferentes y son hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 ,
 CN , OCF_3 , SF_5 , O-alquilo (C_1-C_6), O-alcoxi (C_1-C_4)-alquilo
(C_1-C_4), S-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_2-
 C_4), O-haloalquilo (C_2-C_4), alquenilo (C_2-C_6), cicloalquilo
(C_3-C_8), O-cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_3-C_8),
15 alquinilo (C_2-C_6), $N(R30)(R31)$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-$
alquilo (C_1-C_6), $CON(R32)(R33)$, $N(R34)CO(R35)$,
 $N(R36)SO_2(R37)$, $CO(R38)$, $(CR39R40)_{x'}-O(R41)$, O-CO-
 $N(R42)(R43)$, O-CO-alquilenio (C_1-C_6)-CO-O-alquilo (C_1-
 C_6), O-CO-alquilenio (C_1-C_6)-CO-OH, O-CO-alquilenio (C_1-
20 C_6)-CO- $N(R44)(R45)$;

x'' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R30, R31, R32, R33, R34, R35, R36, R37, R38, R39, R40, R41, R42, R43, R44,
R45

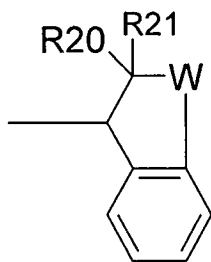
son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);
25 o

R20 y R26 o R21 y R27 junto con los átomos de carbono que tienen forman un
sistema de anillos monocíclicos, de 5 ó 6 miembros, saturados, parcialmente
insaturados o aromáticos, cuyos miembros individuales pueden reemplazarse por -
CHR46-, -CR46R47-, $=C(R46)-$;

30 o
R22 y R24 o R23 y R25 junto con los átomos de carbono que tienen forman un

sistema de anillos monocíclicos, de 5 ó 6 miembros, saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, cuyos miembros individuales pueden reemplazarse por -CHR46-, -CR46R47-, =(C-R46)-;

- R46, R47 son iguales o diferentes y son F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, SF₅, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₂-C₄), O-haloalquilo (C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo (C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₆), N(R48)(R49), SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CON(R50)(R51), N(R52)CO(R53), N(R54)SO₂(R55), CO(R56), (CR57R58)_x-O(R59), O-CO-N(R60)(R61), O-CO-alquilenilo (C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilenilo (C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilenilo (C₁-C₆)-CO-N(R62)(R63);
- 5
- 10
- 15 x'' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- R48, R49, R50, R51, R52, R53, R54, R55, R56, R57, R58, R59, R60, R61, R62, R63
- son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);
- Y, Z son iguales o diferentes y son alquilenilo (C₁-C₂), que puede estar sustituido una vez con F, Cl, CH₃ u OH;
- 20
- R2 hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₂), Z-arilo, donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₂);
- R3 alquilo (C₁-C₁₂), arilo, heteroarilo, donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₂); o
- 25 R2 y R3 junto con los átomos de carbono que tienen forman un sistema de anillos monocíclicos, saturados o parcialmente insaturados, de 4 a 8 miembros, cuyos miembros individuales pueden reemplazarse por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR64-, -CR64R65-, =(C-R66)-, -NR67-, -C(=O)-, -O-, con la condición de que
- 30 dos unidades de la serie -O- no puedan ser adyacentes;
- R64, R65, R66, R67 son iguales o diferentes y son hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, SF₅, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), S-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₂-C₄), O-haloalquilo (C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo (C₃-C₈),
- 35



, con

W es -C(R26)(R27)-, -C(R26)(R27)-C(R28)(R29)-, -C(R26)(R27)-O-;

R20, R21, R26, R27, R28, R29 son

iguales o diferentes y son hidrógeno, F, Cl, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃,

5 O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆);

o

R20, R21, R26 y R27 junto con los átomos de carbono que tienen forman un resto de benceno condensado que puede estar sustituido una o más veces con F, Cl, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆) o CO-alquilo (C₁-C₆);

10 Y, Z son iguales o diferentes y son -CH₂- o -CH₂-CH₂-, que puede estar sustituido una vez con CH₃ u OH;

R2 es hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₂) o Z-fenilo, donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₂);

15 R3 es alquilo (C₁-C₁₂), fenilo o heteroarilo, que comprende 1 heteroátomo de la serie N, O, S, donde el fenilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₁₂); o

R2 y R3 junto con los átomos de carbono que tienen forman un sistema de anillos monocíclicos, saturados, de 5 a 7 miembros, cuyos miembros individuales pueden reemplazarse por uno a tres grupos atómicos de la serie -CHR₆₄-, -CR₆₄R₆₅-, =(C-R₆₆)-;

