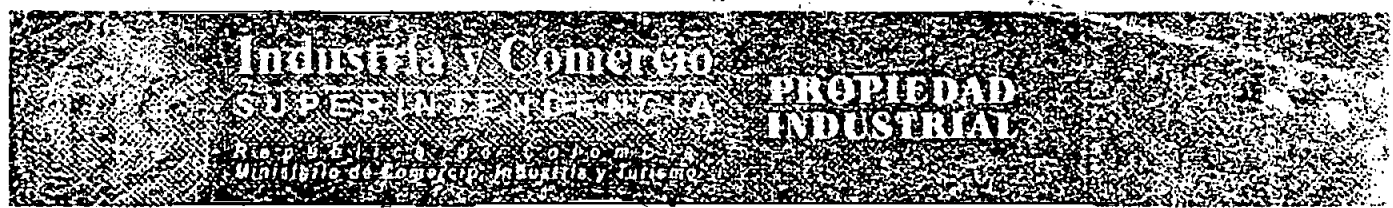


Q7



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD DE



PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

08-39498

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: DERIVADOS DE TRIAZOLOPIRIDINA EN CALIDAD DE
INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 471/04, A61K
31/437, A61P 3/00

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS

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

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

22. BOGOTA, D.C., 18 ABR. 2008

45

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-039498- -00000-0000

Fecha: 2008-04-18 14:54:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 168

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

SOLICITANTE (71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS

Dirección: 174, avenue de France
75013 Paris - FRANCIA

Domicilio: 75013 Paris - FRANCIA

Lugar de Constitución: FRANCIA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

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

Teléfono: 616 1948 Fax: 616 3976

E-mail: GUSTAVO_HOLLMANN@etb.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

2.930.616

TPA

2698

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2006/009856

Fecha

12/10/2006

Publicación Internacional No.

WO 2007/045392 A1

Fecha

26/04/2007

⑥

Título (54)

DERIVADOS DE TRIAZOLOPIRIDINA EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE LIPASAS Y
FOSFOLIPASAS

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 471/04; A61K 31/437; A61P 3/00

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

DE

19/10/2005

10 2005 049 954.6

⑨

Comprobante de pago No.

08-26,689

Fecha

Abril 2 de 2008

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

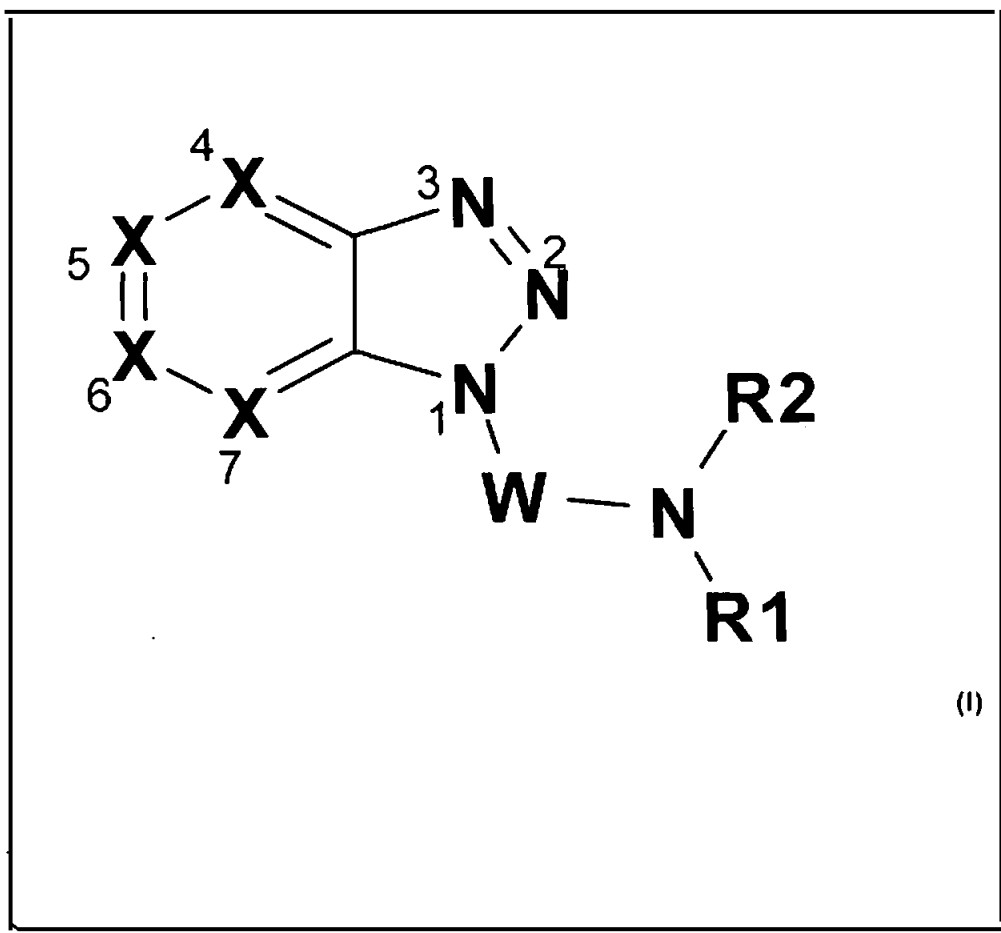
10

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 de Propietario, Extracto para la publicación y Forma PCT/IB/306

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: DR. LUIS PATINO LEYVA
FIRMA:
C.C. No. 2'930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.

18 ABR. 2008

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

ANEXO # 1

INVENTORES

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

4

20209

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 26.689
FECHA : ABRIL 2 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-039498- -00000-0000

Fecha: 2008-04-18 14:54:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Fojos: 166

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
6 HOLLMAN RESTREPO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4638607	02/04/2008	1,208,000.00
6 HOLLMAN RESTREPO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4638608	02/04/2008	3,507,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINTENTOS UN 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 creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

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

Firmado en Paris el de de

Je soussigné Me Hervé POMMERY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Madame
Josiane MERLIER
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.
Cette copie coïncide avec l'original
qui tene à la vie.



15-ABR 2008

AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

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

Attesté

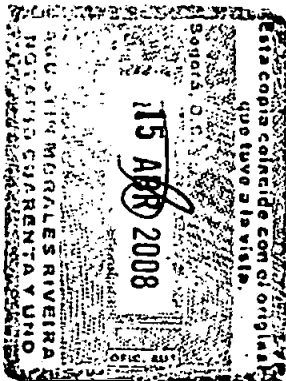
5. à PARIS
6. le 20/12/06
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS

8. sous n° 174190

9. Sceau : Mme TEPLIER

10. Signature : [Signature]

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



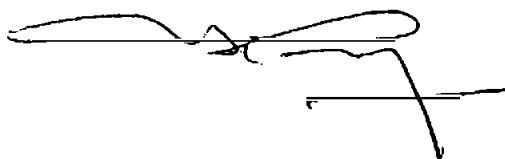
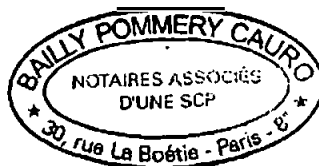
CERTIFICATION

COMPANIES

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

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

Hervé POMMERY
NOTAIRE

CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

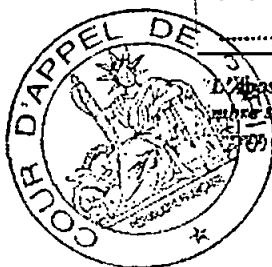
El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está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

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

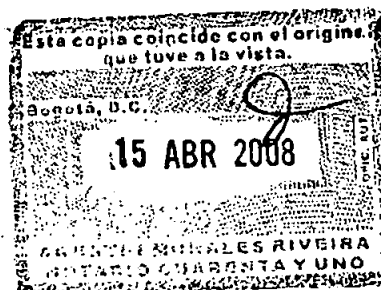
Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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



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



EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Français
Français - Espagnol

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

Contenido del documento:

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

Firma ilegible, Josiane Merlier.

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

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

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

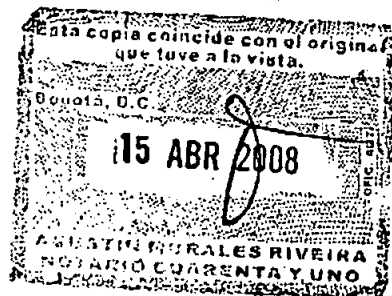
CERTIFICADO:

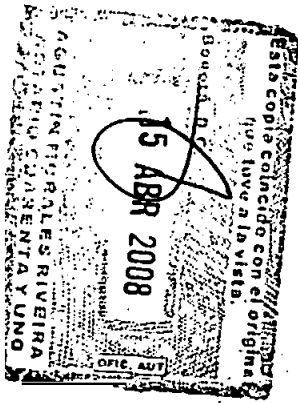
5: En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números 174190 y 173350. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

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

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

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





MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

622036

COLOMBIA
CUALQUIER PASELE LA EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUN 28 A 11:35

BAM

JEFE DE LEGATIZACIONES
BOGOTA D.C.



PCT

1. The first step in the process is to identify the problem or issue that needs to be addressed. This involves gathering information and understanding the context of the problem.

Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).
HEUER, Hubert (DE/DE); Sanofi-Aventis Deutschland
GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PI, 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.

(84) *Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):* ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

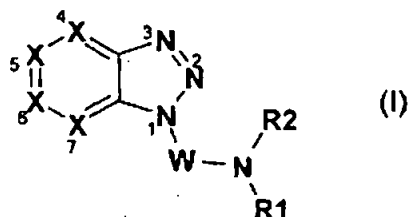
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der *PCT-Gazette* verwiesen.

INHIBITORS OF LIPASES AND PHOSPHOLIPASES

HIBITOREN VON LIPASEN UND PHOSPHOLIPASEN

(57) Abstract: The invention relates to triazolopyridine derivatives of general formula (I), which are defined as cited in the description, to their pharmaceutically applicable salts and to their use as medicaments.

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



VO 2007/045392 A1

Beschreibung

Triazolopyridin-derivate als Inhibitoren von Lipasen und Phospholipasen

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

Benzotriazole sind bereits aus den verschiedensten Gebieten bekannt, wie z.B. der Fotochemie (US 4,255,510, Kodak) oder als Orexin Antagonisten (WO 02/090355, SKB). Ferner ist die Synthese zur Herstellung von Benzotriazolen von Katritzky et al. in

10 J. Org. Chem. 1997, 62, 4155-4158 beschrieben.

In der WO 02/055083 werden Triazolopyrimidin-derivate als purinergische Rezeptor-Antagonisten beschrieben.

Indazole als Inhibitoren der Hormonsensitiven Lipase sind in der WO2005/073199

15 beschrieben.

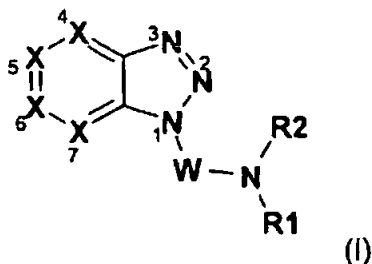
Bekannt sind ferner Carbamate als Lipase-Inhibitoren wie z.B. Shamkant Patkar et al. in Paul Woolley, Steffen B. Petterson (ed), Lipase (1994) 207-227, WO 03/051842 oder WO 2004/035550.

20

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

Gegenstand der Erfindung sind Triazolopyridin-derivate der allgemeinen Formel I

25



30

wobei bedeuten:

- X gleich oder verschieden $=C(-R)-$ oder $=N-$, wobei mindestens ein und höchstens zwei X für $=N-$ steht;
- 5 W $-(C=O)-$, $-(S=O)-$, $-(SO_2)-$;
- R gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_3) -Haloalkyl, (C_1-C_3) -Alkyloxy- (C_1-C_3) -Alkylen, Hydroxy, Phenoxy, Amino, (C_1-C_6) -Alkylamino, di- (C_2-C_{12}) -Alkylamino, Cyano, Nitro, COOR₃, mono-
 0 (C_1-C_6) -Alkylaminocarbonyl, di- (C_2-C_8) -Alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylmercapto, (C_1-C_6) -Alkylsulfinyl, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Pentafluorsulfonyl, Aryl, Heteroaryl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, O-CO-NR₃R_{3a}, O-CO- (C_1-C_6) -Alkylen-CO-O- (C_1-C_6) -Alkyl, O-CO- (C_1-C_6) -Alkylen-CO-OH, O-CO- (C_1-C_6) -Alkylen-CO-NR₃R_{3a}
 5 oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C_1-C_6) -Alkyloxy;
- R1 (C_5-C_{16}) -Alkyl, (C_5-C_{12}) -Cycloalkyl, Y-Aryl, Y-Heteroaryl, Y- (C_5-C_{12}) -Cycloalkyl, Bicyclus, wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus
 0 durch bevorzugt Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyloxy, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkylmercapto, Amino, (C_1-C_6) -Alkylamino, di- (C_2-C_{12}) -Alkylamino, mono- (C_1-C_6) -Alkylaminocarbonyl, di- (C_2-C_8) -Alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6) -Alkyloxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl ein oder mehrfach
 5 substituiert sein kann;
- Y (C_1-C_3) -Alkylen, welches durch Halogen, (C_1-C_2) -Alkyl oder Hydroxy ein- oder mehrfach substituiert sein kann;
- 0 R2 Wasserstoff, (C_4-C_{12}) -Alkyl; oder

- R1 und R2 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der
- 5 Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₄-, -CR₄R₅-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;
- 0 R3, R3a gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;
- R4, R5 gleich oder verschieden (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Halogen, (C₁-C₃)-Haloalkyl, (C₁-C₃)-Haloalkyloxy, COOR₃, Nitro, Cyano, Aryl, Heterocyclus, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₁-C₃)-Alkylen-Aryl, (C₁-C₃)-Alkylen-
- 15 Heterocyclus, (C₁-C₃)-Alkylen-Cycloalkyl, wobei Aryl, Heterocyclus oder Cycloalkyl ein oder mehrfach durch bevorzugt Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, O-(C₁-C₃)-Alkylen-Aryl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, NR₃R_{3a}
- 20 substituiert sein kann;

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze,

- 25 mit der Maßgabe, dass die Verbindung der Formel I mit den Bedeutungen X in 4, 5 und 6-Position =C(-R)-, in 7-Position =N-, W ist -(C=O)-, R ist H und R1 und R2 bilden ein Morpholin ausgenommen ist; und
- mit der Maßgabe, dass die Verbindungen der Formel I mit den Bedeutungen X in 4 und 6-Position =C(-R)-, in 5 und 7-Position =N-, W ist -(C=O)-, R ist Aryl, Heteroaryl
- 30 oder Phenoxy ausgenommen sind.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I, worin

R gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Haloalkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, Cyano, Nitro, COOR₃, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Pentafluorsulfanyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, O-CO-NR₃R_{3a}, O-CO-(C₁-C₈)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₃R_{3a} oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

bedeutet.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-, wobei ein X für =N- steht;

W -(C=O)-;

bedeutet.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-, wobei ein X für =N- steht;

W -(C=O)-;

R gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, Phenoxy,

- 5 Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, Cyano, Nitro, COOR₃, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Pentafluorsulfanyl, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, O-CO-NR₃R₃a, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₃R₃a oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;
- 10 R1 (C₆-C₁₂)-Alkyl, (C₅-C₁₂)-Cycloalkyl, Y-Phenyl, Y-Heteroaryl, Bicyclus, wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus durch bevorzugt Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, 15 Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl ein oder mehrfach substituiert sein kann;
- 20 Y -CH₂-, welches durch Fluor, Methyl oder Hydroxy einfach substituiert sein kann;
- R2 Wasserstoff, (C₅-C₁₀)-Alkyl; oder
- 25 R1 und R2 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₄-, -CR₄R₅-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO₂-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, 30 -S-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;

- R3, R3a gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;
- R4, R5 gleich oder verschieden (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Halogen, (C₁-C₃)-Haloalkyl, (C₁-C₃)-Haloalkyloxy, COOR₃, Nitro, Cyano, Aryl,
- 5 Heterocyclus, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₃)-Alkylen-Aryl, (C₁-C₃)-Alkylen-Heteroaryl, wobei Aryl, Heterocyclus oder Cycloalkyl ein oder mehrfach durch bevorzugt Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, O-(C₁-C₃)-Alkylen-Aryl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl,
- 10 CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, NR₃R_{3a} substituiert sein kann;
- bedeuten;
- die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
- 15 Besonders bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I, worin
- X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-, wobei ein X für =N- steht;
- 20 W -(C=O)-;
- R gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano, COOR₃, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl,
- 25 Aminosulfonyl, Pentafluorsulfanyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, O-CO-NR₃R_{3a}, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;
- R1 (C₆-C₁₂)-Alkyl, Y-Phenyl, Y-Heteroaryl, Bicyclus, wobei Aryl, Heteroaryl
- 30 oder Bicyclus durch bevorzugt Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-

C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl ein oder mehrfach substituiert sein kann;

5

Y -CH₂-

R2 Wasserstoff, (C₅-C₁₀)-Alkyl; oder

10 R1 und R2 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe
15 -CHR₄-, -CR₄R₅-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, nicht benachbart sein dürfen;

R3, R3a gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, Benzyl;

20

R4, R5 gleich oder verschieden (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Halogen, (C₁-C₃)-Haloalkyl, (C₁-C₃)-Haloalkyloxy, COOR₃, Nitro, Cyano, Aryl, Heteroaryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₃)-Alkylen-Aryl, (C₁-C₃)-Alkylen-Heteroaryl, wobei Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl ein oder mehrfach
25 durch bevorzugt Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, O-(C₁-C₃)-Alkylen-Aryl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, Amino substituiert sein kann;

30 bedeuten;

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

X gleich oder verschieden $=C(-R)-$ oder $=N-$, wobei ein X für $=N-$ steht;

W $-(C=O)-$;

10

R gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano, $COOR_3$, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C_1-C_6) -Alkyloxy;

15

R1 (C_6-C_{12}) -Alkyl, Y-Phenyl, wobei Phenyl durch bevorzugt Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C_1-C_6) -Alkyloxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl ein bis dreifach substituiert sein kann;

20

Y $-CH_2-$;

R2 Wasserstoff, (C_5-C_{10}) -Alkyl; oder

25 R1 und R2 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe $-CHR_4-$, $-CR_4R_5-$, $=(C-$
30 $R_4)-$, $-NR_5-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, ersetzt sein können, mit der Maßgabe,

17
dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, nicht benachbart sein dürfen;

R3, R3a gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

5

R4, R5 gleich oder verschieden (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, COOR₃, Cyano, Aryl, Cyclopropyl, (C₁-C₃)-Alkylen-Phenyl, wobei Aryl ein oder mehrfach durch bevorzugt Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, O-(C₁-C₃)-Alkylen-Phenyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, Amino substituiert sein kann;

10

bedeuten;

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche

15 Salze.

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

20 NR₁R₂ für ein monocyclisches gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem steht, das in 4 Position ein Atom oder Atomglied aus der Reihe -CHR₄-, -CR₄R₅-, -NR₅-, -(C=O) enthält oder für ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem, dessen einzelne Glieder des Ringsystems durch ein oder zwei Atomgruppen aus der

25 Reihe -CHR₄-, -(C=R₄)-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -(C=O)- ersetzt sein können.

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

30 R₁ und R₂ zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder

teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch eine Atomgruppe aus der Reihe -CHR₄-, -NR₅, ersetzt sein können.

5

Eine insbesondere ganz besonders bevorzugte Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I, worin

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-, wobei ein X für =N- steht;

10 R gleich oder verschieden Wasserstoff, Cl;

NR₁R₂ für Piperidin steht, das in 4 Position das Atomglied -CHR₄- enthält; oder für Piperazin steht, das in 4-Position das Atomglied -NR₅ enthält;

15 R₄, R₅ (C₁-C₈)-Alkyl, Phenyl, -(C₁-C₂)-Alkylen-Phenyl, Naphtyl, Pyrrolidin-2-on, Benzofuranyl, wobei Phenyl ein-, zwei- oder dreifach durch Methyl, Ethyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br, OH, CF₃, NH₂, CO-OCH₃, CO-CH₃, Phenyl, -O-Benzyl substituiert sein kann;

20 bedeuten.

Insbesondere besonders bevorzugt sind auch die Verbindungen der Formel I, worin

25 NR₁R₂ für Piperidin steht, das in 4 Position das Atomglied -CHR₄- enthält oder für Piperazin steht, das in 4-Position das Atomglied -NR₅ enthält;

R₄, R₅ Methyl oder Phenyl, welches durch Methyl, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br, OH, CF₃, NH₂, CO-OCH₃, CO-CH₃, Phenyl, -O-Benzyl, ein oder zweifach substituiert sein kann; bedeuten.

30

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

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-, wobei ein X für =N- steht;

R gleich oder verschieden Wasserstoff, Cl;

NR₁R₂ für Tetrahydrochinolin oder Tetrahydroisochinolin steht, welches durch Methoxy ein oder zweifach substituiert sein kann.

Besonders bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I, worin

R₂ Wasserstoff;

bedeutet.

Ganz besonders bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel I, worin

R₁ (C₆-C₁₂)-Alkyl, Y-Phenyl, wobei Phenyl durch bevorzugt Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl ein bis dreifach substituiert sein kann;

Y -CH₂-;

R₂ Wasserstoff;

bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel I, worin

5 R1 (C₆-C₈)-Alkyl, Y-Phenyl, wobei Phenyl durch bevorzugt Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl ein bis dreifach substituiert sein kann;

Y -CH₂-;

10 R2 Wasserstoff;

bedeuten.

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

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-, wobei ein X für =N- steht;

R gleich oder verschieden Wasserstoff, Cl;

20

R1 Hexyl, Y-Phenyl, wobei Phenyl durch Methyl, bevorzugt in 2-Position, substituiert sein kann;

Y -CH₂-;

25

R2 Wasserstoff;

bedeuten.

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

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

5

Ferner sind ganz besonders bevorzugt Verbindungen der Formel I, worin

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

10

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.

15

Die Alkylreste in den Substituenten R, R1, R2, R3, R3a, R4, R5 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein. Beispielhaft seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl, Dodecyl. 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.

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,

30

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-

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

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. $\text{(C}_5\text{-C}_7\text{)-Heterocyclus}$ ist ein monozyklisches, $\text{(C}_8\text{-C}_{12}\text{)-Heterocyclus}$ ein bicyclisches Ringsystem.

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

Bevorzugte Heteroarylreste sind Thienyl und Pyridyl, insbesondere Thienyl.

Geeignete "Heterocyclische Ringe" bzw. "Heterocyclische Reste" sind Azocinyl,
 25 Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl,
 Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl,
 Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyll, Chinoxalinyll, Chinuclidinyll, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyll,
 Decahydrochinolinyll, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyll, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran,
 30 Furyll, Furazanyll, Imidazolidinyll, Imidazolinyll, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyll, Indolizinyll, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyll, Isochromanyll, Isoindazolyl,

Isoindoliny, Isoindoly, Isochinoliny (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholiny, Naphthyridiny, Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxazolidiny, Pyrimidiny, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny, 5 Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidiny, Pteridiny, Puryny, Pyranly, Pyraziny, Pyroazolidiny, Pyrazoliny, Pyrazolyl, Pyridaziny, Pyridooxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyrrolidiny, Pyrroliny, 2H-Pyrroly, Pyrroly, Tetrahydrofurany, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, 6H-1,2,5-Thiadiaziny, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Xanthenyl. 10 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.

15

Die Heterocyclische 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)-Alkiny, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, 20 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterocyclus)₂, 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, 30 Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der

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

5

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

10 Adamantyl.

Die Cycloalkylreste 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,

15 O-CO-(C₁-C₆)-Aryl,

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-

20 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,

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-

25 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.

30

Bicyclus ist ein teilweise ungesättigtes bicyclisches Ringsystem mit 8 bis 14 Ringgliedern, das ausschließlich Kohlenstoffatome als Ringglieder hat. Beispielfhaft seien der Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest genannt. Bevorzugte Bicyclusreste sind Tetrahydronaphtyl und Indanyl.

5

Die Bicyclusreste 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-

10

(C₁-C₆)-Aryl, PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterocyclus)₂, NH-(CH₂)_n-Aryl, NH-(CH₂)_n-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus,

15

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.

25

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

30

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

5 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.

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

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

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

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

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

5

Verwendung

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, besonders diejenigen, in denen R2 Wasserstoff ist, können eine hemmende Wirkung auf die
20 endotheliale Lipase (EL) besitzen. 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. Eine Hemmung der EL sollte somit zur Vorbeugung von atherosklerotischen Erkrankungen führen.

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

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

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

1. - Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen
2. Störungen der Insulin-Sensitivität von Muskel-, Fett- und Leberzellen (Insulin-
5 Resistenz) - Metabolisches Syndrom
3. Diabetes mellitus, insbesondere Typ 2 Diabetes einschließlich der Verhinderung der damit verbundenen Folgeerkrankungen.
Besondere Aspekte sind dabei die
 - Hyperglykämie,
 - 10 - Verbesserung der Insulinresistenz,
 - Verbesserung der Glucose-Toleranz,
 - Schutz der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse
 - Verhinderung makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen
- 15 4. Dyslipidämien 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:
 - hohe Plasma-Triglycerid-, hohe postprandiale Plasma-Triglycerid-
Konzentrationen
 - 20 - niedrige HDL-Cholesterin Konzentration
 - niedrige ApoA Lipoprotein-Konzentrationen
 - hohe LDL-Cholesterin Konzentrationen
 - kleine dichte LDL-Cholesterin Partikel
 - hohe ApoB Lipoprotein-Konzentrationen
- 25 5. 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
30 und venös)

- Hoher Blutdruck
- Herzinsuffizienz, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) bei Zustand nach Myokardinfarkt, hypertensive Herzerkrankung oder Kardiomyopathie

- 5 6. weitere Krankheiten oder Zustände bei welchen zum Beispiel entzündliche Reaktionen oder die Zelldifferenzierung eine Rolle spielt sind:
- Atherosklerose wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Koronarsklerose einschl. Angina pectoris oder Herzinfarkt, Hirnschlag
 - Vaskuläre Restenose oder Reverschluß
 - 10 - Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
 - Pankreatitis
 - Andere entzündliche Zustände
 - Retinopathie
 - 15 - 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, endokrine Tumore, Karzinome der Lunge, der Niere und harnableitenden
 - 20 - Organe, des Genitaltraktes, Prostata-Karzinome etc.
 - akute und chronische myeloproliferative Erkrankungen und Lymphome
 - Angiogenese
 - Neurodegenerative Erkrankungen
 - Alzheimersche Krankheit
 - 25 - Multiple Sklerose
 - Morbus Parkinson
 - Erythemat-squamöse Dermatosen, wie z.B. Psoriasis (Schuppenflechte)
 - Akne vulgaris
 - Andere Hautkrankheiten und dermatologische Zustände, die durch PPAR
 - 30 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
- Keloide und Keloid-Prophylaxe
- 5 - 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
- Hautkrebs, wie z.B. Basalzellkarzinome, Melanome oder kutane T-Zell
- 10 Lymphome
- Lokalisierte, benigne epidermale Tumore, wie z.B. Keratoderma, epidermale Naevi
- Frostbeulen
- Hoher Blutdruck
- 15 - Syndrom X
- Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS)
- Asthma
- Osteoarthritis
- Lupus erythematoses (LE) oder entzündliche rheumatische Erkrankungen, wie
- 20 z.B. Rheumatoide Arthritis
- Vaskulitis
- Auszehrung (Kachexie)
- Gicht
- Ischämie/Reperfusionssyndrom
- 25 - Akutes respiratorisches Distress Syndrom (ARDS) („Schocklunge“)

Galenik

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

Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im 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.

- 5 Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Am-
- 10 pullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0.05 bis 1000 mg, typischerweise von 0,5 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem
- 15 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,
- 20 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,
- 25 dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

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

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

Geeignete pharmazeutische Zubereitungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/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) 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
5 Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

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
10 sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen
15 enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

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

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

30 Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster

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

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

15 Kombinationen mit anderen Medikamenten

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 Wirkungen auf Stoffwechselstörungen bzw. häufig damit assoziierte Erkrankungen haben, verabreicht werden. Beispiele für solche Medikamente sind

- 25 1. blutzuckersenkende Medikamente, Antidiabetika,
2. Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidämien,
3. antiatherosklerotische Medikamente,
4. Mittel gegen Obesitas,
5. entzündungshemmende Wirkstoffe
- 30 6. Wirkstoffe zur Behandlung von malignen Tumoren
7. antithrombotische Wirkstoffe

8. Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck
 9. Wirkstoffe zur Behandlung von Herzinsuffizienz und
 10. Wirkstoffe zur Behandlung und/oder Prävention von durch Diabetes verursachten bzw. mit Diabetes assoziierten Komplikationen.
 - 5 11. Wirkstoffe zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten
 12. Wirkstoffe zur Behandlung von Krankheiten des Zentralen Nervensystems
 13. Wirkstoffe zur Behandlung von Drogen-, Nikotin- und Alkoholabhängigkeit
 14. Schmerzmittel
- 10 Sie lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombinieren. Die Verabreichung der 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.
- 15 Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind insbesondere geeignet: 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
- 20 der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend
- 25 aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.
- Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964 oder solche, wie sie in WO2005005477 (Novo Nordisk) beschrieben sind, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633),
- 30 inhalierbare Insuline, wie z. B. Exubera® oder orale Insuline, wie z. B. IN-105 (Nobex)

oder Oral-lyn™ (Generex Biotechnology), GLP-1-Derivate wie z.B. Exenatide, Liraglutide oder diejenigen die in WO 98/08871 oder WO2005027978 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
5 wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

- Sulfonylharnstoffe,
- Biguanide,
- Meglitinide,
- 10 Oxadiazolidindione,
- Thiazolidindione,
- Glukosidase-Inhibitoren,
- Hemmstoffe der Glykogen Phosphorylase,
- Glukagon-Antagonisten,
- 15 Glukokinase Aktivatoren,
- Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase,
- Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4),
- Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT),
- GLP-1-Agonisten,
- 20 Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von 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
- 25 Glykogenolyse beteiligt sind,
- Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der Glukoserückresorption,
- Hemmstoffe der 11 β -HSD1,
- Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B),
- 30 Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2),

den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe,

Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern,

Verbindungen, die die Thermogenese erhöhen,

5 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,

10 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,

15 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.

20

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.

25 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.

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

30 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,
WO2004076426, WO2004076427, WO2006018118, WO2006018115, and
WO2006018116 oder in J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences
5 28(5), 244-251, 2005 beschrieben, verabreicht.

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

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

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

20 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
25 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
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
30 033099.1 und DE 10 2005 033100.9 beschrieben, verabreicht.

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

- 5 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. HMR1171, HMR1586 oder solchen wie in WO2005097738 beschrieben, verabreicht.

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

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

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

- 20 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. Ibrilipim (NO-1886),
25 verabreicht.

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.

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.

- 5 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
10 Kombination mit einem HM74A Rezeptor Agonisten, wie z.B. Nicotinsäure, verabreicht.

- 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),
15 verabreicht.

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
20 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.

- 25 Bei wieder einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in 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,

41

Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
5 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 Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid,
10 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 Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, einem Sulfonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulfonylharnstoff, Insulin und
15 Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc., verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Hemmstoff der Glykogen Phosphorylase, wie z.B. PSN-357 oder FR-258900 oder solchen wie in WO2003084922, WO2004007455,
20 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.

25 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
5 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
10 05054233, WO 05056530, WO 05080359, WO 05080360 oder WO 05121110 beschrieben sind, verabreicht.

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

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-
20 917, verabreicht.

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.

25 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.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
30 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 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
5 012873.4 beschrieben sind, verabreicht.

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,
10 WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71,
15 WO2004089896, WO2005016877 oder WO2005097759 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B), wie sie z.
20 B. in WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, 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
25 (SGLT1, SGLT2), wie z.B. KGA-2727, T-1095 und SGL-0010 oder wie sie z. B. in WO2004007517, WO200452903, WO200452902, WO2005121161, WO2005085237, 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 WO01/17981, WO01/66531, WO2004035550, WO2005073199 oder WO03/051842 beschrieben, verabreicht.

5

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

10

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

15

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, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 oder WO2004046117 beschrieben, verabreicht.

20

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.

25

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.

30

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.

5

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.

- 10 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);
- 15 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;
- 20 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,
- 25 WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157,
- 30 US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34,

- WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, 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-chlorophenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) oder LB53280, LB53279, LB53278 oder THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 oder solche wie sie in WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793,
- 10 WOUS20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077 oder
- 15 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
- 20 solche, wie sie in WO200064884, WO2005082893 beschrieben sind);
- 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);
- 25 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));
- MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten;
- MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (wie z. B. NBI-845,
- 30 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, WO2005070898, WO2005070925, WO2006018280, WO2006018279, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002002744, WO2003004027 oder FR2868780 beschrieben sind);

- 5 CCK-A Agonisten (wie z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (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);
- 10 5-HT-Rezeptor Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111);
5-HT_{2C} Rezeptor Agonisten (wie z.B. APD-356, BVT-933 oder solche, wie sie in WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304 oder WO2005082859 beschrieben sind);
- 15 5-HT₆ Rezeptor Antagonisten, wie sie z.B. in WO2005058858 beschrieben sind;
Bombesin-Rezeptor Agonisten (BRS-3 Agonisten);
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));
- 20 Growth Hormone Secretagogue Receptor 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);
- 25 entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren;
Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);
DA-Agonisten (Bromocriptin oder Doprexin);
- 30 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, WO2005072740, JP2005206492 oder WO2005013907 beschrieben;

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

5 WO2004005277 beschrieben;

Oxyntomodulin;

Oleoyl-Estron

oder Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors (thyroid hormone receptor agonists)

10 wie z. B: KB-2115 oder solche, wie in WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421 oder WO2005092316 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;

siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-

15 Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

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

20 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.

25

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

hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6).

Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main) verabreicht.

Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen oder durch

- 5 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.

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

- 10 Kombination mit PDE Inhibitoren (Phosphodiesterase), wie sie z. B. in WO2003/077949 oder WO2005012485 beschrieben sind, verabreicht.

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

- 15 Kombination mit NAR-1 (Nicotinic Acid Receptor) Agonisten, wie sie z. B. in WO2004094429 beschrieben sind, verabreicht.

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

- 20 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.

- 25 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

- 30 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, WO2002/06492, WO 2002040008, WO2002040022 oder WO2002047670 beschrieben sind, verabreicht.

5

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

- 10 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.

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

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

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

25

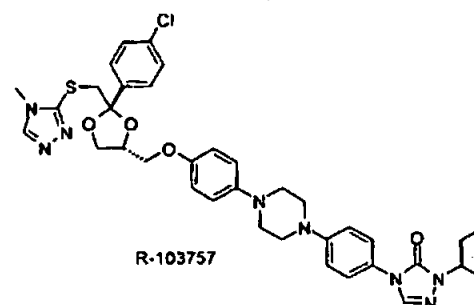
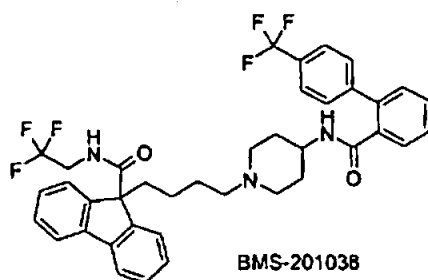
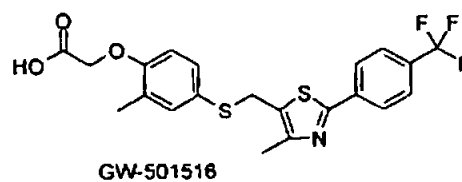
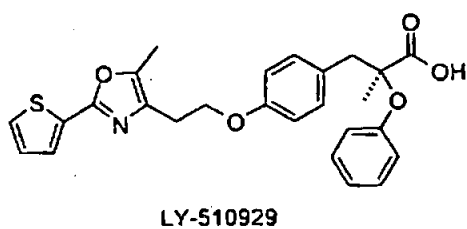
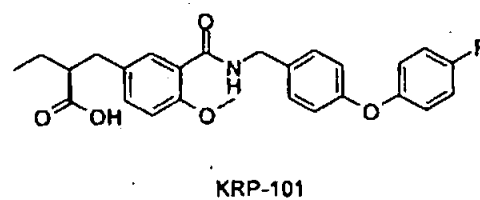
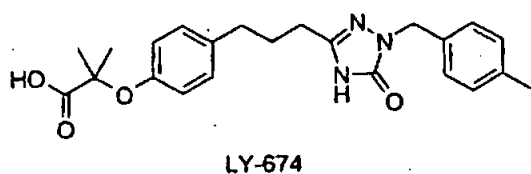
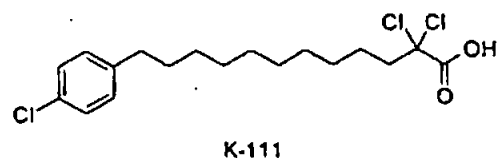
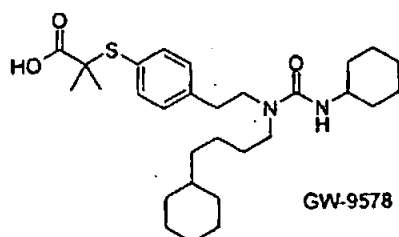
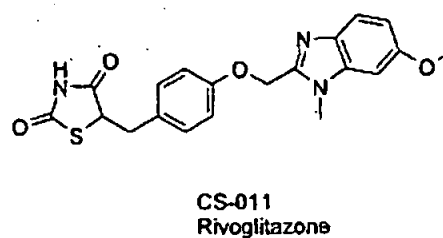
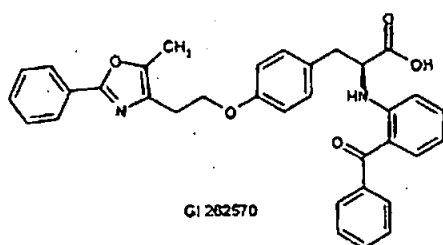
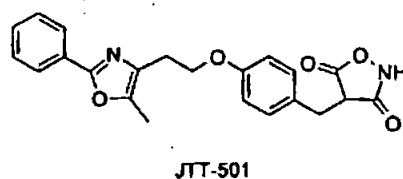
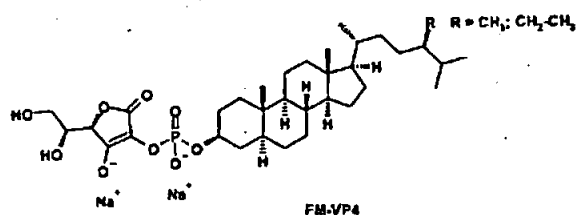
Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit MOA (E-beta-methoxyacrylate), wie z.B. Segeline oder wie sie z. B. in WO2002053140 beschrieben sind, verabreicht.

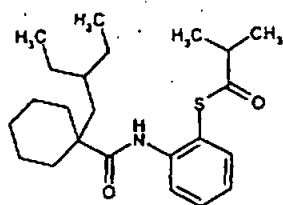
- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit antithrombotischen Wirkstoffen, wie z. B. Clopidogrel, verabreicht.

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

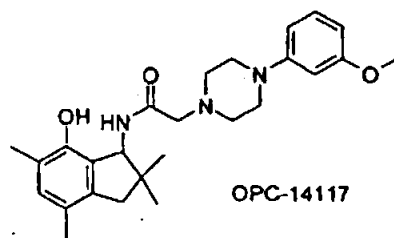
5

Zu den vorstehend genannten Entwicklungskodes werden nachfolgend teilweise die Formeln aufgeführt.