20 R64, R65, R66 son iguales o diferentes y son F, Cl, OH, CF₃, O-alquilo (C₁-C₆), O-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₂-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈), N(R₆₈)(R₆₉), SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CON(R₇₀)(R₇₁),
25 N(R₇₂)CO(R₇₃), CO(R₇₆), O-CO-N(R₈₀)(R₈₁), O-CO-alquilenos (C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilenos (C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilenos (C₁-C₆)-CO-N(R₈₂)(R₈₃);

R68, R69, R70, R71, R72, R73, R76, R77, R78, R79, R80, R81, R82, R83 son

30 iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

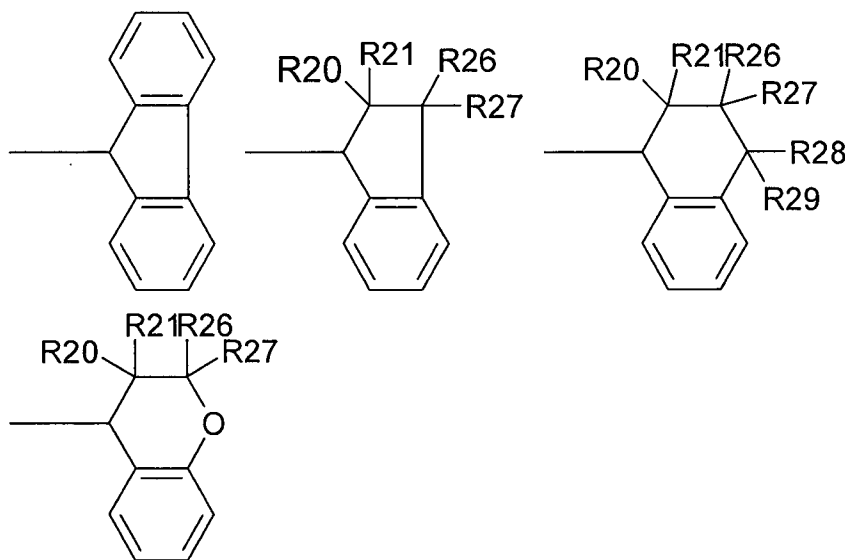
las formas tautoméricas de los compuestos y las sales fisiológicamente toleradas de los mismos.

- 5 3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
 R1 es alquilo (C_5-C_8), Y-fenilo, Y-piridilo, Y-tienilo, Y-furilo, Y-benzotienilo, Y-benzofurilo, donde el fenilo o el radical heteroaromático puede estar sustituido una, dos o tres veces con F, Cl, Br, CF_3 , CN, OCF_3 , O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), $N(R_4)(R_5)$, COOH, COO-alquilo (C_1-C_6), $CON(R_6)(R_7)$, $CO(R_{12})$, y puede estar sustituido una vez con alquilenio (C_0-C_1)-fenilo, O-fenilo (C_0-C_1), pirazolilo, piridilo, tienilo, furilo, benzotienilo, benzofurilo, donde un radical heteroaromático o fenilo puede estar sustituido, a su vez, una, dos o tres veces con F, Cl, Br, CF_3 , CN, OCF_3 , O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), $N(R_{4a})(R_{5a})$, COOH, COO-alquilo (C_1-C_6), $CON(R_{6a})(R_{7a})$, $CO(R_{12a})$;

R4, R5, R6, R7, R12, R4a, R5a, R6a, R7a, R12a

son independientemente entre sí H o alquilo (C_1-C_8);

20 o un radical del grupo



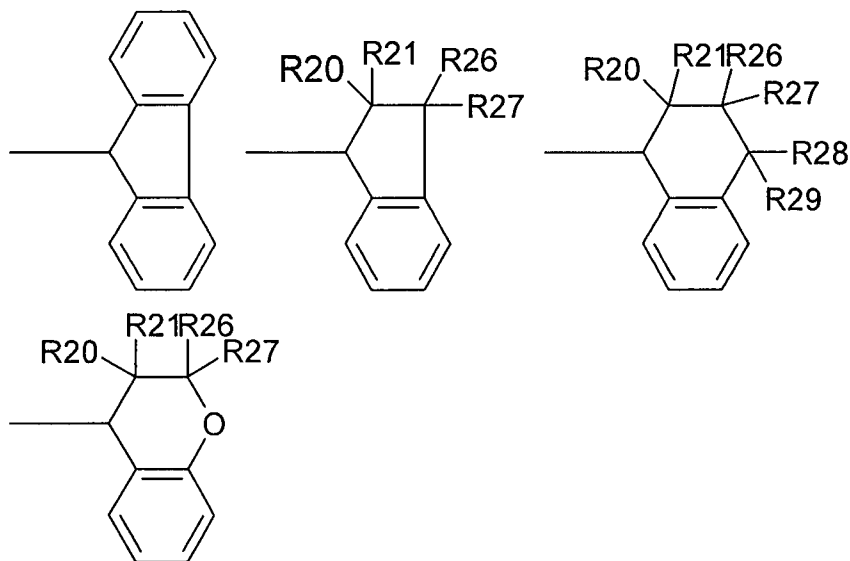
25 R20, R21, R26, R27, R28, R29 son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo (C_1-C_6), preferiblemente hidrógeno y metilo;