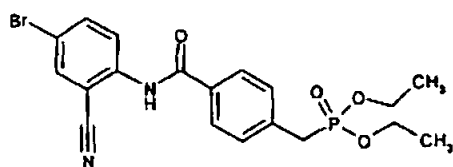




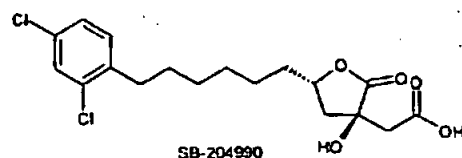
JTT-705



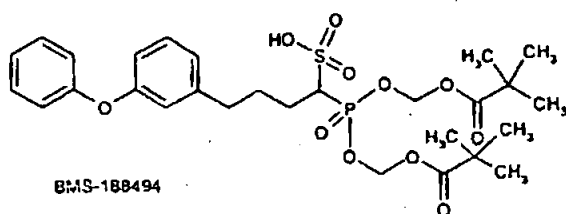
OPC-14117



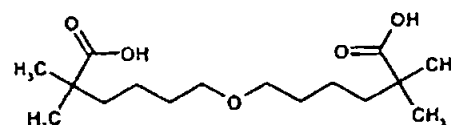
NO-1885



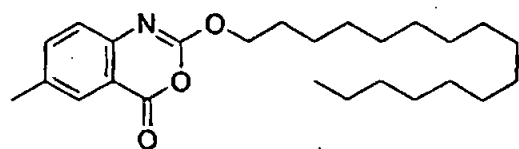
SB-204990



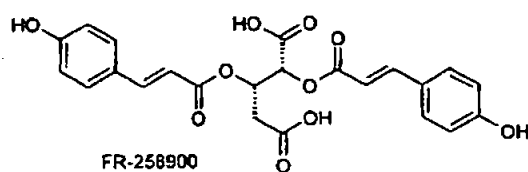
BMS-188494



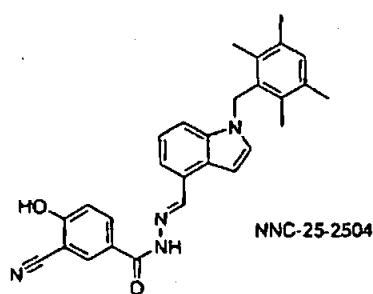
CI-1027



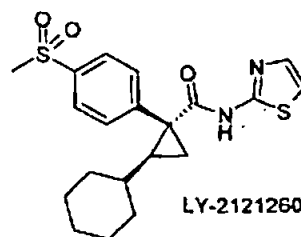
ATL-962



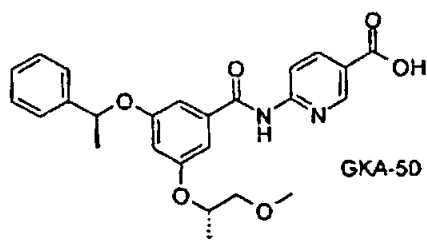
FR-258900



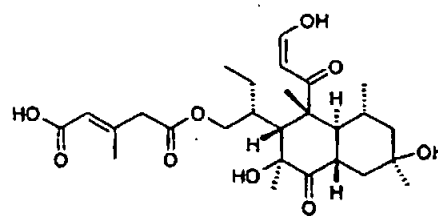
NNC-25-2504



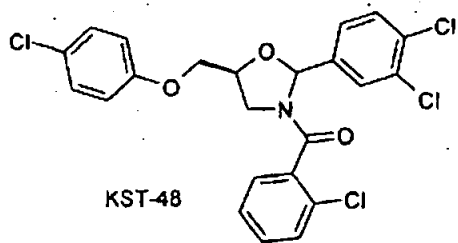
LY-2121260



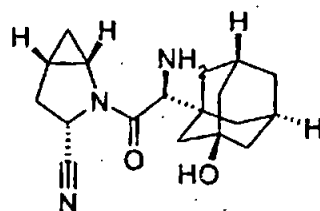
GKA-50



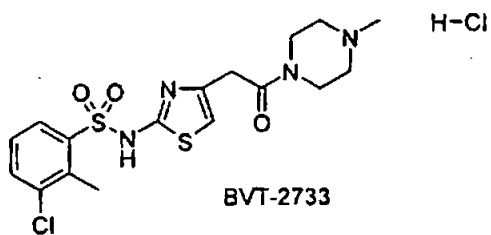
FR-225854



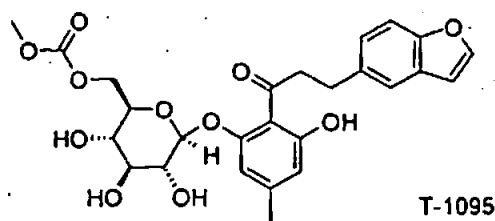
KST-48



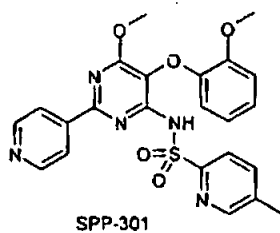
BMS-477118



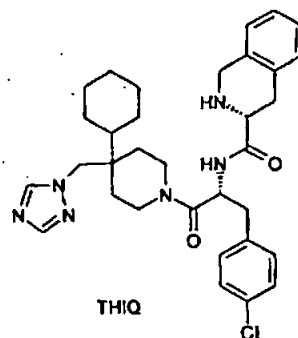
BVT-2733



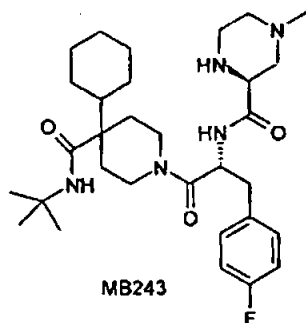
T-1095



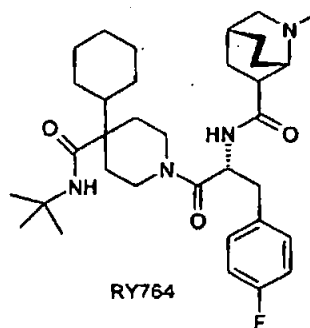
SPP-301



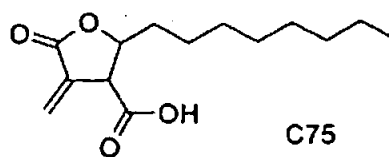
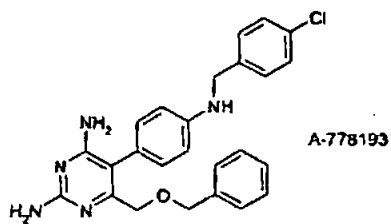
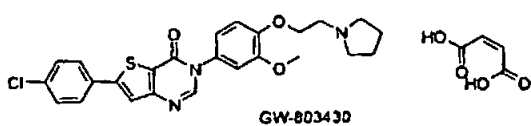
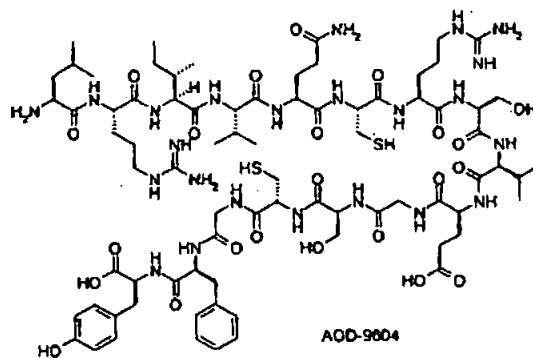
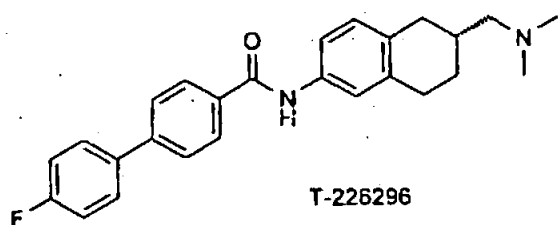
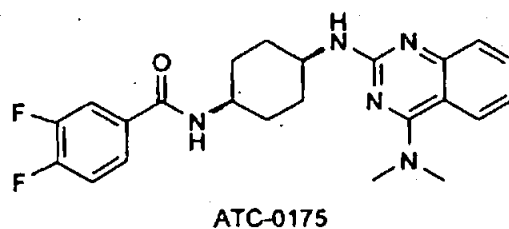
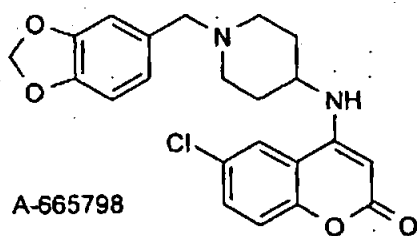
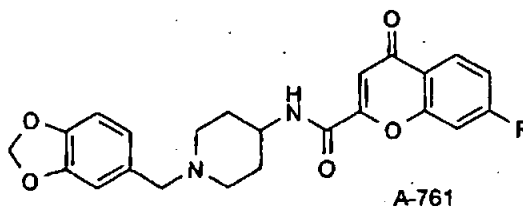
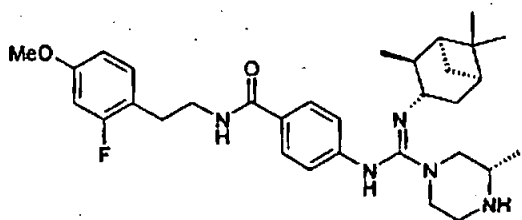
THIQ



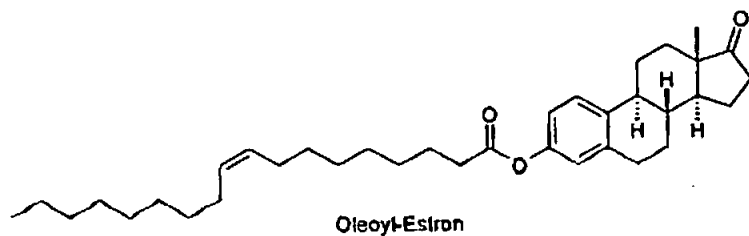
MB243

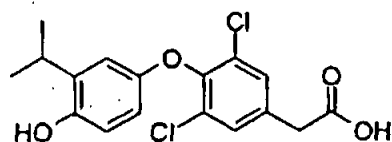


RY764



5





KB-2115

5

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

10 Test auf Hemmung der HSL

Präparation der partiell gereinigten HSL:

Isolierte Rattenfettzellen werden aus Nebenhodenfettgewebe von nicht-behandelten männlichen Ratten (Wistar, 220-250 g) durch Kollagenasebehandlung gemäß

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

Intervallen von 15 min aufschütteln) wird der Ansatz zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 3000 rpm, 10 min, 4°C). Der Überstand wird durch Zugabe von Eisessig auf pH 5.2 gebracht und 30 min bei 4°C inkubiert. Die Präzipitate werden durch Zentrifugation (Sorvall SS34, 12000 rpm, 10 min, 4°C) gesammelt und in 2.5 ml 20 mM Tris/HCl, pH 7.0, 1 mM EDTA, 65 mM NaCl, 13 % sucrose, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin/Pepstatin/Antipain suspendiert. Die Suspension wird über Nacht bei 4°C gegen 25 mM Tris/HCl, pH 7.4, 50 % Glycerin, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin, Pepstatin, Antipain dialysiert und dann auf eine Hydroxiapatit-Säule aufgetragen (0.1 g pro 1 ml Suspension, äquilibriert mit 10 mM Kaliumphosphat, pH 7.0, 30 % Glycerin, 1 mM DTT). Die Säule wird mit vier Volumina Äquilibrationpuffer bei einer Flußrate von 20 bis 30 ml/h gewaschen. Die HSL wird mit einem Volumen Äquilibrationpuffer, der 0.5 M Kaliumphosphat enthält, eluiert, sodann dialysiert (s.o.) und 5- bis 10-fach konzentriert durch Ultrafiltration (Amicon Diaflo PM 10 Filter) bei 4°C. Die partiell gereinigte HSL kann 4 bis 6 Wochen bei -70°C aufbewahrt werden.

15

Assay auf HSL-Aktivität:

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

30

Substanzen werden üblicherweise in vier unabhängigen Ansätzen geprüft. Die Hemmung der enzymatischen Aktivität der HSL durch eine Testsubstanz wird durch den Vergleich mit einer nicht-gehemmten Kontrollreaktion bestimmt. Die Berechnung des IC₅₀-Wertes erfolgt über eine Hemmkurve mit mind. 10 Konzentrationen der

- 5 Testsubstanz. Für die Analyse der Daten wird das Softwarepaket GRAPHIT, Elsevier-BIOSOFT, benutzt.

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.

- Zur Charakterisierung der enzymatischen Aktivität von endothelialer Lipase und der
- 15 Wirkung von Inhibitoren wird das Phospholipase-spezifische Substrat 1,2-bis-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-*sn*-glycero-3-phosphocholine, (Hersteller Molecular Probes) verwendet. Durch Hydrolyse der A1 Esterbindung dieses Phospholipids durch das Enzym wird der Fluoreszenzfarbstoff Bodipy freigesetzt, der nach Trennung durch Dünnschichtchromatographie auf einer
- 20 HPTLC-Platte (Kieselgel 60, Merck) oder direkt im Reaktionsgefäß durch Messen der Fluoreszenz nachgewiesen werden kann. Zur Herstellung der Substratlösung werden 100 µg 1,2-bis-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-*sn*-glycero-3-phospho-choline (Hersteller Molecular Probes), 2,4 mg Tripalmitin (Sigma) und 7,9 mg DOP – Cholin (1,2-Dioleoyl-*sn*-glycero-3-
- 25 phosphocholin) in 393 µl Chloroform aufgenommen und im Anschluss 157 µl in ein frisches Reaktionsgefäß überführt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Lipidgemisch in 4 ml 200 mM TRIS-HCl, 150 mM Natriumchlorid, pH = 7,4 durch zweimaliges Sonifizieren gelöst. Die anschließende Enzymreaktion erfolgt für 60
- 30 Minuten bei 37°C. Hierzu werden 45 µl der Substratlösung mit 1 µl Inhibitor entsprechender Konzentration (gelöst in DMSO, zur Kontrolle wird reine DMSO-Lösung verwendet) und 5 µl Enzymlösung (konditioniertes Medium) inkubiert. Im

Anschluß werden 3 µl des Testansatzes auf eine HPTLC-Platte (Kieselgel 60, Merck) aufgetragen und der freigesetzte Fluoreszenzfarbstoff zum Nachweis mit einem Fließmittel (Diäthylether : Petroleumbenzin : Essigsäure [78:22:1]) getrennt. Nach dem Abdampfen des Fließmittels wird die Platte in einen Fluoreszenz-Scanner eingelesen.

- 5 Als Maß für die Enzymaktivität ist eine gesteigerte Freisetzung des Fluoreszenzfarbstoffes in der ungehemmten Reaktion zu beobachten.

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

- 10 Enzymaktivität beobachtet wird, wird als IC₅₀ bezeichnet.

In diesen Tests zeigten die Verbindungen der Beispiele folgende von IC₅₀ –Werte:

Beispiel	IC ₅₀ [µM] HSL	IC ₅₀ [µM] EL
1	0,5	
4	0,07	
5	0,3	
14	0,607	
23	0,45	
24	0,175	
25	0,215	
26	0,198	
30	0,585	
31	0,136	
33	0,112	
35	0,78	
37	0,576	
41	0,062	

42	0,159	
43	0,763	
48	0,662	
50	0,367	
51	0,237	
53	0,826	
54		0,74
55		0,58
56		0,04
61	0,03	
62	0,16	
63	0,965	
64	0,03	
66	0,15	
68		1,24

Verfahren zur Herstellung

5

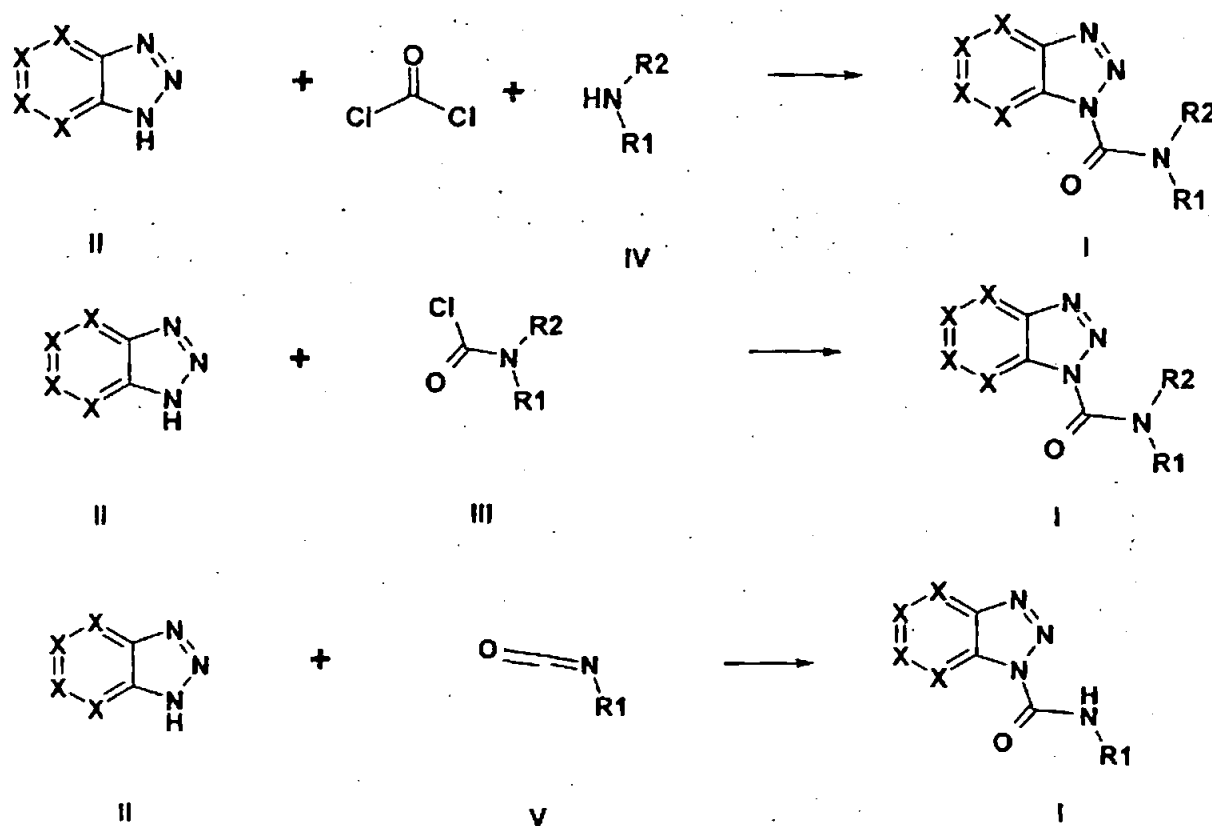
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach an und für sich bekannten Methoden z.B. durch Acylierung von substituierten, bzw. unsubstituierte Triazolopyridinen II mit Carbamoylchloriden III (Methode A), oder in zwei Stufen durch Umsetzung von Triazolopyridinen II mit

10

Phosgen oder Äquivalenten wie Chlorcarbonsäuretrichlormethylester, Carbonsäureditrichlormethylester oder Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und weiterer Umsetzung des erhaltenen Triazolopyridin-carbonsäurederivats mit Aminen IV (Methode B). Für Verbindungen bei denen R1 Wasserstoff ist, können die

15

Triazolopyridine II auch mit den entsprechenden Isocyanaten V $R1-N=C=O$ umgesetzt werden.



- 5 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
- 10 beispielsweise Methylenchlorid, THF, DMF, Toluol, Essigester, n-Heptan, Dioxan, Diethylether oder Pyridin zum Einsatz. Wenn unter wasserfreien Bedingungen gearbeitet wird, haben sich auch starke Basen wie Lithiumhydrid, Natriumhydrid oder Kalium-tert.-butylat in aprotischen Lösungsmitteln wie THF oder DMF bewährt. Die als Ausgangsverbindungen II eingesetzten Triazolopyridin-derivate sind
- 15 kommerziell erhältlich oder lassen sich nach Literatur bekannten Verfahren herstellen

(z.B. I. Torrini, G. P. Zecchini, F. Agrosi und M. P. Paradisi, J. Het. Chem. (1986) 23, 1459-1463; W. v. Bebenburg, G. Steinmetz, K. Thiele, Chem. Zeit. (1979) 103, 387-399).

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

Beispiele

10

Allgemeine Arbeitsvorschrift Methode A

Zu einer Lösung von Phosgen (20% in Toluol, 550 μ L) wird eine Lösung eines sekundären Amins (0,5 mmol) in THF (3 mL) und Pyridin (0,5 mL) bei 25°C zugetropft, und 1 Stunde bei 25°C gerührt. Anschließend wird der Reaktionsansatz im Vakuum zur Trockne eingengt, der Rückstand in THF (5 mL) aufgenommen und zu einer

15 Lösung von 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin (60 mg, 0,5 mmol) in Pyridin (5mL) gegeben. Der Ansatz wird 16 h bei 25°C gerührt und anschließend im Vakuum zur Trockne eingengt.

- 20 Das Produkt wird als Gemisch der Regioisomeren erhalten, die durch bekannte Methoden, insbesondere chromatographische Methoden getrennt werden können.

4-Methyl-piperidin-1-carbonyl chlorid

- 9 g (90.75 mmol) 4-Methyl-piperidin und 13.9 ml (100 mmol) Triethylamin wurden bei –
- 25 30°C zu 54.9 ml (100 mmol) Phosgen in Toluol (20 proz.) und 100 ml THF zugegeben, 2.5 h gerührt und dann das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt und der Rückstand mit Methylenchlorid versetzt, abfiltriert und das Filtrat eingengt. Das Rohprodukt (12.7 g) wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

30

Beispiel 5 (Methode A):

(6-Chlor-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-yl)-(4-methyl-piperidin-1-yl)- methanon

5 6-Chlor-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin (200 mg, 1.29 mmol) und 4-Methyl-piperidin-1-carbonyl chlorid (418 mg, 2.56 mmol) wurden in 10 ml Pyridin gelöst. Dann wurde Triethylamin (180 µl, 3.88 mmol) zugegeben und 4 h bei Raumtemperatur gerührt und über Nacht stehen lassen. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die Wasserphase nochmals extrahiert und die vereinigten organischen
10 Phasen mit Wasser gewaschen und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute: 106 mg (29%) (6-Chlor-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-yl)-(4-methyl-piperidin-1-yl)- methanon , M+H+: 280.2.

15

Beispiel 3 und 66:

(5-Chlor-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-yl)-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)- methanon und
(5-Chlor-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)- methanon
20 5-Chlor-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin (500 mg, 3.23 mmol) und 3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-carbonyl chlorid (950 mg, 4.85 mmol) wurden in 25 ml Pyridin gelöst. Dann wurde Triethylamin (675 µl, 4.85 mmol) zugegeben und 9 h bei Raumtemperatur gerührt und über Nacht stehen lassen. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt. Die organische Phase
25 wurde abgetrennt, die Wasserphase nochmals extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute: 183 mg (5-Chlor-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-yl)-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methanon, M+H+: 314.03 und
30 23 mg (5-Chlor-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methanon, M+H+: 314.03.

Beispiel 1 und 61:

(5-Chlor-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-yl)-(4-methyl-piperidin-1-yl)-methanon und (5-Chlor-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-(4-methyl-piperidin-1-yl)-methanon

5

5-Chlor-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin (100 mg, 0.65 mmol) wurden in 10 ml THF gelöst. Dann wurden Triethylamin (135 µl, 0.97 mmol) und 4-Methyl-piperidin-1-carbonyl chlorid (146 mg, 0.9 mmol) zugegeben und 4 h bei Raumtemperatur gerührt und über Nacht stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der

10 Rückstand mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die Wasserphase nochmals extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde

über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute:

25 mg (14%)(5-Chlor-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-(4-methyl-piperidin-1-yl)-

15 methanon, M+H+: 280.04 und

41 mg (23%)(5-Chlor-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-yl)-(4-methyl-piperidin-1-yl)-methanon M+H+: 280.04.

Beispiel 57 und 59:

20 (4-Methyl-piperidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-1-yl-methanon und

(4-Methyl-piperidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-3-yl-methanon

3H-[1,2,3]Triazolo[4,5-c]pyridin (50 mg, 0.41 mmol) wurden in 10 ml Pyridin gelöst.

Dann wurden Triethylamin (135 µl, 0.97 mmol) und 4-Methyl-piperidin-1-carbonyl

25 chlorid (101 mg, 0.62 mmol) zugegeben und 5 h bei 120°C gerührt und über Nacht stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand mit

Wasser und Essigsäureethylester versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt,

die Wasserphase nochmals extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit

Wasser gewaschen und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über präparative HPLC

30 (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute:

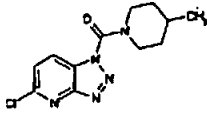
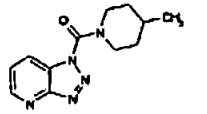
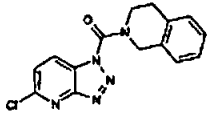
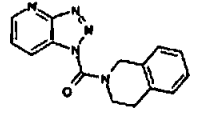
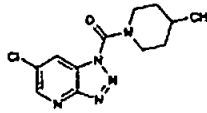
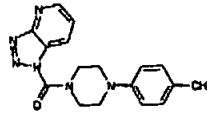
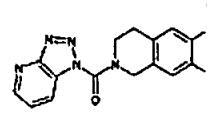
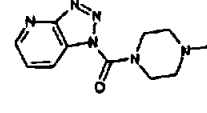
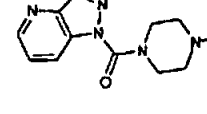
13 mg (13%) (4-Methyl-piperidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-1-yl-methanon,

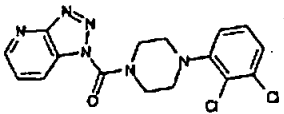
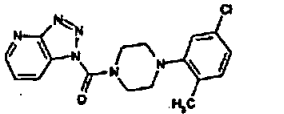
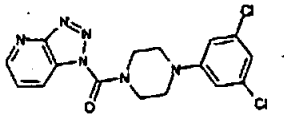
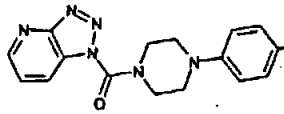
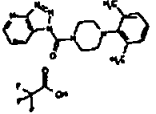
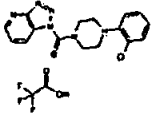
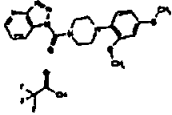
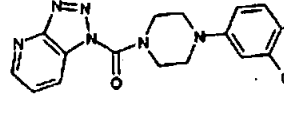
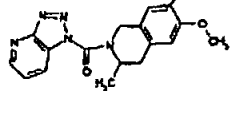
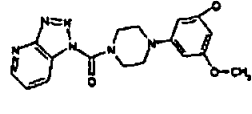
M+H+: 246.15 und

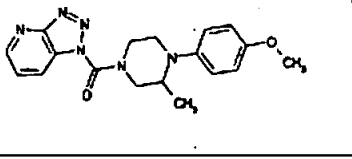
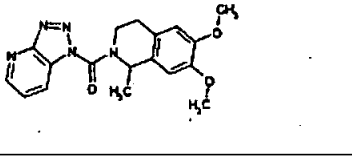
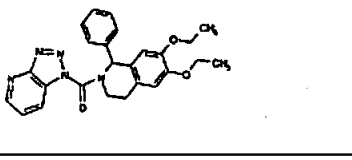
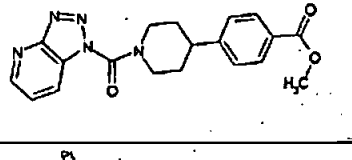
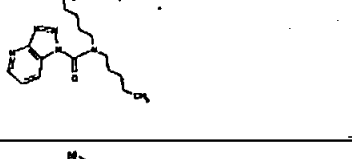
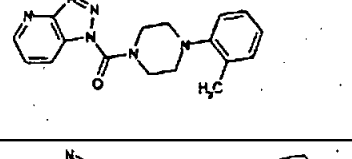
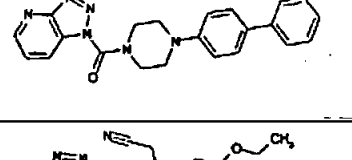
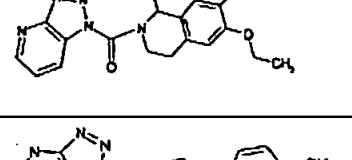
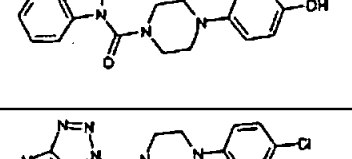
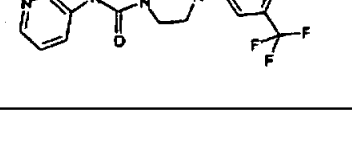
34 mg (33%) (4-Methyl-piperidin-1-yl)-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-3-yl-methanon
M+H+: 246.15.