Y es $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$, que puede estar sustituido una vez con CH_3 ;

- R2 es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) o -CH₂-fenilo, donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈);
- R3 es alquilo (C₁-C₈), fenilo, piridilo, tienilo, donde el fenilo, piridilo o tienilo puede estar opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈); o
- 5 R2 y R3 junto con los átomos de carbono que tienen forman un sistema de anillos monocíclicos, saturados, de 6 a 7 miembros, cuyos miembros individuales pueden reemplazarse por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR₆₄-, -CR₆₄R₆₅-;
- 10 R64, R65 son iguales o diferentes y son F, Cl, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), N(R₆₈)(R₆₉), COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CO-N(R₇₀)(R₇₁) o CO(R₇₆);
- R68, R69, R70, R71, R76 son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);
- 15 las formas tautoméricas de los compuestos y las sales fisiológicamente toleradas de los mismos.
4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que:
- R2 es isopropilo y
- 20 R3 es metilo.
5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que:
- R2 es hidrógeno y
- 25 R3 es fenilo, que puede estar sustituido una vez con Cl.
6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que:
- R2 y R3 juntos son -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.
- 30
7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que:
- R1 es alquilo (C₅-C₇), Y-fenilo, Y-tienilo, Y-benzotienilo, donde el fenilo o el radical heteroaromático puede estar sustituido una, dos o tres
- 35 veces con F, Cl, Br, CF₃, O-CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃,

y puede estar sustituido una vez con fenilo, pirazolilo o tienilo,
donde el radical heteroaromático o el fenilo puede estar
sustituido, a su vez, una, dos o tres veces con F, Cl, Br, CF₃,
O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆);

5 o un radical del grupo



R20, R21, R26, R27, R28, R29 son iguales o diferentes y son hidrógeno o
10 CH₃;

Y es -CH₂-, que puede estar sustituido una vez con CH₃;

R2 es hidrógeno, metilo, isopropilo, ciclopropilo, fenilo o -CH₂-fenilo,
donde el fenilo puede estar sustituido con Cl en la posición 4;

R3 es metilo, fenilo, piridilo, ciclopropilo, donde el fenilo puede estar
15 sustituido con Cl; o

R2 y R3 juntos son -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

las formas tautoméricas de los compuestos y las sales fisiológicamente toleradas
de los mismos.

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

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

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

5

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

10

12. El uso de los compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de dislipidemia y las secuelas de la misma.

15

13. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de condiciones patológicas asociadas con el síndrome metabólico.

20

14. El uso de los compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de afecciones relacionadas con un nivel reducido de HDL.

25

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

30

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

35

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

18. Un proceso para preparar compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, que comprende derivados de 3-oxoisoxazol de la fórmula II

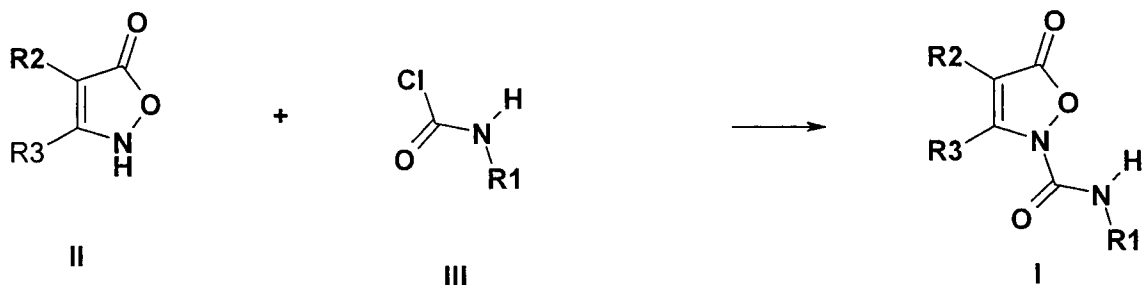
a) que se acilan con cloruros de carbamoilo de la fórmula III;