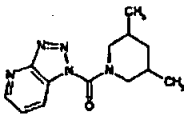
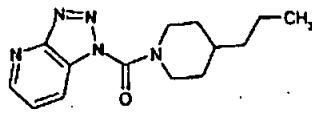
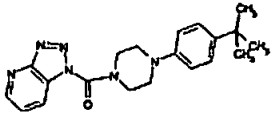
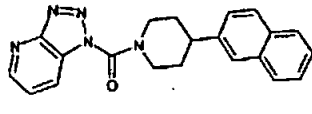
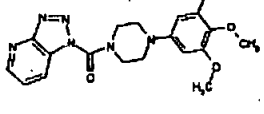
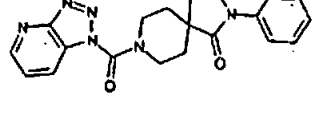
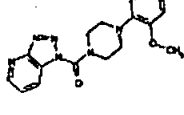
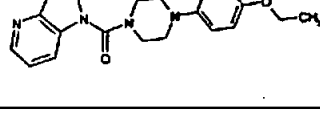
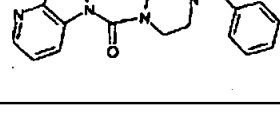
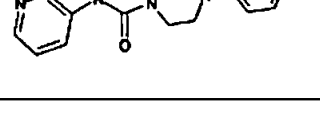
Analog wurden die folgenden Beispiele hergestellt:

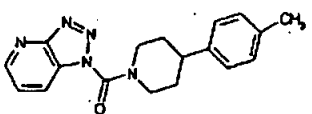
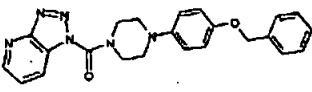
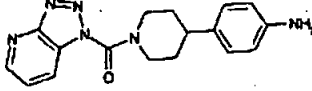
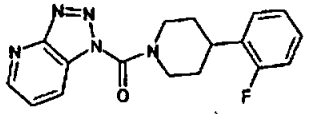
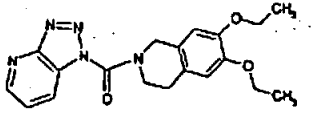
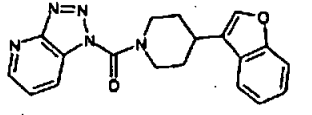
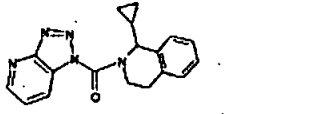
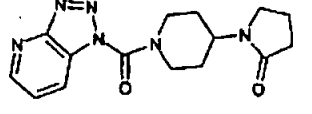
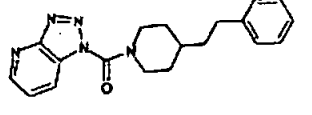
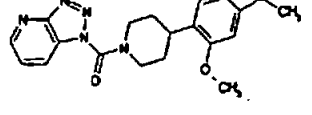
- 5 (Die Identität der Verbindungen wurde durch Massenspektrometrie geprüft)

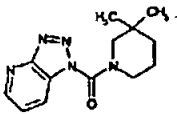
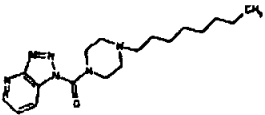
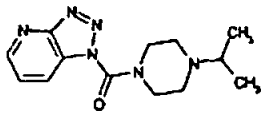
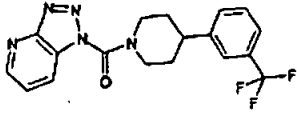
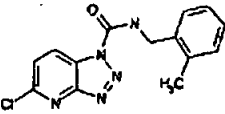
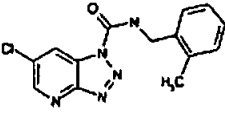
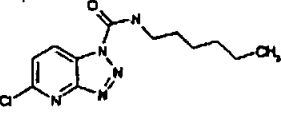
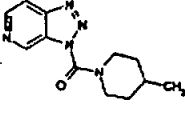
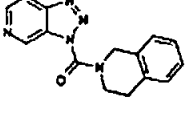
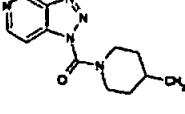
Beispiel	Struktur
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

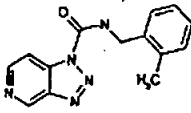
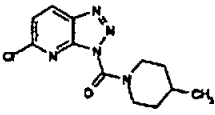
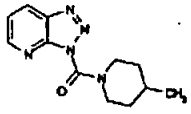
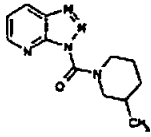
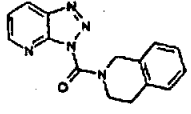
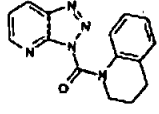
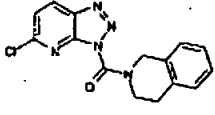
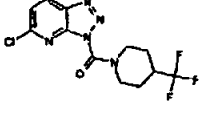
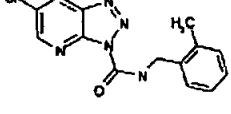
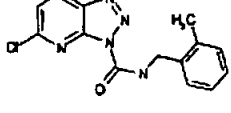
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

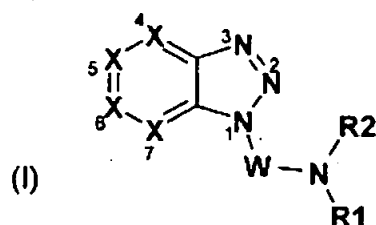
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel I



wobei bedeuten:

X gleich oder verschieden =C(R)- oder =N-, wobei mindestens ein und höchstens zwei X für =N- steht;

W -(C=O)-, -(S=O)-, -(SO₂)-;

R gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Haloalkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, Phenoxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, Cyano, Nitro, COOR₃, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Pentafluorsulfonyl, Aryl, Heteroaryl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, O-CO-NR₃R_{3a}, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₃R_{3a} oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

R₁ (C₅-C₁₆)-Alkyl, (C₅-C₁₂)-Cycloalkyl, Y-Aryl, Y-Heteroaryl, Y-(C₅-C₁₂)-Cycloalkyl, Bicyclus, wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl,

Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl ein oder mehrfach substituiert sein kann;

- 5 Y (C₁-C₃)-Alkylen, welches durch Halogen, (C₁-C₂)-Alkyl oder Hydroxy ein- oder mehrfach substituiert sein kann;
- R2 Wasserstoff, (C₄-C₁₂)-Alkyl; oder
- 10 R1 und R2 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₄-, -CR₄R₅-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-,
- 15 ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;
- R3, R3a gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;
- 20 R4, R5 gleich oder verschieden (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Halogen, (C₁-C₃)-Haloalkyl, (C₁-C₃)-Haloalkyloxy, COOR₃, Nitro, Cyano, Aryl, Heterocyclus, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₁-C₃)-Alkylen-Aryl, (C₁-C₃)-Alkylen-Heterocyclus, (C₁-C₃)-Alkylen-Cycloalkyl, wobei Aryl, Heterocyclus oder Cycloalkyl ein oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, O-(C₁-C₃)-Alkylen-Aryl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,
- 25 Hydroxy, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, NR₃R_{3a} substituiert sein kann;
- 30 die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze,

mit der Maßgabe, dass die Verbindung mit den Bedeutungen X in 4, 5 und 6-Position =C(-R)-, in 7-Position =N-, W ist -(C=O)-, R ist H und R1 und R2 bilden ein Morpholin ausgenommen ist; und

mit der Maßgabe, dass die Verbindungen mit den Bedeutungen X in 4 und 6-Position =C(-R)-, in 5 und 7-Position =N-, W ist -(C=O)-, R ist Aryl, Heteroaryl oder Phenoxy ausgenommen sind.

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

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-, wobei ein X für =N- steht;

W -(C=O)-;

bedeuten.

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

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-, wobei ein X für =N- steht;

W -(C=O)-;

R gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, Phenoxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, Cyano, Nitro, COOR₃, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Pentafluorsulfonyl, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, O-CO-NR₃R_{3a}, O-CO-

(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₃R₃a oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

5 R1 (C₆-C₁₂)-Alkyl, (C₅-C₁₂)-Cycloalkyl, Y-Phenyl, Y-Heteroaryl, Bicyclus, wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, 10 Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl ein oder mehrfach substituiert sein kann;

Y -CH₂-, welches durch Fluor, Methyl oder Hydroxy einfach substituiert sein 15 kann;

R2 Wasserstoff, (C₅-C₁₀)-Alkyl; oder

20 R1 und R2 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₄-, -CR₄R₅-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO₂-, ersetzt 25 sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;

R3, R3a gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

30 R4, R5 gleich oder verschieden (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Halogen, (C₁-C₃)-Haloalkyl, (C₁-C₃)-Haloalkyloxy, COOR₃, Nitro, Cyano, Aryl,

Heterocyclus, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₃)-Alkylen-Aryl, (C₁-C₃)-Alkylen-Heteroaryl, wobei Aryl, Heterocyclus oder Cycloalkyl ein oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, O-(C₁-C₃)-Alkylen-Aryl, Trifluomethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, NR₃R₃a substituiert sein kann;

bedeuten,

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche

Salze.

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

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-, wobei ein X für =N- steht;

W -(C=O)-;

R gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluomethyl, Hydroxy, Amino, Cyano, COOR₃, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Pentafluorsulfanyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, O-CO-NR₃R₃a, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

R₁ (C₆-C₁₂)-Alkyl, Y-Phenyl, Y-Heteroaryl, Bicyclus, wobei Aryl, Heteroaryl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Trifluomethyl,

Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl ein oder mehrfach substituiert sein kann;

Y -CH₂-

R2 Wasserstoff, (C₅-C₁₀)-Alkyl; oder

R1 und R2 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10-gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₄-, -CR₄R₅-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, nicht benachbart sein dürfen;

R3, R3a gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

R4, R5 gleich oder verschieden (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Halogen, (C₁-C₃)-Haloalkyl, (C₁-C₃)-Haloalkyloxy, COOR₃, Nitro, Cyano, Aryl, Heteroaryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₃)-Alkylen-Aryl, (C₁-C₃)-Alkylen-Heteroaryl, wobei Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl ein oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, O-(C₁-C₃)-Alkylen-Aryl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₂)-Alkylaminocarbonyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, Amino substituiert sein kann;

bedeuten,

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass
- X gleich oder verschieden $=C(-R)-$ oder $=N-$, wobei ein X für $=N-$ steht;
- 5 W $-(C=O)-$;
- R gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano, $COOR_3$, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C_1-C_6) -Alkyloxy;
- 10 R1 (C_6-C_{12}) -Alkyl, Y-Phenyl, wobei Phenyl durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C_1-C_6) -Alkyloxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl ein bis dreifach substituiert sein kann;
- 15 Y $-CH_2-$;
- 20 R2 Wasserstoff, (C_5-C_{10}) -Alkyl; oder
- R1 und R2 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe $-CHR_4-$, $-CR_4R_5-$, $=(C-R_4)-$, $-NR_5-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe $-O-$, $-S-$, nicht benachbart sein dürfen;
- 25 R3, R3a gleich oder verschieden Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl;
- 30

R4, R5 gleich oder verschieden (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Halogen, Trifluomethyl, Trifluormethoxy, COOR₃, Cyano, Aryl, Cyclopropyl, (C₁-C₃)-Alkylen-Phenyl, wobei Aryl ein oder mehrfach durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, O-(C₁-C₃)-Alkylen-Phenyl, Trifluomethyl, Trifluormethoxy, Hydroxy, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, Amino substituiert sein kann;

bedeuten,

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

für ein monocyclisches gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem steht, das in 4 Position ein Atom oder Atomglied aus der Reihe -CHR₄-, -CR₄R₅-, -NR₅-, -(C=O) enthält oder für ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem, dessen einzelne Glieder des Ringsystems durch ein oder zwei Atomgruppen aus der Reihe -CHR₄-, -(C=R₄)-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -(C=O)- ersetzt sein können.

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

R₁ und R₂ zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch eine Atomgruppe aus der Reihe -CHR₄-, -NR₅ ersetzt sein können.

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

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-, wobei ein X für =N- steht;

R gleich oder verschieden Wasserstoff, Cl;

NR1R2 für Piperidin steht, das in 4 Position das Atomglied -CHR4- enthält; oder für Piperazin steht, das in 4-Position das Atomglied -NR5 enthält;

R4, R5 (C₁-C₈)-Alkyl, Phenyl, -(C₁-C₂)-Alkylen-Phenyl, Naphtyl, Pyrrolidin-2-on, Benzofuranyl, wobei Phenyl ein-, zwei- oder dreifach durch Methyl, Ethyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br, OH, CF₃, NH₂, CO-OCH₃, CO-CH₃, Phenyl, -O-Benzyl substituiert sein kann;

bedeuten.

9. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass

NR1R2 für Piperidin steht, das in 4 Position das Atomglied -CHR4- enthält oder für Piperazin steht, das in 4-Position das Atomglied -NR5 enthält;

R4, R5 Methyl oder Phenyl, welches durch Methyl, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br, OH, CF₃, NH₂, CO-OCH₃, CO-CH₃, Phenyl, -O-Benzyl ein oder zweifach substituiert sein kann; bedeutet.

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

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-, wobei ein X für =N- steht;

R gleich oder verschieden Wasserstoff, Cl; bedeutet;

5 NR1R2 für Tetrahydrochinolin oder Tetrahydroisochinolin steht, welches durch Methoxy ein oder zweifach substituiert sein kann.

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

R2 Wasserstoff bedeutet.

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

20 R1 (C₆-C₁₂)-Alkyl, Y-Phenyl, wobei Phenyl durch Halogen, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl ein bis dreifach substituiert sein kann;

Y -CH₂-;

25 R2 Wasserstoff;

bedeuten.

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

X gleich oder verschieden $=C(-R)-$ oder $=N-$, wobei ein X für $=N-$ steht;

R gleich oder verschieden Wasserstoff, Cl;

R1 Hexyl, Y-Phenyl, wobei Phenyl durch Methyl, bevorzugt in 2-Position, substituiert sein kann;

Y $-CH_2-$;

R2 Wasserstoff;

bedeuten.

14. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass

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

15. Verbindung der Formel I, gemäß Ansprüchen 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass

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

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

5 17. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen.

10 18. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.

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

20 20. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien und deren Folgen.

25 21. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sind.

30 22. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Zuständen, die mit erniedrigtem HDL-Spiegel verbunden sind.

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

5

24. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 15 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.

10

25. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass diese mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

15

26. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass Triazolopyridin-derivate der Formel II

20

a) mit Carbamoylchloriden der Formel III acyliert werden;
oder

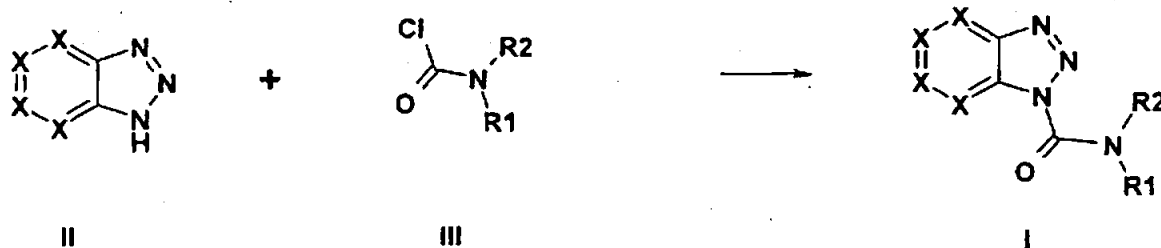
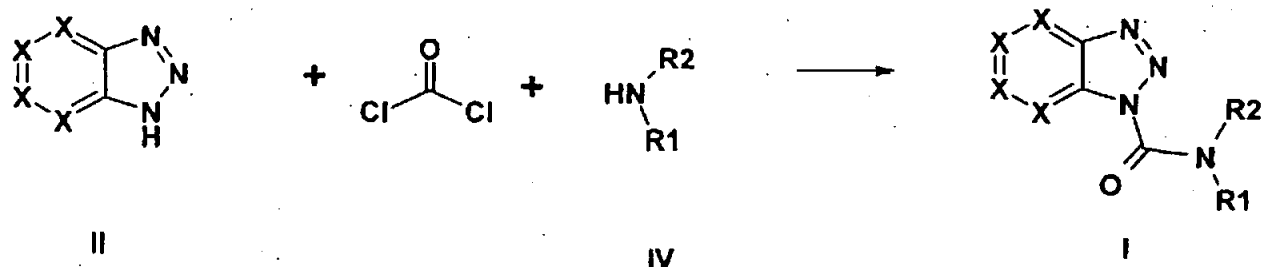
b) in zwei Stufen zunächst mit Phosgen oder Äquivalenten wie

25

Chlorcarbonsäuretrichlormethylester, Carbonsäuretrichlormethylester oder Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und einem zweiten Schritt mit Aminen der Formel IV umgesetzt werden,

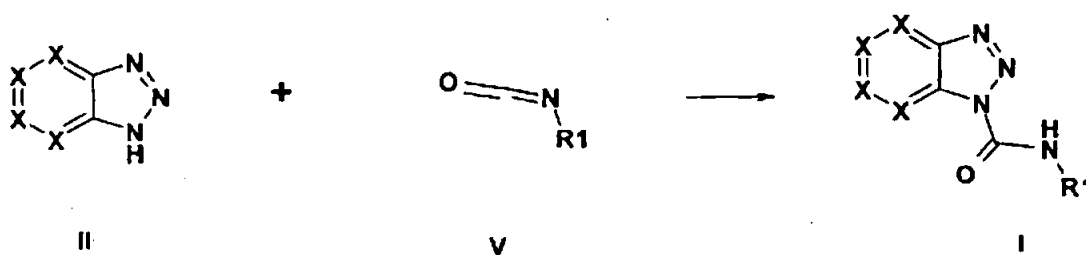
worin die Substituenten die oben genannten Bedeutungen haben, und gegebenenfalls die Regioisomere durch bekannte Methoden getrennt werden.

30



- 5 27. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R2 Wasserstoff gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 und 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass Triazolopyridin-derivate der Formel II mit Isocyanaten der Formel V: O=C=N-R1 umgesetzt werden, und gegebenenfalls die Regioisomere durch bekannte Methoden getrennt werden.

10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/009856

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 C07D487/04 A61K31/437 A61K31/519 A61P3/00
A61P9/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/073199 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]; ZOLLER GERHARD [DE]; PETRY STEFAN [DE]; MUEL) 11 August 2005 (2005-08-11) cited in the application claims; example 40	1-27
A	WO 2004/035550 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 29 April 2004 (2004-04-29) cited in the application claims	1-27
A	WO 02/055083 A (VERNALIS RES LTD [GB]; GILLESPIE ROGER JOHN [GB]; LERPINIÈRE JOANNE [G]) 18 July 2002 (2002-07-18) cited in the application claims	1, 16
	-/-	

☒ 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
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 December 2006

Date of mailing of the international search report

28/12/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/009856

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SIMONS, MICHAEL J. ET AL: "Development restrainer precursors for photographic elements" XP002411131 retrieved from STN Database accession no. 1980:485059 CAS RN 74385-02-7 abstract & RESEARCH DISCLOSURE , 191, 122-5 (NO. 19126) CODEN: RSDSBB; ISSN: 0374-4353, 1980,	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009856

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
		CA 2554524 A1	11-08-2005
		DE 102004005172 A1	18-08-2005
		EP 1713779 A1	25-10-2006
		US 2005197348 A1	08-09-2005
WO 2004035550 A	29-04-2004	AU 2003275997 A1	04-05-2004
		BR 0315257 A	23-08-2005
		CA 2501734 A1	29-04-2004
		CN 1688555 A	26-10-2005
		DE 10247680 A1	22-04-2004
		EP 1554259 A1	20-07-2005
		HR 20050325 A2	30-06-2005
		JP 2006509734 T	23-03-2006
		KR 20050059254 A	17-06-2005
		MA 27404 A1	01-06-2005
		MX PA05003359 A	22-06-2005
		ZA 200501757 A	07-09-2005
WO 02055083 A	18-07-2002	BR 0206559 A	22-06-2004
		CA 2433453 A1	18-07-2002
		CN 1496262 A	12-05-2004
		CZ 20031955 A3	14-01-2004
		EP 1392312 A1	03-03-2004
		HR 20030533 A2	30-06-2005
		HU 0401047 A2	28-09-2004
		JP 2004517862 T	17-06-2004
		MX PA03006165 A	16-09-2003
		NO 20033146 A	09-09-2003
		NZ 527248 A	28-05-2004
		PL 363101 A1	15-11-2004
		US 2004097526 A1	20-05-2004
		ZA 200305087 A	12-07-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009856

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D471/04 C07D487/04 A61K31/437 A61K31/519 A61P3/00 A61P9/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole) C07D A61K A61P		
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, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2005/073199 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]; ZOLLER GERHARD [DE]; PETRY STEFAN [DE]; MUEL) 11. August 2005 (2005-08-11) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiel 40	1-27
A	WO 2004/035550 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 29. April 2004 (2004-04-29) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-27
A	WO 02/055083 A (VERNALIS RES LTD [GB]; GILLESPIE ROGER JOHN [GB]; LERPINIÈRE JOANNE [G]) 18. Juli 2002 (2002-07-18) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1, 16
-/-		
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Festsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 11. Dezember 2006		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 28/12/2006
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Bevollmächtigter Beauftragter Bosma, Peter

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009856

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SIMONS, MICHAEL J. ET AL: "Development restrainer precursors for photographic elements" XP002411131 gefunden im STN Database accession no. 1980:485059 CAS RN 74385-02-7 Zusammenfassung & RESEARCH DISCLOSURE , 191, 122-5 (NO. 19126) CODEN: RSDSBB; ISSN: 0374-4353, 1980,	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009856

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
		CA 2554524 A1	11-08-2005
		DE 102004005172 A1	18-08-2005
		EP 1713779 A1	25-10-2006
		US 2005197348 A1	08-09-2005
WO 2004035550 A	29-04-2004	AU 2003275997 A1	04-05-2004
		BR 0315257 A	23-08-2005
		CA 2501734 A1	29-04-2004
		CN 1688555 A	26-10-2005
		DE 10247680 A1	22-04-2004
		EP 1554259 A1	20-07-2005
		HR 20050325 A2	30-06-2005
		JP 2006509734 T	23-03-2006
		KR 20050059254 A	17-06-2005
		MA 27404 A1	01-06-2005
		MX PA05003359 A	22-06-2005
		ZA 200501757 A	07-09-2005
WO 02055083 A	18-07-2002	BR 0206559 A	22-06-2004
		CA 2433453 A1	18-07-2002
		CN 1496262 A	12-05-2004
		CZ 20031955 A3	14-01-2004
		EP 1392312 A1	03-03-2004
		HR 20030533 A2	30-06-2005
		HU 0401047 A2	28-09-2004
		JP 2004517862 T	17-06-2004
		MX PA03006165 A	16-09-2003
		NO 20033146 A	09-09-2003
		NZ 527248 A	28-05-2004
		PL 363101 A1	15-11-2004
		US 2004097526 A1	20-05-2004
		ZA 200305087 A	12-07-2004

Derivados de triazolopiridina en calidad de inhibidores de lipasas y fosfolipasas

5

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

Benzotriazoles son ya conocidos en una amplia diversidad de campos tales como, por ejemplo, la fotoquímica (documento US 4.255.510, Kodak) o en
10 calidad de antagonistas de orexina (documento WO 02/090355, SKB). Además, la síntesis para preparar benzotriazoles se describe por Katritzky et al. en J. Org. Chem. 1997, 62, 4155-4158.

En el documento WO 02/055083 se describen derivados de triazolopirimidina
15 en calidad de antagonistas de receptores purinérgicos.

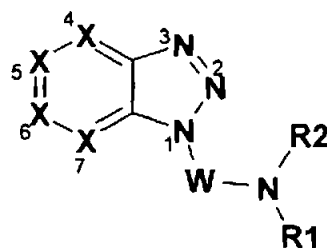
Indazoles en calidad de inhibidores de lipasa sensible a hormonas se describen en el documento WO2005/073199.

También se conocen carbamatos en calidad de inhibidores de lipasa tales como, por ejemplo, Shamkant Patkar et al. en Paul Woolley, Steffen B.
20 Petterson (ed), Lipase (1994) 207-227, documento WO 03/051842 o WO 2004/035550.

Es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos que logren una inhibición de lipasa sensible a hormonas o de lipasa endotelial.

La invención se refiere a derivados de triazolopiridina de la fórmula I

25



(I)

en la que los significados son:

X, de manera idéntica o diferente, =C(-R)- o =N-, en que al menos

- uno y a lo sumo dos X es/son =N-;
- W -(C=O)-, -(S=O)-, -(SO₂)-;
- R de manera idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₃), alquiloxi (C₁-C₃)-alquilen (C₁-C₃),
- 5 hidroxí, fenoxi, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, di-alquil (C₂-C₁₂)-amino, ciano, nitro, COOR₃, mono-alquil (C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil (C₂-C₈)-aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)-mercapto, alquil (C₁-C₆)-sulfinilo, alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo, pentafluorosulfanilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆)-carbonilo, O-CO-NR₃R_{3a}, O-CO-alquilen (C₁-C₆)-CO-O-
- 10 alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilen (C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen (C₁-C₆)-CO-NR₃R_{3a} o alquiloxi (C₁-C₆) no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;
- R1 alquilo (C₅-C₁₆), cicloalquilo (C₅-C₁₂), Y-arilo, Y-heteroarilo, Y-cicloalquilo (C₅-C₁₂), biciclo, en que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o
- 15 biciclo puede estar sustituido, una o más veces, preferiblemente con halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₆), hidroxí, alquil (C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, di-alquil (C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil (C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil (C₂-C₈)-aminocarbonilo, alquiloxi (C₁-C₆)-carbonilo, alquil (C₁-C₆)-carbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo;
- 20 Y alquilen (C₁-C₃), que puede estar sustituido, una o más veces, con halógeno, alquilo (C₁-C₂) o hidroxí;
- 25 R2 hidrógeno, alquilo (C₄-C₁₂); o
- R1 y R2, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillo de 8 a 14 miembros, bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, cuyos
- 30 miembros individuales de los sistemas de anillo pueden estar reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR₄-, -CR₄R₅-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, con la condición de que dos unidades de la serie -O-,

- S-, -SO-, -SO₂- no puedan estar adyacentes;
- R3, R3a, de manera idéntica o diferente, hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), bencilo;
- R4, R5, de manera idéntica o diferente, alquilo (C₁-C₁₂), alquiloxi (C₁-C₆),
 5 halógeno, haloalquilo (C₁-C₃), haloalquiloxi (C₁-C₃), COOR₃, nitro,
 ciano, arilo, heterociclo, cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquilen (C₁-C₃)-
 arilo, alquilen (C₁-C₃)-heterociclo, alquilen (C₁-C₃)-cicloalquilo, en
 que arilo, heterociclo o cicloalquilo puede estar sustituido, una o
 más veces, preferiblemente con halógeno, alquilo (C₁-C₆),
 alquiloxi (C₁-C₆), O-alquilen (C₁-C₃)-arilo, trifluorometilo,
 10 trifluorometoxi, hidroxilo, mono-alquil (C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-
 alquil (C₂-C₈)-aminocarbonilo, CO-alquilo (C₁-C₆), CO-O-alquilo
 (C₁-C₆), NR₃R_{3a};

las formas tautómeras de los compuestos y sus sales fisiológicamente toleradas;

- 15 con la condición de que se excluyan los compuestos de la fórmula I con los
 significados de X en las posiciones 4, 5 y 6 = C(-R)-, en la posición 7 = N-, W
 es -(C=O)-, R es H, R₁ y R₂ forman una morfolina; y
 con la condición de que se excluyan los compuestos de la fórmula I con los
 significados de X en las posiciones 4 y 6 = C(-R)-, en las posiciones 5 y 7 = N-,
 20 W es -(C=O)-, R es arilo, heteroarilo, fenoxi.

El objeto de la invención son también los compuestos de la fórmula I, en donde

- R es, de manera idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo
 (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₃), alquiloxi (C₁-C₃)-alquilen (C₁-C₃),
 25 hidroxilo, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, di-alquil (C₂-C₁₂)-amino,
 ciano, nitro, COOR₃, mono-alquil (C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil
 (C₂-C₈)-aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)-mercapto, alquil (C₁-C₆)-
 sulfinilo, alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo,
 pentafluorosulfanilo, cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆)-carbonilo,
 30 O-CO-NR₃R_{3a}, O-CO-alquilen (C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-
 CO-alquilen (C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen (C₁-C₆)-CO-NR₃R_{3a}
 o alquiloxi (C₁-C₆) no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;

Se da preferencia a compuestos de la fórmula I, en donde

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

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

Se da particular preferencia a compuestos de la fórmula I en los que los
5 significados son

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

W $-(C=O)-$;

10 R, de manera idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), trifluorometilo, alquiloxi (C_1-C_3)-alquilen (C_1-C_3), hidroxilo, fenoxi, amino, alquil (C_1-C_6)-amino, di-alquil (C_2-C_{12})-amino, ciano, nitro, $COOR_3$, mono-alquil (C_1-C_6)-aminocarbonilo, di-alquil (C_2-C_8)-aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, aminosulfonilo, pentafluorosulfanilo, fenilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, O-CO-
15 NR₃R_{3a}, O-CO-alquilen (C_1-C_6)-CO-O-alquilo (C_1-C_6), O-CO-alquilen (C_1-C_6)-CO-OH, O-CO-alquilen (C_1-C_6)-CO-NR₃R_{3a} o alquiloxi (C_1-C_6) no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;

20 R₁ alquilo (C_6-C_{12}), cicloalquilo (C_5-C_{12}), Y-fenilo, Y-heteroarilo, biciclo, en que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo puede estar sustituido una o más veces preferiblemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_6), hidroxilo, alquil (C_1-C_6)-mercapto, amino, alquil (C_1-C_6)-amino, di-alquil (C_2-C_{12})-amino, mono-alquil (C_1-C_6)-aminocarbonilo, di-alquil (C_2-C_8)-aminocarbonilo, alquiloxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, aminosulfonilo;
25

Y $-CH_2-$, que puede estar sustituido una vez con flúor, metilo o hidroxilo;

R₂ hidrógeno, alquilo (C_5-C_{10}); o

30 R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, pueden formar un sistema de anillo de 5 a 6 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros, bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillo pueden estar

reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR₄-, -CR₄R₅-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, con la condición de que dos unidades de la serie -O-, -S-, -SO₂- no puedan estar adyacentes;

- 5 R₃, R_{3a}, de manera idéntica o diferente, hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), bencilo;
 R₄, R₅, de manera idéntica o diferente, alquilo (C₁-C₁₀), alquiloxi (C₁-C₆),
 halógeno, haloalquilo (C₁-C₃), haloalquiloxi (C₁-C₃), COOR₃, nitro,
 ciano, arilo, heterociclo, cicloalquilo (C₃-C₇), alquilen (C₁-C₃)-arilo,
 alquilen (C₁-C₃)-heteroarilo, en que arilo, heterociclo o cicloalquilo
 10 puede estar sustituido, una o más veces, preferiblemente con
 halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₆), O-alquilen (C₁-C₃)-
 arilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, mono-alquil (C₁-C₆)-
 aminocarbonilo, di-alquil (C₂-C₈)-aminocarbonilo, CO-alquilo (C₁-
 C₆), CO-O-alquilo (C₁-C₆), NR₃R_{3a};
 15 las formas tautómeras de los compuestos y sus sales fisiológicamente
 toleradas.

Se da particular preferencia, además, a compuestos de la fórmula I en
 los que los significados son

- X, de manera idéntica o diferente, =C(-R)- o =N-, en que un X es
 20 =N-,
 W -(C=O)-;
 R de manera idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-
 C₆), trifluorometilo, hidroxilo, amino, ciano, COOR₃, mono-alquil
 (C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil (C₂-C₈)-aminocarbonilo, alquil
 (C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo, pentafluorosulfanilo, alquil (C₁-
 25 C₆)-carbonilo, O-CO-NR₃R_{3a}, O-CO-alquilen (C₁-C₆)-CO-O-
 alquilo (C₁-C₆) o alquiloxi (C₁-C₆) no sustituido o mono- o poli-F-
 sustituido;
 R₁ alquilo (C₆-C₁₂), Y-fenilo, Y-heteroarilo, biciclo, en que arilo,
 30 heteroarilo o biciclo puede estar sustituido, una o más veces,
 preferiblemente con halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₆),
 hidroxilo, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, di-alquil (C₂-C₁₂)-amino,
 mono-alquil (C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil (C₂-C₈)-

- aminocarbonilo, alquiloxi (C₁-C₆)-carbonilo, alquil (C₁-C₆)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo;
- Y -CH₂-;
- 5 R2 hidrógeno, alquilo (C₅-C₁₀); o
- R1 y R2, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, pueden formar un sistema de anillo de 5 a 6 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros, bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, cuyos
- 10 miembros individuales de los sistemas de anillo pueden estar reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR₄-, -CR₄R₅-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, con la condición de que dos unidades de la serie -O-, -S- no puedan estar adyacentes;
- 15 R3, R3a, de manera idéntica o diferente, hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), bencilo;
- R4, R5, de manera idéntica o diferente, alquilo (C₁-C₁₀), alquiloxi (C₁-C₆), halógeno, haloalquilo (C₁-C₃), haloalquiloxi (C₁-C₃), COOR₃, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo (C₃-C₇), alquilen (C₁-C₃)-arilo, alquilen (C₁-C₃)-heteroarilo, en que arilo, heteroarilo o cicloalquilo
- 20 puede estar sustituido, una o más veces, preferiblemente con halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₆), O-alquilen (C₁-C₃)-arilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, mono-alquil (C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil (C₂-C₈)-aminocarbonilo, CO-alquilo (C₁-C₆), CO-O-alquilo (C₁-C₆), amino;
- 25 las formas tautómeras de los compuestos y sus sales fisiológicamente toleradas.
- Se da muy particular preferencia a compuestos de la fórmula I en los que los significados son
- X, de manera idéntica o diferente, =C(-R)- o =N-, en que un X es
- 30 =N-;
- W -(C=O)-;
- R, de manera idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxilo, amino, ciano, COOR₃, alquil (C₁-C₆)-

- sulfonilo, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo o alquilo (C_1-C_6) no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;
- 5 R1 alquilo (C_6-C_{12}), Y-fenilo, en que fenilo puede estar sustituido, una a tres veces, preferiblemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, amino, alquilo (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometilo, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, aminosulfonilo;
- Y $-CH_2-$;
- R2 hidrógeno, alquilo (C_5-C_{10}); o
- 10 R1 y R2, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, pueden formar un sistema de anillo de 5 a 6 miembros, monocíclico, saturado, o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros, bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillo pueden estar reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie $-CHR_4-$, $-CR_4R_5-$, $=(C-R_4)-$, $-NR_5-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, con la condición de que dos unidades de la serie $-O-$, $-S-$ no puedan estar adyacentes;
- 15 R3, R3a, de manera idéntica o diferente, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6);
- R4, R5, de manera idéntica o diferente, alquilo (C_1-C_{10}), alquilo (C_1-C_6),
- 20 halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, $COOR_3$, ciano, arilo, ciclopropilo, alquilen (C_1-C_3)-fenilo, en que arilo puede estar sustituido una o más veces, preferiblemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), O-alquilen (C_1-C_3)-fenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, mono-alquil (C_1-C_6)-aminocarbonilo, di-
- 25 alquil (C_2-C_8)-aminocarbonilo, CO-alquilo (C_1-C_6), CO-O-alquilo (C_1-C_6), amino;

las formas tautómeras de los compuestos y sus sales fisiológicamente toleradas.

- 30 Se da muy particular preferencia, también, a compuestos de la fórmula I, en la que

NR1R2 es un sistema de anillo de 5 a 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende en la posición 4 un átomo o miembro atómico de la serie $-CHR_4-$, $-CR_4R_5-$, $-NR_5-$, $-C(=O)$ o es un sistema de

anillo de 9 a 10 miembros, bicíclico saturado o parcialmente insaturado, cuyos miembros individuales del sistema de anillo pueden estar reemplazados por uno o dos grupos atómicos de la serie -CHR₄-, -(C=R₄)-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -(C=O)-.

5 Se da muy particular preferencia, además, a compuestos de la fórmula I en los que

R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un sistema de anillo de 5 a 6 miembros, monocíclico, saturado, o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros, bicíclico saturado o parcialmente insaturado, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillo pueden estar reemplazados por un grupo atómico de la serie -CHR₄-, -NR₅.

10

Particularmente, se da una muy particular preferencia a compuestos de la fórmula I en los que

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

R, de manera idéntica o diferente, es hidrógeno, Cl;

NR₁R₂ es piperidina que comprende el miembro atómico -CHR₄- en la posición 4; o es piperazina que comprende el miembro atómico -NR₅ en la posición 4;

20

R₄, R₅ son alquilo (C₁-C₈), fenilo, -alquilen (C₁-C₂)-fenilo, naftilo, pirrolidin-2-ona, benzofurilo, en que fenilo puede estar sustituido una, dos o tres veces, con metilo, etilo, t-butilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, OH, CF₃, NH₂, CO-OCH₃, CO-CH₃, fenilo, -O-bencilo.

25

Particularmente, se da una muy particular preferencia a compuestos de la fórmula I en los que

NR₁R₂ es piperidina que comprende el miembro atómico -CHR₄- en la posición 4; o es piperazina que comprende el miembro atómico -NR₅ en la posición 4;

30

R₄, R₅ son metilo o fenilo, que puede estar sustituido, una o dos veces, con metilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, OH, CF₃, NH₂, CO-OCH₃, CO-CH₃, fenilo, -O-bencilo.

Una realización preferida adicional particularmente muy particular son

compuestos de la fórmula I en los que los significados son

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

R, de manera idéntica o diferente, hidrógeno, Cl;

- 5 NR1R2 tetrahydroquinolina o tetrahydroisoquinolina que puede estar sustituida, una o dos veces, con metoxi.

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

R2 es hidrógeno.

- 10 Se da muy particular preferencia, también, a compuestos de la fórmula I en la que

R1 es alquilo (C_6-C_{12}), Y-fenilo, en que fenilo puede estar sustituido, una a tres veces, preferiblemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (1)xi (C_1-C_6), hidroxil, amino, alquilo (1)xi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, trifluorometil, trifluorometiloxil, alquil (C_1-C_6)-sulfonil, aminosulfonil;

Y es $-CH_2-$;

R2 es hidrógeno.

- 20 Una realización preferida adicional particularmente muy particular son compuestos de la fórmula I en los que

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

R, de manera idéntica o diferente, es hidrógeno, Cl;

- 25 R1 es hexil, Y-fenil, en que fenil puede estar sustituido con metil, preferiblemente en la posición 2;

Y es $-CH_2-$;

R2 es hidrógeno.

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

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

Compuestos adicionales muy particularmente preferidos de la fórmula I son aquellos en los que

X, opcionalmente en la posición 4 ó 7, es =C(-R)-, con R = hidrógeno o =N-, y en la posición 5 ó 6 es =C(-R)-, con R no hidrógeno.

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

Los radicales alquilo en los sustituyentes R, R1, R2, R3, R3a, R4, R5 pueden ser de cadena lineal o ramificada. Metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, octilo y dodecilo se pueden mencionar a modo de ejemplo. Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor o cloro.

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

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

Los radicales arilo pueden estar sustituidos, una o más veces, con grupos apropiados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCF₃, NO₂, CN, COOH, COOalquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONHalquilo (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, SO₂NHalquilo (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-Nalquil (C₁-C₆)-(CH₂)_n-arilo, SO₂-Nalquil (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, en que n puede ser 0 - 6, en que 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, NHalquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo

(C₁-C₆), CONH₂.

Heterociclo es un sistema de anillo mono- o bicíclico con 5 a 12 miembros del anillo, en que al menos un átomo en el sistema de anillo es un heteroátomo de la serie N, O y S. Esta definición incluye también sistemas de anillo en que el heterociclo está condensado a un núcleo de benceno. Heterociclo (C₅-C₇) es un sistema de anillo monocíclico, heterociclo (C₈-C₁₂) es un sistema de anillo bicíclico.

Heteroarilo es un subgrupo de heterociclo y es un sistema de anillo aromático mono- o bicíclico con 5 a 12 miembros del anillo, en que al menos un átomo en el sistema de anillo es un heteroátomo de la serie N, O y S. Radicales heteroarílicos preferidos son tienilo y piridilo, en particular tienilo.

"Anillos heterocíclicos" o "radicales heterocíclicos" adecuados son azocinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, bencimidazalinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidínilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazínilo, 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, morfolínilo, naftiridínilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidínilo, oxazolilo, oxazolidínilo, pirimidínilo, fenantridínilo, fenantrolínilo, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxatiínilo, fenoxazinilo, ftalazínilo, piperazínilo, piperidínilo, pteridínilo, purínilo, piranilo, pirazínilo, piroazolidínilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazínilo, piridooxazoles, piridoimidazoles, piridotiazoles, piridinilo, piridilo, pirimidínilo, pirrolidínilo, pirrolínilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadazínilo, 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 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.

- Los radicales heterocíclicos o los radicales heteroaromáticos pueden estar sustituidos, una o más veces, con grupos adecuados tales como, por
- 5 ejemplo, F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCF₃, NO₂, CN, COOH, COOalquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONHalquilo(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, SO₂NHalquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-
- 10 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-Nalquil (C₁-C₆)-(CH₂)_n-arilo, SO₂-Nalquil (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,
- 15 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, en que n puede ser 0 -
- 20 6, en que el radical arilo o radical heterociclo 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, NHalquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂.

- Un radical cicloalquilo significa un sistema de anillo que comprende uno
- 25 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 o adamantilo.

- Los radicales cicloalquilo pueden estar sustituidos, una o más veces,
- 30 con grupos apropiados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCF₃, NO₂, CN, COOH, COOalquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONHalquilo (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 (C_1-C_6),

- PO_3H_2 , SO_3H , SO_2-NH_2 , $SO_2NHalquilo$ (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-arilo, SO_2 -
 5 (CH_2)_n-heterociclo, $SO_2-NH(CH_2)_n$ -arilo, $SO_2-NH(CH_2)_n$ -heterociclo, $SO_2-Nalquil$
 (C_1-C_6)-(CH₂)_n-arilo, $SO_2-Nalquil$ (C_1-C_6)-(CH₂)_n-heterociclo, $SO_2-N((CH_2)_n$ -
 arilo)₂, $SO_2-N((CH_2)_n$ -(heterociclo))₂, NH-(CH₂)_n-arilo, NH-(CH₂)_n-heterociclo,
 N(alquil (C_1-C_6))(CH₂)_n-arilo, N(alquil (C_1-C_6))(CH₂)_n-heterociclo,
 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C_1-C_6), N(alquilo (C_1-C_6))₂, NH-CO-alquilo (C_1 -
 10 C_6), NH-COO-alquilo (C_1-C_6), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arilo,
 NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alquilo (C_1-C_6), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-
 heterociclo, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclo, en que n puede ser 0 –
 6, en que el radical arilo o radical heterociclo puede estar sustituido, una a 3
 veces, con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1 -
 15 C_6), NH₂, NHalquilo (C_1-C_6), N(alquilo (C_1-C_6))₂, SO_2-CH_3 , COOH, COO-alquilo
 (C_1-C_6), CONH₂.

- Biciclo es un sistema de anillo bicíclico parcialmente insaturado con 8 a
 14 miembros de anillo que tiene exclusivamente átomos de carbono en calidad
 de miembros del anillo. Ejemplos que se pueden mencionar son el radical
 20 tetrahidronaftilo, alfa- o beta-tetralona, indanilo o indan-1-onilo. Radicales
 bicíclicos preferidos son tetrahidronaftilo e indanilo.

- Los radicales bicíclicos pueden estar sustituidos, una o más veces, con
 grupos apropiados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCF₃, NO₂,
 CN, COOH, COOalquilo (C_1-C_6), CONH₂, CONHalquilo (C_1-C_6) CON[alquilo
 25 (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),

- PO_3H_2 , SO_3H , SO_2-NH_2 , $SO_2NHalquilo$ (C_1-C_6), $SO_2N[alquilo$ (C_1-C_6)]₂, S-
 alquilo (C_1-C_6), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-alquilo (C_1-C_6), SO-
 30 (CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO_2 -alquilo (C_1-C_6), SO_2 -(CH₂)_n-arilo, SO_2 -
 (CH₂)_n-heterociclo, $SO_2-NH(CH_2)_n$ -arilo, $SO_2-NH(CH_2)_n$ -heterociclo, $SO_2-Nalquil$
 (C_1-C_6)-(CH₂)_n-arilo, $SO_2-Nalquil$ (C_1-C_6)-(CH₂)_n-heterociclo, $SO_2-N((CH_2)_n$ -
 arilo)₂, $SO_2-N((CH_2)_n$ -(heterociclo))₂, NH-(CH₂)_n-arilo, NH-(CH₂)_n-heterociclo,

N(alquilo (C_1-C_6))(CH₂)_n-arilo, N(alquilo (C_1-C_6))(CH₂)_n-heterociclo, C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C_1-C_6), N(alquilo (C_1-C_6))₂, NH-CO-alquilo (C_1-C_6), NH-COO-alquilo (C_1-C_6), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alquilo (C_1-C_6), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclo, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclo, en que n puede ser 0 – 6, en que 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 (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH₂, NHalquilo (C_1-C_6), N(alquilo (C_1-C_6))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C_1-C_6), CONH₂.

10 Debido a que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos iniciales o básicos, las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención

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

20 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 etilendiamina.

25 Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, tal como, por ejemplo, el trifluoroacetato, pertenecen igualmente al marco de la invención como compuestos intermedios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para ser empleadas en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones *in vitro*.

30 La expresión "derivado fisiológicamente funcional", utilizada en esta memoria, se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de la invención de la fórmula I, por ejemplo un éster, el cual, tras la administración a un mamífero, tal como, por ejemplo, un ser humano, es capaz

de formar (directa o indirectamente) un compuesto de la fórmula I o un metabolito activo del mismo.

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

Los compuestos de la invención también pueden existir en diferentes formas polimorfas, por ejemplo, como formas polimorfas amorfas y cristalinas.

10 Todas las formas polimorfas de los compuestos de la invención pertenecen al marco de la invención y son un aspecto adicional de la invención.

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

15

Uso

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

20

25

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

30

HDL conduce a un progreso de la aterosclerosis y de sus secuelas, tales como síndrome metabólico y enfermedad cardíaca coronaria. Una inhibición de la EL debería, así, conducir a una prevención de trastornos ateroscleróticos.

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

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

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

- 10 1. Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y trastornos de utilización de la glucosa
2. Trastornos de la sensibilidad a insulina de mio-, adipo- y hepatocitos (resistencia a la insulina) - síndrome metabólico
- 15 3. Diabetes mellitus, especialmente la diabetes de tipo 2, incluyendo la prevención de las secuelas asociadas con la misma.
Son aspectos particulares a este respecto:
 - hiperglucemia,
 - 20 - mejora de la resistencia a la insulina,
 - mejora de la tolerancia a la glucosa,
 - protección de las células β pancreáticas
 - prevención de trastornos macro- y microvasculares
- 25 4. Dislipidemias y sus secuelas tales como, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, trastornos cerebrovasculares, etc., especialmente (pero sin limitarse a éstos) aquellos caracterizados por uno o más de los siguientes factores:
 - altas concentraciones de triglicéridos en el plasma, altas concentraciones de triglicéridos en el plasma posprandiales,
 - 30 - baja concentración de colesterol HDL
 - bajas concentraciones de lipoproteínas apoA

- altas concentraciones de colesterol LDL
 - partículas de colesterol LDL pequeñas densas
 - altas concentraciones de lipoproteína apoB
- 5 5. Diversos otros trastornos que se pueden asociar con el síndrome metabólico, tales como:
- obesidad (exceso de peso), incluyendo obesidad central
 - trombosis, etapas hipercoagulables y protrombóticas (arteriales y venosas)
 - hipertensión arterial
- 10 - insuficiencia cardíaca, tal como, por ejemplo (pero no limitada a estos), después de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca hipertensiva o cardiomiopatía
- 15 6. Otros trastornos o estados en los que están implicadas reacciones inflamatorias o diferenciación celular son, por ejemplo:
- aterosclerosis, tal como, por ejemplo (pero sin limitarse a estas), esclerosis coronaria incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, ictus
 - reestenosis o reoclusión vascular
- 20 - enfermedades inflamatorias del intestino crónicas, por ejemplo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa
- pancreatitis
 - otros trastornos inflamatorios
 - retinopatía
- 25 - tumores de células adiposas
- carcinomas de las células adiposas tales como, por ejemplo, liposarcomas
 - tumores sólidos y neoplasmas tales como, por ejemplo (pero no limitados a éstos), carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, del
- 30 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.
- trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos y linfomas

- angiogénesis
- trastornos neurodegenerativos
- enfermedad de Alzheimer
- esclerosis múltiple
- 5 - enfermedad de Parkinson
- dermatosis eritemato-escamosas, tales como, por ejemplo, psoriasis
- acné vulgar
- otros trastornos de la piel y estados dermatológicos que son modulados por el PPAR
- 10 - eccemas y neurodermatitis
- dermatitis tales como, por ejemplo, dermatitis seborreica o fotodermatitis
- queratitis y queratosis, tales como por ejemplo, queratosis seborreica, queratosis senil, queratosis actínica, queratosis fotoinducida o queratosis folicular
- 15 - queloides y profilaxis queloide
- verrugas, entre ellas condiloma o condiloma acuminata
- infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) tales como, por ejemplo, papilomatosis venéreas, verrugas víricas, tales como, por ejemplo, molusco contagioso, leucoplasia
- 20 - dermatosis papular tal como, 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, queratoderma, nevo epidérmico
- 25 - sabañones
- hipertensión arterial
- síndrome X
- síndrome de ovario poliquístico (SOP)
- asma
- 30 - osteoartritis
- lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
- vasculitis

- síndrome de Wasting (caquexia)
- gota
- síndrome de isquemia/reperfusión
- síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA)

5

Formulaciones

La cantidad de un compuesto de la invención, necesaria para lograr el efecto biológico deseado, depende de un cierto número de factores, por ejemplo del compuesto específico elegido, del uso que se pretende, del modo de administración y del estado clínico del paciente. Generalmente, la dosis diaria está en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar adecuadamente como una infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Soluciones adecuadas para infusión para estos propósitos, pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis 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 arriba mencionados, los compuestos de fórmula I se pueden utilizar como el compuesto propiamente dicho, pero preferiblemente están en forma de una composición farmacéutica con un soporte aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable, en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición, y no ser dañino para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una dosis única, por ejemplo en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del ingrediente activo. Igualmente, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluidos otros compuestos de la invención. Las

composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Composiciones farmacéuticas de la invención son las adecuadas para la administración por vía oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo sublingual) y parenteral (por ejemplo subcutánea, intramuscular, intradermal o intravenosa), aunque el modo de administración más adecuado depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad del estado a tratar y de la naturaleza del compuesto de fórmulas I o II utilizado en cada caso. Las formulaciones revestidas y formulaciones revestidas de liberación lenta también pertenecen al marco de la invención. 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.

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

- 5 Composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración peroral (sublingual) comprenden comprimidos para chupar que contienen un compuesto de fórmula I con un aroma, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábica.
- 10 Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de la fórmula I, que preferiblemente son isotónicas con la sangre del receptor al que van dirigidas. Estas preparaciones preferiblemente se administran por vía intravenosa, aunque la administración también puede ser por inyección
- 15 subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones se pueden producir 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.
- 20 Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal preferiblemente están en forma de supositorios de una sola dosis. Éstos se pueden producir mezclando un compuesto de la fórmula I con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y moldeando la mezcla resultante.
- 25 Composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico en la piel preferiblemente están en forma de una pomada, crema, loción, pasta, pulverizador, aerosol o aceite. Vehículos que se pueden usar son vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El ingrediente activo está presente, generalmente, en una
- 30 concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo de 0,5 a 2%.

También es posible la administración transdérmica. Composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos pueden estar en forma de

parches individuales, los cuales son adecuados para contacto íntimo durante largo tiempo con la epidermis del paciente. Los parches de este tipo contienen adecuadamente el ingrediente activo en una solución acuosa, la cual está tamponada en caso apropiado, disuelta y/o dispersada en un adhesivo o dispersada en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo es de aproximadamente 1 % a 35 %, preferiblemente de aproximadamente 3 % a 15 %. Una posibilidad particular es que el ingrediente activo se libere por electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986).

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

Combinaciones con otros medicamentos

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más ingredientes farmacológicamente activos adicionales. 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

1. medicamentos que disminuyen la glucosa en sangre, antidiabéticos,
2. ingredientes activos para el tratamiento de dislipidemias,
3. medicamentos antiateroscleróticos,
4. agentes antiobesidad,
5. ingredientes activos antiinflamatorios
6. ingredientes activos para el tratamiento de tumores malignos
7. ingredientes activos antitrombóticos,

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

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

Ingredientes activos adicionales, 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 del peso/supresores del apetito que se mencionan en la Rote Liste 2006, capítulo 1; todos los agentes reductores de lípidos que se mencionan en la Rote Liste 2006, capítulo 58. Se pueden combinar con el compuesto de la invención de la fórmula I, en particular para una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación del ingrediente activo se puede producir por administración separada de los ingredientes activos al paciente, o en forma de productos de combinación, en los que en una preparación farmacéutica hay una pluralidad de ingredientes activos. La mayoría de los ingredientes activos mencionados aquí en lo que sigue se describen en el Diccionario USP de USAN and International Drug Names, Farmacopea de EE.UU., Rockville 2001.

Antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina tales como, por ejemplo, Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964 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 aquellos que se han descrito en el documento 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, Pramlintide Acetate (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), e ingredientes hipoglicémicos activos oralmente eficaces.

Los ingredientes activos incluyen preferiblemente sulfonilureas, biguanidinas, meglitinidas, oxadiazolidinadionas, tiazolidindionas, inhibidores de glucosidasa, inhibidores de glucógeno-fosforilasa, antagonistas de glucagón, activadores de glucoquinasa, inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa, moduladores de transportador de glucosa 4 (GLUT4), inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), agonistas de GLP-1, abridores del canal de potasio tales como, por ejemplo, los que se han descrito en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), sensibilizadores de insulina, inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de gluconeogénesis y/o glucogenolisis,

moduladores de la absorción de glucosa, de transporte de glucosa y de la reabsorción de glucosa,

inhibidores de 11 β -HSD1,

inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B),

5 moduladores del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2),

compuestos que alteran el metabolismo de los lípidos tales como ingredientes activos antihiperlipidémicos e ingredientes activos antilipidémicos,

compuestos que reducen la ingesta de alimentos,

10 compuestos que aumentan la termogénesis,

moduladores de PPAR y RXR e

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
15 administra en combinación con un inhibidor de HMGCoA reductasa tal como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina o L-659699.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se
administra en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol tal
20 como, por ejemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbil fosfato; Forbes Medi-Tech, documento WO 2005/042692), MD-0727 (Microbia Inc., documento WO 2005/021497) o con compuestos como se describen en los documentos WO 2002/066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), WO 2005/062824 (Merck & Co.) o WO 2005/061451
25 y WO 2005/061452 (AstraZeneca AB).

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

30 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.

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 según se describe en los documentos WO 00/64888, WO 00/64876, WO 03/020269, WO 2004/075891, WO 2004/076402, WO 2004/075815, WO 2004/076447, WO 2004/076428, WO 2004/076401, WO 2004/076426, WO 2004/076427, WO 2006/018118, WO 2006/018115 y WO 2006/018116 o en J.P. Berger et al., TRENDS in 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, GW-501516, o según se describe en los documentos WO 2005/097762, WO 2005/097786, WO2005/097763, WO 2006/029699.

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

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 2005/085226.

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

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, documento US 6.245.744, US 6.221.897 o WO 00/61568) tales como, por ejemplo, HMR 1741 o los descritos en los documentos DE 10 2005 033099.1 y DE 10 2005 033100.9.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un absorbente polímero de ácidos biliares tal como, por ejemplo, colestiramina o colesevelam.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inductor del receptor de LDL (véase el documento US 6.342.512) tal como, por ejemplo, HMR1171, HMR1586 o los descritos en el documento WO 2005/097738.

- 5 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).

- 10 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, avasimiba.

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, probucol, tocoferol, ácido ascórbico, β -caroteno o selenio.

- 15 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una vitamina tal como, por ejemplo, vitamina B6 o vitamina B12.

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

- 20 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.

- 25 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 según se describe en el documento WO 2005/077907.

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

- 30 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.

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

administra en combinación con un inhibidor de lipasa tal como, por ejemplo, orlistat o cetilistat (ATL-962).

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

- 5 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,
10 metformina.

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.

- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se
15 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.

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

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

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, p. ej. 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.

5 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de glicógeno fosforilasa tal como, por ejemplo, PSN-357 o FR-258900 o los descritos en los documentos WO 2003/084922, WO 2004/007455, WO 2005/073229-31 o WO 2005/067932.

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con activadores de glucoquinasa tal como, por ejemplo, RO-4389620, LY-2121260 (documento WO 2004/063179), PSN-105,
15 PSN-110, GKA-50 o los descritos, por ejemplo, por Prosidion en el documento WO 2004/072031, WO 2004/072066, WO 05/103021 o WO 06/016178, por Roche en el documento WO 00/058293, WO 00/183465, WO 00/183478, WO 00/185706, WO 00/185707, WO 01/044216, GB 02385328, WO 02/008209, WO 02/014312, WO 02/46173, WO 02/48106, DE 10259786, WO 03/095438,
20 US 04067939 o WO 04/052869, por Novo Nordisk en el documento EP 1532980, WO 03/055482, WO 04/002481, WO 05/049019, WO 05/066145 o WO 05/123132, por Merck/Banyu en el documento WO 03/080585, WO 03/097824, WO 04/081001, WO 05/063738 o WO 05/090332, por Eli Lilly en el documento WO 04/063194, o por Astra Zeneca en el documento
25 WO 01/020327, WO 03/000262, WO 03/000267, WO 03/015774, WO 04/045614, WO 04/046139, WO 05/044801, WO 05/054200, WO 05/054233, WO 05/056530, WO 05/080359, WO 05/080360 o WO 05/121110.

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

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

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

- 5 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, por ejemplo, según se describe en el documento WO 2004/101528.

- 10 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) tal como, por ejemplo, vildagliptina (LAF-237), sitagliptina (MK-0431), saxagliptina (BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X o según se describe en el documento WO 2003/074500, WO 2003/106456, WO 2004/50658, WO 2005/058901,
15 WO 2005/012312, 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.

- 20 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11 β -HSD1) tal como, por ejemplo, BVT-2733 o los que se describen, por ejemplo, en el documento WO 2001/90090-94, WO 2003/43999, WO 2004/112782, WO 2003/44000, WO 2003/44009, WO 2004/112779, WO 2004/113310, WO 2004/103980, WO 2004/112784, WO 2003/065983, WO 2003/104207, WO 2003/104208, WO 2004/106294, WO 2004/011410,
25 WO 2004/033427, WO 2004/041264, WO 2004/037251, WO 2004/056744, WO 2004/065351, WO 2004/089367, WO 2004/089380, WO 2004/089470-71, WO 2004/089896, WO 2005/016877 o WO 2005/097759.

- 30 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), según se describe, por ejemplo, en el documento WO 2001/19830-31, WO 2001/17516, WO 2004/506446, WO 2005/012295, 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) tal como, por ejemplo, KGA-2727, T-1095 y SGL-0010 o según se describe, por ejemplo, en el documento
5 WO 2004/007517, WO 2004/52903, WO 2004/52902, WO 2005/121161, WO 2005/085237, JP2004359630 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
10 - siglas en inglés), según se describe, por ejemplo, en el documento WO 01/17981, WO 01/66531, WO 2004/035550, WO 2005/073199 o WO 03/051842.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC) tal
15 como, por ejemplo, los que se describen en el documento WO 1999/46262, WO 2003/72197, WO 2003/072197 o WO 2005/044814.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) tal como, por ejemplo, los que se describen en el
20 documento WO 2004/074288.

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), según se describe, por ejemplo, en el documento
25 US2005222220, WO 2004/046117, WO 2005/085230, WO 2005/111018, WO 2003/078403, WO 2004/022544, WO 2003/106410, WO 2005/058908, US2005038023, WO 2005/009997, US2005026984, WO 2005/000836, WO 2004/106343, EP1460075, WO 2004/014910, WO 2003/076442, WO 2005/087727 o WO 2004/046117.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de proteína quinasa C beta (PKC
30 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 de 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 "quinasa I-kappaB" (inhibidores de IKK = siglas en inglés) según se describe, por ejemplo, en el documento
5 WO 2001/000610, WO 2001/030774, WO 2004/022553, WO/o WO 2005/097129.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del receptor glucocorticoide tal como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2005/090336.

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 and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);

15 antagonistas de NPY tales como, por ejemplo, hidrocloruro 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 humana vía 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 2005/080424;

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 2005/080345,
25 WO 2005/080328, WO 2005/080343, WO 2005/075450, WO 2005/080357, WO 2001/70700, WO 2003/026647-48, WO 2003/02776, WO 2003/040107, WO 2003/007887, WO 2003/027069, US6,509,367, WO 2001/32663, WO 2003/086288, WO 2003/087037, WO 2004/048317, WO 2004/058145, WO 2003/084930, WO 2003/084943, WO 2004/058744, WO 2004/013120,
30 WO 2004/029204, WO 2004/035566, WO 2004/058249, WO 2004/058255, WO 2004/058727, WO 2004/069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO 2004/096209, WO 2004/096763, WO 2004/096794, WO 2005/000809, WO 2004/099157, US20040266845, WO 2004/110453,

- WO 2004/108728, WO 2004/000817, WO 2005/000820, US20050009870, WO 2005/00974, WO 2004/111033-34, WO 2004/11038-39, WO 2005/016286, WO 2005/007111, WO 2005/007628, US20050054679, WO 2005/027837, WO 2005/028456, WO 2005/063761-62, WO 2005/061509 o WO 2005/077897;
- 5 agonistas de MC4 (p. ej. [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida de ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico; documento (WO 01/91752)) o LB53280, LB53279, LB53278 o THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 o los que se describen en el documento WO 2005/060985, WO 2005/009950,
- 10 WO 2004/087159, WO 2004/078717, WO 2004/078716, WO 2004/024720, US20050124652, WO 2005/051391, WO 2004/112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO 2004/005324, WO 2004/037797, WO 2005/042516, WO 2005/040109, WO 2005/030797, US20040224901, WO 2005/01921,
- 15 WO 2005/09184, WO 2005/000339, EP1460069, WO 2005/047253, WO 2005/047251, EP1538159, WO 2004/072076, WO 2004/072077 o WO 2006/024390;
- antagonistas del receptor de orexina (p. ej. hidrocloreto de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A) o los que se describen, por ejemplo, en el documento WO 2001/96302, WO 2001/85693,
- 20 WO 2004/085403 o WO 2005/075458);
- agonistas del receptor H3 de histamina (p. ej. 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
- 25 WO 2000/64884, WO 2005/082893);
- antagonistas de CRF (p. ej. [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585));
- antagonistas de CRF BP (p. ej. urocortina);
- agonistas de urocortina;
- 30 agonistas β 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 tales como se describen en el documento WO 2003/15769, WO 2005/085200, WO 2005/019240, WO 2004/011438,
- 5 WO 2004/012648, WO 2003/015769, WO 2004/072025, WO 2005/070898, WO 2005/070925, WO 2006/018280, WO 2006/018279, WO 2004/039780, WO 2003/033476, WO 2002/006245, WO 2002/002744, WO 2003/004027 o FR2868780);
- agonistas de CCK-A (tales como, por ejemplo, sal del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético-
- 10 ácido trifluoroacético (documento WO 99/15525), SR-146131 (documento WO 0244150) o SSR-125180);
- inhibidores de la reabsorción de serotonina (p. ej. dexfenfluramina);
- compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos (p. ej. documento WO
- 15 00/71549);
- agonistas del receptor 5-HT, p. ej. sal del ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina-oxálico (documento WO 01/09111);
- agonistas del receptor 5-HT_{2C} (tales como, por ejemplo, APD-356, BVT-933 o los que se describen en el documento WO 2000/77010, WO 2007/7001-02,
- 20 WO 2005/019180, WO 2003/064423, WO 2002/42304 o WO 2005/082859);
- antagonistas del receptor de 5-HT₆ según se describe, por ejemplo, en el documento WO 2005/058858;
- agonistas del receptor de bombesina (agonistas de BRS-3);
- antagonistas del receptor de galanina;
- 25 hormona del crecimiento (p. ej. hormona del crecimiento humana o AOD-9604);
- compuestos liberadores de la hormona del crecimiento (6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de butilo terciario (documento WO 01/85695));
- antagonistas del receptor secretagogo de la hormona de crecimiento
- 30 (antagonistas de grelina) tales como, por ejemplo, A-778193 o los que se describen en el documento WO 2005/030734;
- agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884);
- moduladores de proteína desacoplante 2 ó 3;

agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. "Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity". Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881);

- 5 agonistas de DA (bromocriptina o doprexina);
inhibidores de lipasa/amilasa (como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 00/40569);
inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasas (DGATs) según se describe, por ejemplo, en el documento US2004/0224997, WO 2004/094618,
10 WO 2000/58491, WO 2005/044250, WO 2005/072740, JP2005206492 o WO 2005/013907;
inhibidores de sintasa de ácidos grasos (FAS - siglas en inglés) tales como, por ejemplo, C75 o los descritos en el documento WO 2004/005277;
oxintomodulina;

- 15 oleoil-estrona
o agonistas del receptor de la hormona tiroides tales como, por ejemplo: KB-2115 o los que se describen en el documento WO 2005/8279, WO 2001/72692, WO 2001/94293, WO 2003/084915, WO 2004/018421 o WO 2005/092316.

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

- 25 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.

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

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

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 2005/012485.

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 2004/094429.

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 US2005/143448.

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 2005/101979.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con bupropión según se describe en el documento WO 2006/017504.

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 2005/107806 o WO 2004/094429.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de endopeptidasa neutra como los

descritos, por ejemplo, en el documento WO 2002/02513, WO 2002/06492, WO 2002/040008, WO 2002/040022 o WO 2002/047670.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de NPY (neuropéptido Y) como los
5 descritos, por ejemplo, en el documento WO 2002/047670.

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 2003/092694.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se
10 administra en combinación con moduladores del receptor de glucocorticoides tal como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2005/090336.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonistas del receptor de nicotina como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2004/094429.

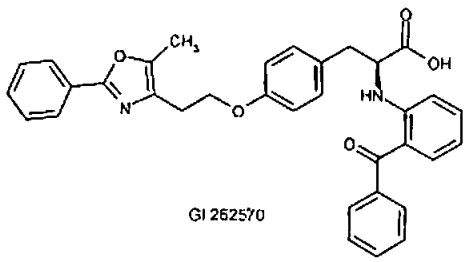
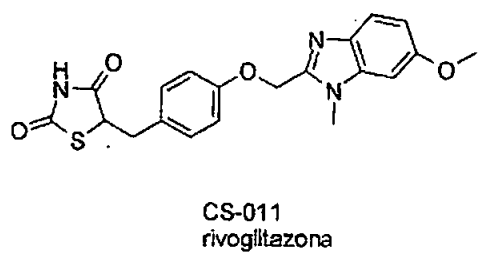
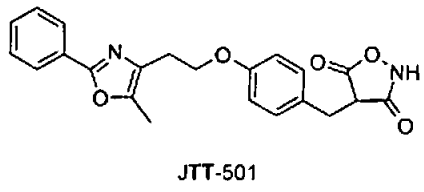
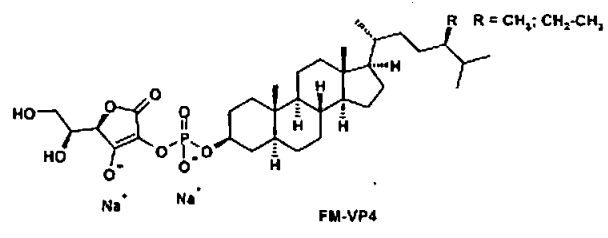
15 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con NRIs (inhibidores de la reabsorción de norepinefrina) como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2002/053140.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se
20 administra en combinación con MOA (E-beta-metoxiacrilato) tal como, por ejemplo, segelina o como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2002/053140.

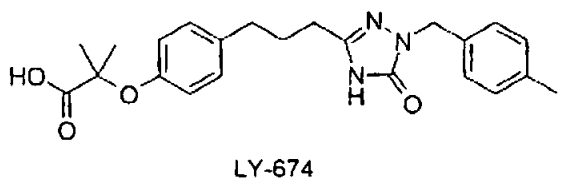
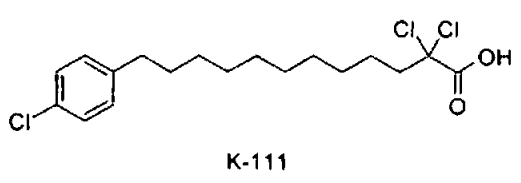
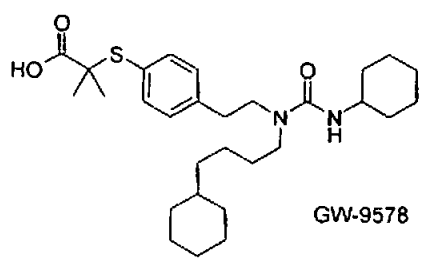
En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se
25 administra en combinación con ingredientes activos antitrombóticos tal como, por ejemplo, clopidrogel.

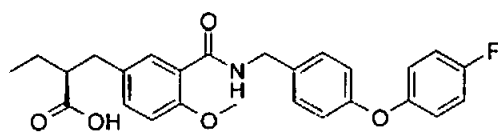
Se observará que se considera que están dentro de la protección conferida por la presente invención cada una de las combinaciones adecuadas de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos antes mencionados, y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente
30 activas.

Algunas de las fórmulas para los códigos de desarrollo arriba mencionados se detallan aquí en lo que sigue.

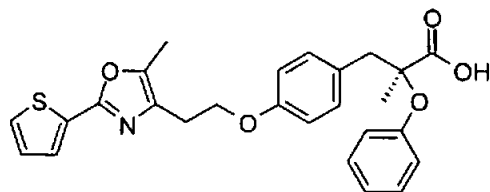


5

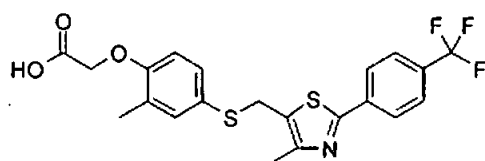




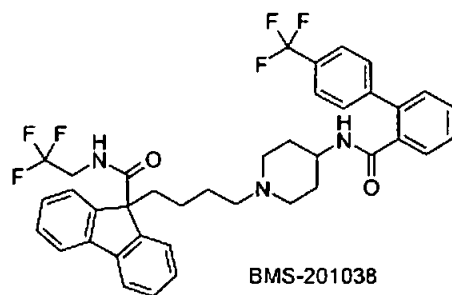
KRP-101



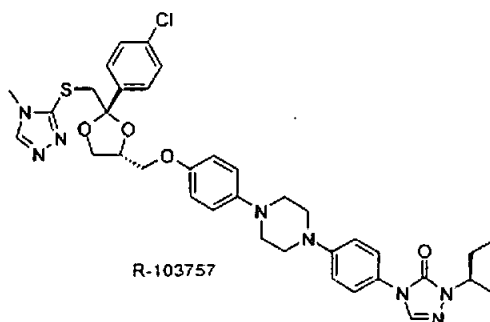
LY-510929



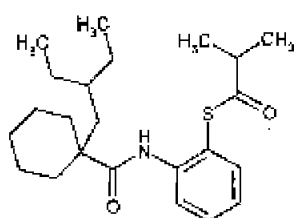
GW-501516



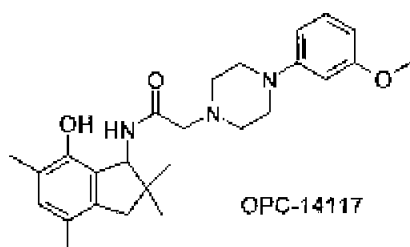
BMS-201038



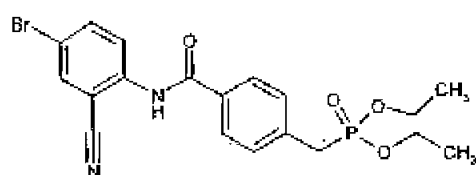
R-103757



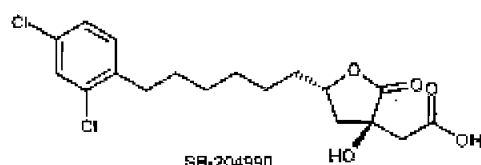
JTT-705



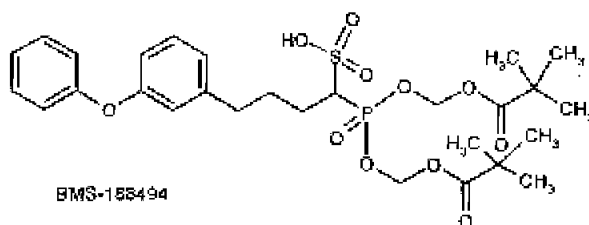
OPC-14117



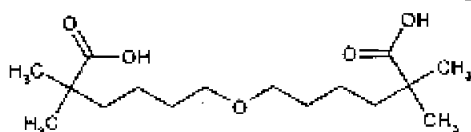
NO-1886



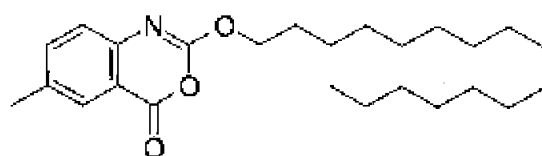
SB-204990



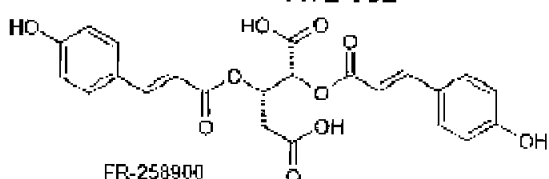
BMS-188494



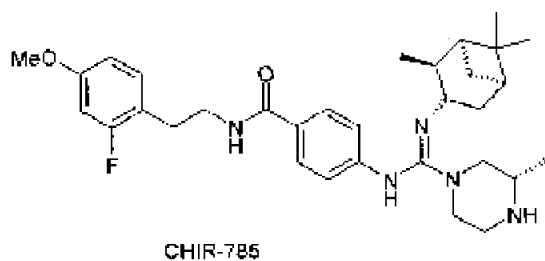
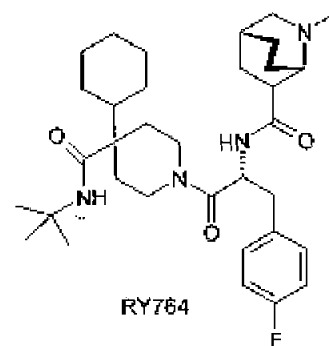
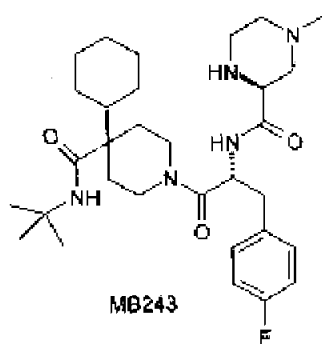
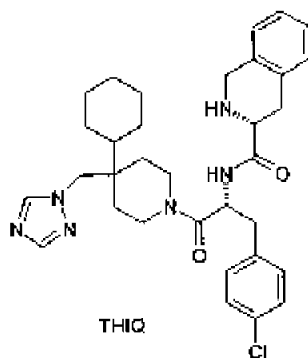
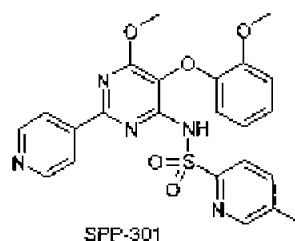
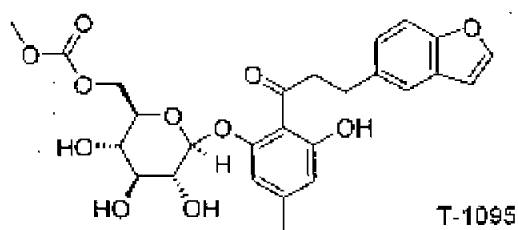
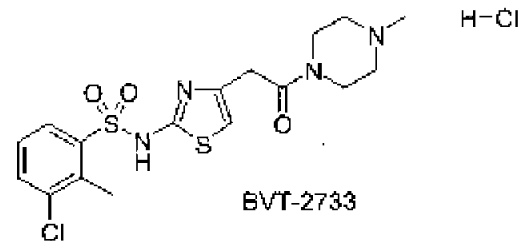
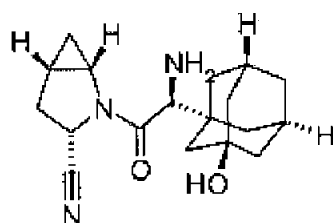
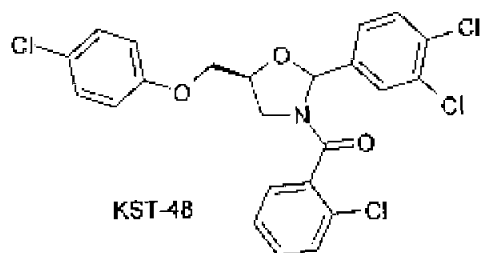
CI-1027



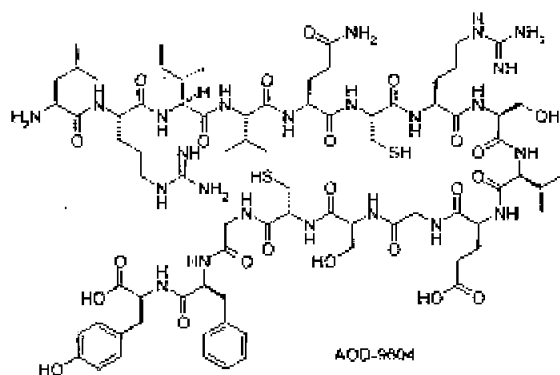
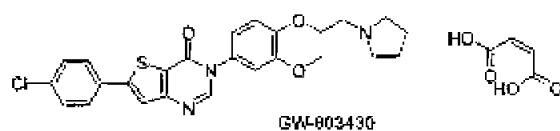
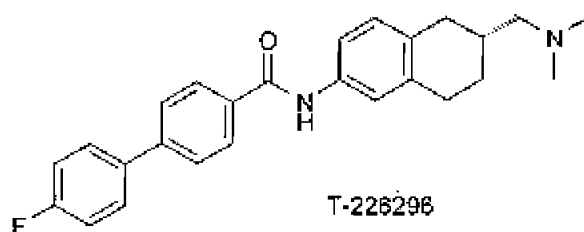
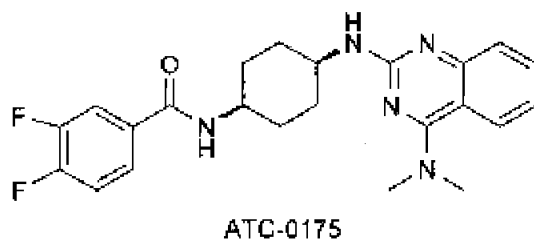
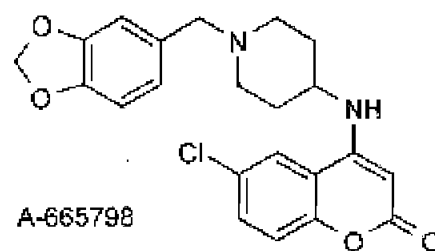
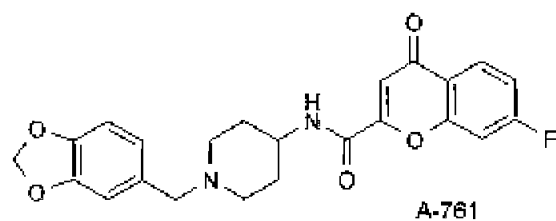
ATL-962



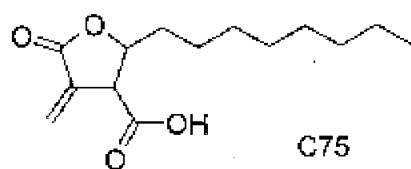
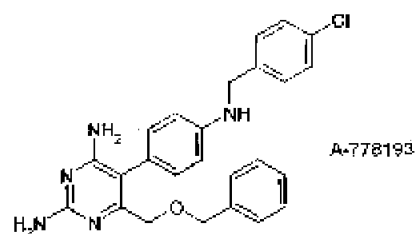
FR-258900

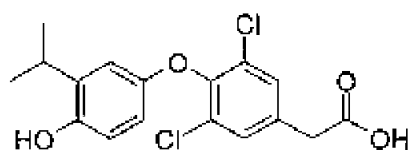
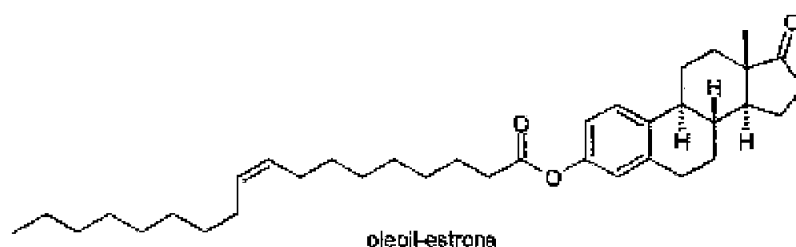


43



5





La actividad de los compuestos de la invención de la fórmula 1 se sometió a ensayo en los siguientes sistemas de ensayos enzimáticos:

Ensayo de inhibición de HSL

Preparación de la HSL parcialmente purificada:

- 10 Se obtienen adipocitos de rata aislados a partir de tejido adiposo del epidídimo a partir de ratas macho no tratadas (Wistar, 220-250 g) mediante tratamiento con collagenasa de acuerdo con métodos publicados (p. ej. S. Nilsson et al., Anal. Biochem. 158, 1986, 399-407; G. Fredrikson et al., J. Biol. Chem. 256, 1981, 6311-6320; H. Tornquist et al., J. Biol. Chem. 251, 1976, 813-819). Los adipocitos de 10 ratas se lavan tres veces mediante flotación con 50 ml de tampón de homogeneización (Tris/HCl 25 mM, pH 7,4, sacarosa 0,25 M, EDTA 1 mM, DTT 1 mM, 10 µg/ml de leupeptina, 10 µg/ml de antipaina, 20 µg/ml de pepstatina) cada vez y, finalmente, se recogen en 10 ml de tampón de homogeneización. Los adipocitos se homogeneizan en un homogeneizador de 20 Teflon-in-glass (Braun-Melsungen) mediante 10 carreras a 1500 rpm y 15 °C. Se centrifuga el homogenato (tubos Sorvall SM24, 5000 rpm, 10 min, 4°C). Se separa el subnadante entre la capa de grasa de la parte superior y el sedimento y se repite la centrifugación. El subnadante resultante se centrifuga de nuevo (tubos Sorvall SM24, 20.000 rpm, 45 min, 4°C). El subnadante se

separa y se añade 1 g de heparina-Sepharose (Pharmacia-Biotech, CL-6B, lavado 5x con Tris/HCl 25 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM). Después de la incubación a 4°C durante 60 min (agitación a intervalos de 15 min), la mezcla se centrifuga (tubos Sorvall SM24, 3000 rpm, 10 min, 4°C). El sobrenadante se
5 ajusta a pH 5,2 añadiendo ácido acético glacial y se incuba a 4°C durante 30 min. Se recogen los precipitados por centrifugación (Sorvall SS34, 12.000 rpm, 10 min, 4 °C) y se suspenden en 2,5 ml de Tris/HCl 20 mM, pH 7,0, EDTA 1 mM, NaCl 65 mM, sacarosa al 13 %, DTT 1 mM, 10 µg/ml de leupeptina/pepstatina/antipaina. Se dializa la suspensión frente a Tris/HCl 25
10 mM, pH 7,4, glicerol al 50 %, DTT 1 mM, 10 µg/ml de leupeptina, pepstatina, antipaina a 4 °C durante una noche y después se carga sobre una columna de hidroxipatito (0,1 g por 1 ml de suspensión, equilibrada con fosfato de potasio 10 mM, pH 7,0, glicerol al 30 %, DTT 1 mM). Se lava la columna con cuatro volúmenes de tampón de equilibrio a un caudal de 20 a 30 ml/h. La HSL se
15 eluye con un volumen de tampón de equilibrio que contiene fosfato de potasio 0,5 M y después se dializa (véase antes) y se concentra de 5 a 10 veces mediante ultrafiltración (filtro Amicon Diaflo PM 10) a 4 °C. La HSL parcialmente purificada se puede almacenar a -70°C durante 4 a 6 semanas.

20 Ensayo de actividad de la HSL:

Para preparar el sustrato, se mezclaron 25-50 µCi de [3H]trioleoilglicerol (en tolueno), 6,8 µmol de trioleoilglicerol no marcado y 0,6 mg de fosfolípidos (fosfatidilcolina/fosfatidilinositol 3:1 p/v), se secaron con N₂ y a continuación se
recogieron en 2 mL de KPi 0,1 M (pH 7,0) mediante tratamiento con
25 ultrasonidos (Branson 250, micropunta, posición 1-2, 2 x 1 minutos con un intervalo de 1 minuto). Después de la adición de 1 ml de KPi y de un nuevo tratamiento con ultrasonidos (4 x 30 s sobre hielo con intervalos de 30 s), se
añade 1 ml de BSA al 20% (en KPi) (concentración final de trioleoilglicerol 1,7 mM). Para la reacción, se pipetea 100 µl de solución de sustrato en 100 µl de
30 solución de HSL (HSL preparada como antes, diluida en KPi 20 mM, pH 7,0, EDTA 1 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,02%, 20 µg/ml de pepstatina, 10 µg/ml de leupeptina) y se incuban a 37°C durante 30 min. La adición de 3,25 ml de

metanol/cloroformo/heptano (10:9:7) y de 1,05 ml de K_2CO_3 0,1 M, ácido bórico 0,1 M (pH 10,5) es seguida por un mezclado a fondo y, finalmente, centrifugación ($800 \times g$, 20 min). Después de la separación de fases, se separa un equivalente de la fase superior (1 ml) y la radiactividad se determina por medición por centelleo líquido.

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

Ensayo de inhibición de la EL:

Se libera EL 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.

El sustrato específico para fosfolipasa 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-3-undecanoil)-sn-glicero-3-fosfocolina, (fabricante Molecular Probes) se utiliza para caracterizar la actividad enzimática de la lipasa endotelial y el efecto de los inhibidores. La hidrólisis del enlace éster A1 de este fosfolípido por parte de la enzima libera el colorante fluorescente Bodipy el cual se puede detectar después de separación mediante cromatografía en capa fina sobre una placa de HPTLC (gel de sílice 60, Merck) o directamente en el recipiente de reacción midiendo la fluorescencia. La solución de sustrato se prepara recogiendo 100 μg de 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-undecanoil)-sn-glicero-3-fosfocolina (fabricante Molecular Probes), 2,4 mg de tripalmitina (Sigma) y 7,9 mg de DOP – colina (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina) en 393 μL de cloroformo y luego transfiriendo 157 μL a un recipiente de reacción reciente. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla de lípidos se disuelve en 4 mL de TRIS-HCl 200 mM, cloruro de sodio 150 mM, pH = 7,4, mediante tratamiento con

- ultrasonidos dos veces. La subsiguiente reacción enzimática tiene lugar a 37°C durante 60 minutos. Para este fin, se incuban 45 µL de la solución de sustrato con 1 µL de inhibidor de concentración apropiada (disueltos en DMSO, se utiliza solución de DMSO pura como control) y con 5 µL de solución enzimática (medio acondicionado). Luego se cargan 3 µl de la mezcla de ensayo sobre una placa de HPTLC (gel de sílice 60, Merck), y el colorante fluorescente liberado se separa para la detección con un eluyente (dietiléter:bencina de petróleo:ácido acético [78:22:1]). Después de la evaporación del 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.

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

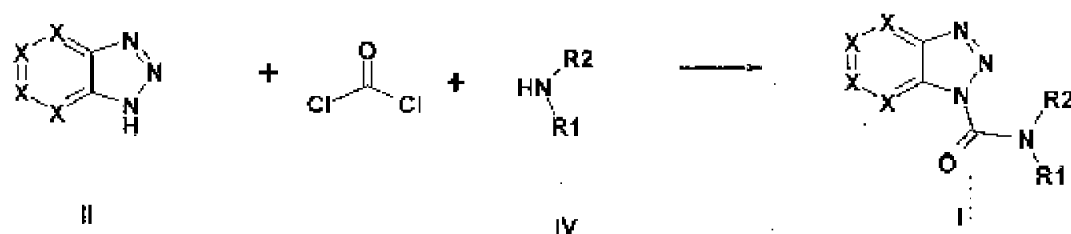
- En estos ensayos, los compuestos de los ejemplos mostraron los siguientes valores CI_{50} :

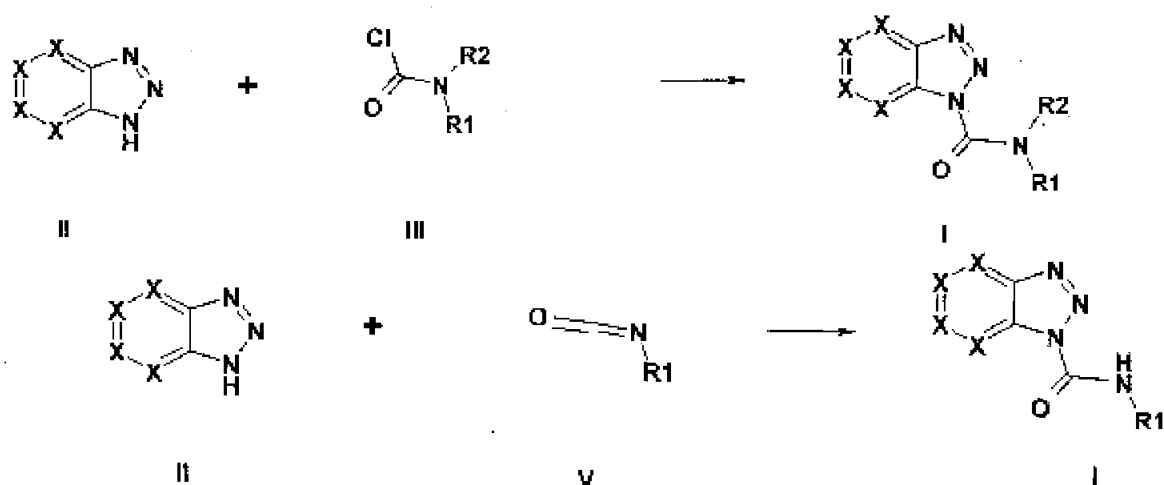
Ejemplo	CI_{50} [µM] HSL	CI_{50} [µM] EL
1	0,5	
4	0,07	
5	0,3	
14	0,607	
23	0,45	
24	0,175	
25	0,215	
26	0,198	
30	0,585	
31	0,136	
33	0,112	
35	0,78	
37	0,576	

41	0,062	
42	0,159	
43	0,763	
48	0,662	
50	0,367	
51	0,237	
53	0,826	
54		0,74
55		0,58
56		0,04
61	0,03	
62	0,16	
63	0,965	
64	0,03	
66	0,15	
68		1,24

Procedimientos de preparación

- Los compuestos de la invención de la fórmula I se preparan por métodos conocidos per se, p. ej. por acilación de triazolopiridina II con cloruros de carbamoilo III (método A), o en dos etapas, haciendo reaccionar triazolopiridina II con fosgeno o equivalentes tales como clorocarbonato de triclorometilo, carbonato de ditriclorometilo o cloroformiato de 4-nitrofenilo y la reacción adicional del derivado de ácido triazolopiridinacarboxílico resultante con aminas IV (método B). Para compuestos en que R1 es hidrógeno, la triazolopiridina II también se puede hacer reaccionar con isocianatos apropiados V R1-N=C=O.





- 5 Dado que en estas reacciones habitualmente se liberan ácidos, es aconsejable añadir bases tales como piridina, trietilamina, solución de hidróxido de sodio o carbonatos de metales alcalinos para mayor rapidez. Las reacciones se pueden llevar a cabo en amplios intervalos de temperaturas. Habitualmente, se ha demostrado que es ventajoso operar desde 0 °C hasta el punto de
- 10 ebullición del disolvente utilizado. Ejemplos de disolventes empleados son cloruro de metileno, THF, DMF, tolueno, acetato de etilo, n-heptano, dioxano, dietil-éter o piridina. Si se utilizan condiciones anhidras, han demostrado ser también adecuadas bases fuertes, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio en disolventes apróticos, tales como THF o DMF.
- 15 Los derivados de triazolopiridina empleados como compuestos de partida II están comercialmente disponibles o se pueden preparar por procedimientos conocidos de la bibliografía (p. ej. I. Torrini, G. P. Zecchini, F. Agrosi y M. P. Paradisi, J. Het. Chem. (1986) 23, 1459-1463; W. v. Bebenburg, G. Steinmetz, K. Thiele, Chem. Zeit.(1979) 103, 387-399).
- 20 Los ejemplos que se detallan a continuación sirven para ilustrar la invención, pero sin limitarla.

Ejemplos

- 25 Proceso general método A

Una solución de una amina secundaria (0,5 mmol) en THF (3 ml) y

piridina (0,5 ml) se añade gota a gota a una solución de fosgeno (20% en tolueno, 550 µl) a 25°C y se agita a 25°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad en vacío, y el residuo se recoge en THF (5 ml) y se añade a una solución de 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (60 mg, 0,5 mmol) en piridina (5 ml). La mezcla se agita a 25°C durante 16 h y luego se evapora hasta sequedad en vacío.

El producto se obtiene en forma de una mezcla de los regioisómeros que se pueden separar por métodos conocidos, en particular métodos cromatográficos.

10

Cloruro de 4-metilpiperidina-1-carbonilo

9 g (90,75 mmol) de 4-metilpiperidina y 13,9 ml (100 mmol) de trietilamina se añadieron a -30°C a 54,9 ml (100 mmol) de fosgeno en tolueno (20 por ciento) y 100 ml de THF y, después de agitar durante 2,5 h, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se mezcló con cloruro de metileno y se separó por filtración y el filtrado se concentró. El producto bruto (12,7 g) se hizo reaccionar sin purificación adicional.

20

Ejemplo 5 (método A):

(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona

25

6-cloro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (200 mg, 1,29 mmol) y cloruro de 4-metil-piperidin-1-carbonilo (418 mg, 2,56 mmol) se disolvieron en 10 ml de piridina. Luego se añadió trietilamina (180 µl, 3,88 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h y se dejó reposar durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo una vez más y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Rendimiento: 106 mg (29%) de (6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona, M+H+: 280,2.

30

Ejemplos 3 y 66:

(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona y

5 (5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona

5-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (500 mg, 3,23 mmol) y cloruro de 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonilo (950 mg, 4,85 mmol) se disolvieron en 25 ml de piridina. Luego se añadió trietilamina (675 μ l, 4,85 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente durante 9 h y se dejó reposar durante una noche. La
10 mezcla de reacción se concentró y el residuo se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo una vez y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Rendimiento:

15 183 mg de (5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona, M+H⁺: 314,03 y

23 mg de (5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona, M+H⁺: 314,03.

20 Ejemplos 1 y 61:

(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-(4-metilpiperidin-1-il)-metanona y
(5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-(4-metilpiperidin-1-il)-metanona

25 5-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (100 mg, 0,65 mmol) se disolvieron en 10 ml de THF. Luego se añadieron trietilamina (135 μ l, 0,97 mmol) y cloruro de 4-metilpiperidin-1-carbonilo (146 mg, 0,9 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h y se dejó reposar durante una noche. La
30 mezcla de reacción se concentró y el residuo se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo una vez más y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Rendimiento:

25 mg (14%) de (5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-(4-metilpiperidin-

1-il)-metanona, $M+H^+$: 280,04 y

41 mg (23%) de (5-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-(4-metilpiperidin-1-il)-metanona, $M+H^+$: 280,04.

- 5 Ejemplos 57 y 59:
(4-metilpiperidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il-metanona y
(4-metilpiperidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-3-il-metanona.

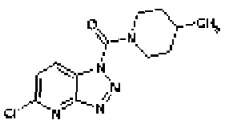
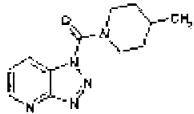
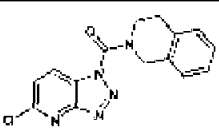
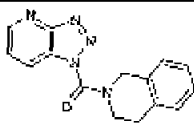
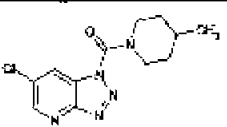
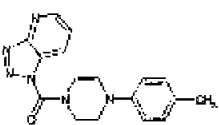
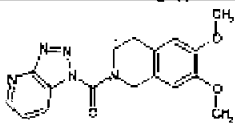
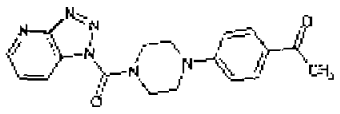
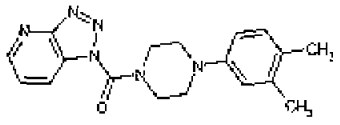
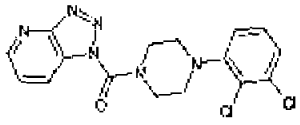
3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (50 mg, 0,41 mmol) se disolvieron en
10 10 ml de piridina. Luego se añadieron trietilamina (135 μ l, 0,97 mmol) y cloruro
de 4-metilpiperidin-1-carbonilo (101 mg, 0,62 mmol) y se agitó a 120°C durante
5 h y se dejó reposar durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y
el residuo se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, la
fase acuosa se extrajo una vez más y las fases orgánicas reunidas se lavaron
15 con agua y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC
preparativa (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Rendimiento:

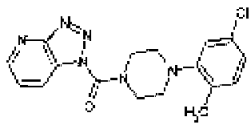
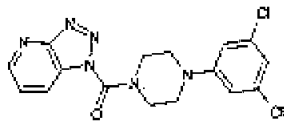
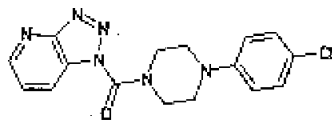
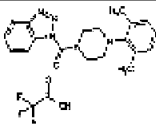
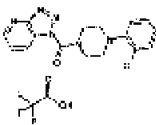
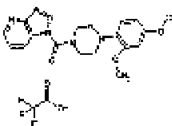
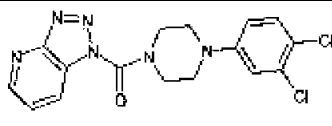
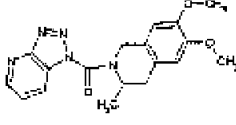
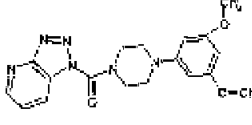
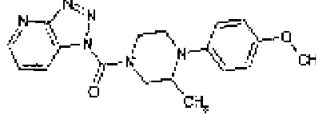
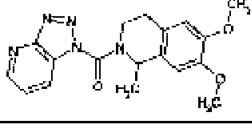
13 mg (13%) de (4-metilpiperidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il-
metanona, $M+H^+$: 246,15 y

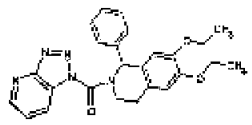
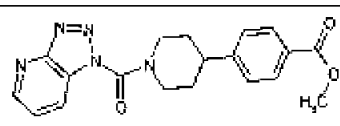
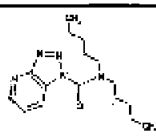
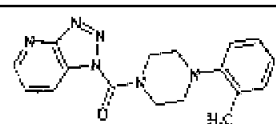
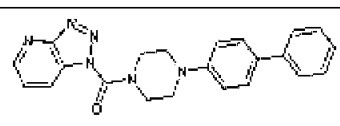
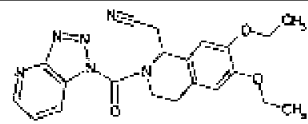
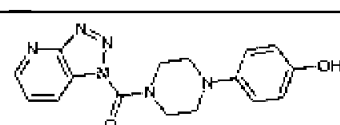
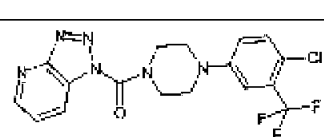
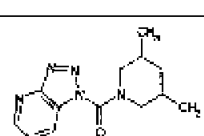
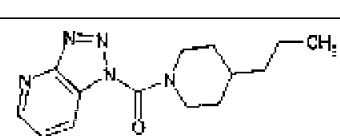
34 mg (33%) de (4-metilpiperidin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-3-il-
20 metanona, $M+H^+$: 246,15.

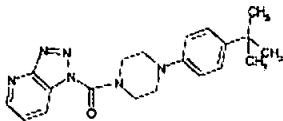
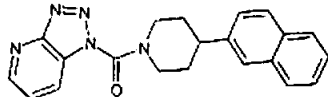
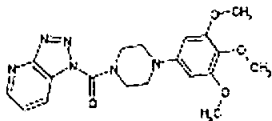
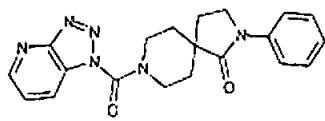
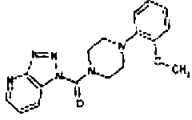
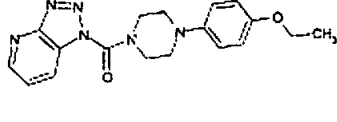
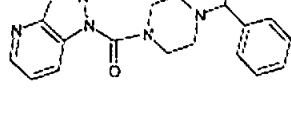
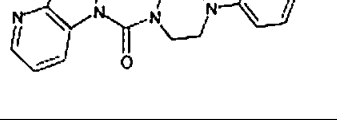
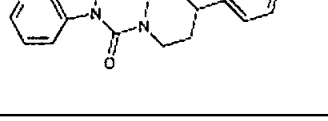
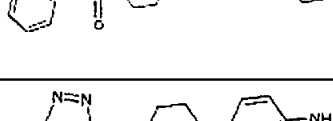
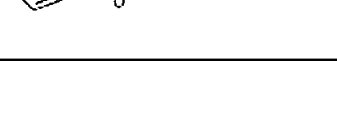
Los ejemplos siguientes se prepararon de manera análoga:

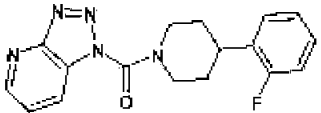
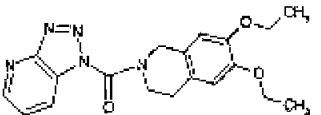
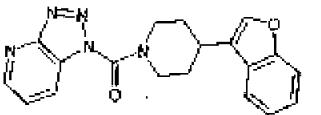
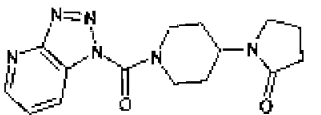
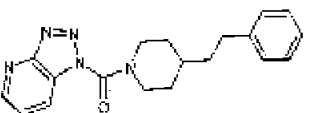
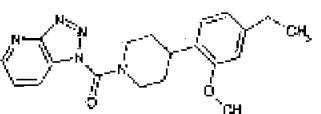
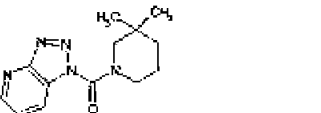
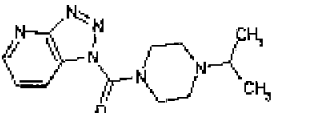
(La identidad de los compuestos se verificó mediante espectrometría de
masas)

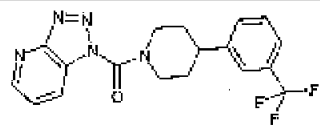
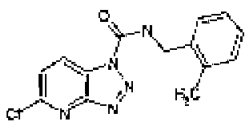
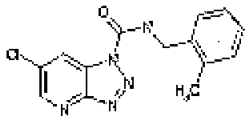
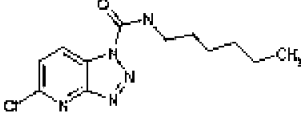
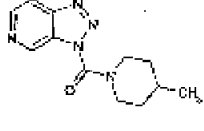
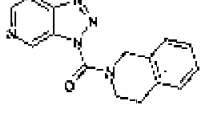
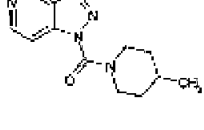
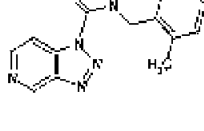
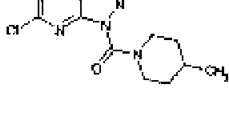
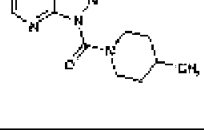
Ejemplo	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

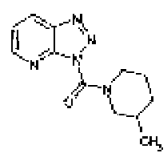
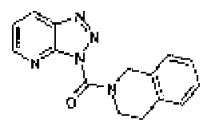
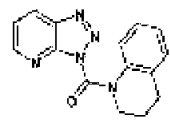
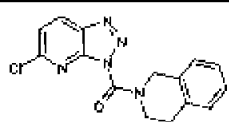
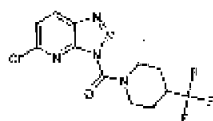
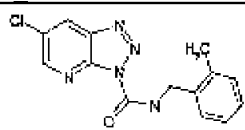
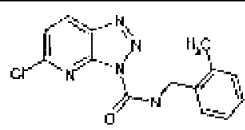
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

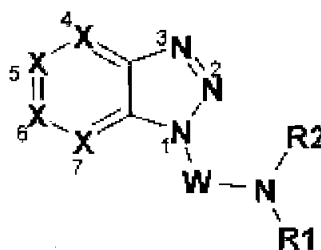
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula I



(I)

en la que los significados son

- X de manera idéntica o diferente, =C(-R)- o =N-, en que al menos uno y a lo sumo dos X es/son =N-;
- 10 W -(C=O)-, -(S=O)-, -(SO₂)-;
- R de manera idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₃), alquiloxi (C₁-C₃)-alquilen (C₁-C₃), hidroxí, fenoxi, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, di-alquil (C₂-C₁₂)-amino, ciano, nitro, COOR₃, mono-alquil (C₁-C₆)-aminocarbonilo,
- 15 di-alquil (C₂-C₈)-aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆)-mercapto, alquil (C₁-C₆)-sulfinilo, alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo, pentafluorosulfanilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆)-carbonilo, O-CO-NR₃R_{3a}, O-CO-alquilen (C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilen (C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen (C₁-C₆)-CO-NR₃R_{3a} o alquiloxi (C₁-C₆) no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;
- 20 R₁ alquilo (C₅-C₁₆), cicloalquilo (C₅-C₁₂), Y-arilo, Y-heteroarilo, Y-cicloalquilo (C₅-C₁₂), biciclo, en que arilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo puede estar sustituido, una o más veces, con halógeno,
- 25 alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₆), hidroxí, alquil (C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, di-alquil (C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil (C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil (C₂-C₈)-aminocarbonilo, alquiloxi (C₁-C₆)-carbonilo, alquil (C₁-C₆)-carbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C₁-C₆)-sulfonilo,

- aminosulfonilo;
- Y alquileo (C_1-C_3), que puede estar sustituido, una o más veces, con halógeno, alquilo (C_1-C_2) o hidroxilo;
- R2 hidrógeno, alquilo (C_4-C_{12}); o
- 5 R1 y R2, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillo de 8 a 14 miembros, bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillo pueden estar
- 10 reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie $-CHR_4-$, $