o

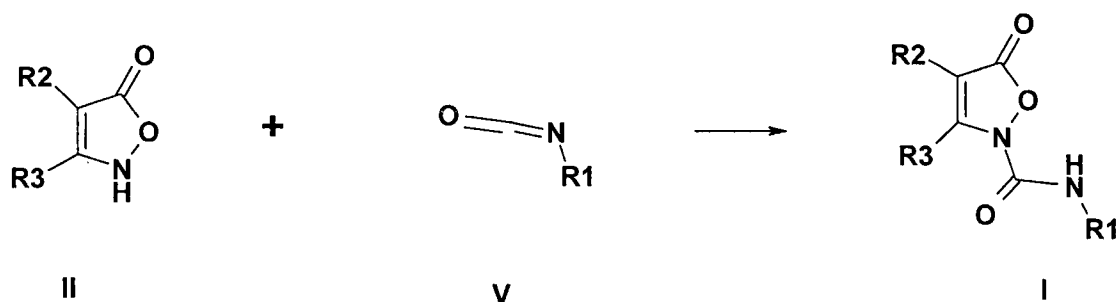
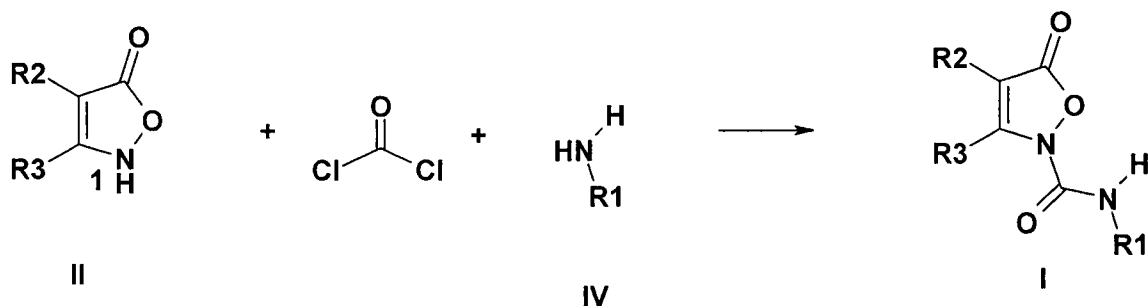
5 b) que se hacen reaccionar en dos etapas, primero con fosgeno o con equivalentes tales como el clorocarbonato de triclorometilo, el carbonato de ditriclorometilo o el cloroformato de 4-nitrofenilo, y en una segunda etapa con aminas de fórmula IV, o

10 c) que se hacen reaccionar con isocianatos de la fórmula V: $O=C=N-R_1$,

en la que los sustituyentes tienen los significados mencionados anteriormente.



15



20

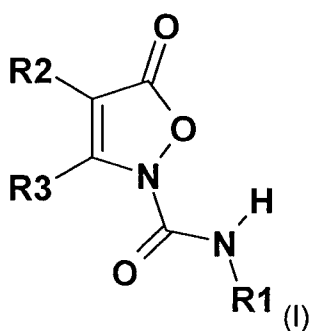
Resumen

DERIVADOS DE 5-OXISOXAZOL COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS

5

La presente invención se refiere a derivados de 5-oxisoxazol de la fórmula I, que tienen los significados indicados en la descripción, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y el uso de los mismos como sustancias medicinales.

10





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**

(72) Inventor(es)

STEFAN PETRY, MANFRED SEIDEL, GERHARD ZOLLER, GÜNTER MÜLLER, KARL-HEINZ BARINGHAUS,

HUBERT HEUER

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

(30) Prioridad

(31)

N° Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

07007251.7

05/04/2007

EP

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **16/10/2008**

Fecha de presentación de la solicitud: **22/03/2008**

N° publicación: **WO 2008/122357 A1**

N° de solicitud **PCT/EP2008/002314**

(54) Título: **5-OXOISOXAZOLES COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS**

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Patentabteilung K 801	
Vorg.	
Eing.: 30. April 2008	
☐ WV.	To:
☒ Ablegen	
☐ Vert. wie Vorg./angegeg.	

From the INTERNATIONAL BUREAU

FISCHER, Hans-Jürgen
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 16 April 2008 (16.04.2008)	
Applicant's or agent's file reference DE2007/014	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/002314	International filing date (day/month/year) 22 March 2008 (22.03.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 05 April 2007 (05.04.2007)
Applicant SANOFI-AVENTIS et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
05 April 2007 (05.04.2007)	07007251.7	EP	07 April 2008 (07.04.2008)

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

Authorized officer

Yolaine Cussac

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail PT05.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 05



No. 09-107072- -00000-0000

Fecha: 2009-09-30 14:58:31 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 169

**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: _____

Fecha: _____



Bogotá,
2020

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

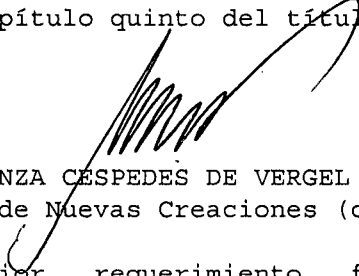
REFERENCIA	Radicación No.	9 107072
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/002314
	Fecha inicio fase nacional	05/11/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	12503

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. 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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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 CESPEDÉS DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 13 NOV. 2009
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia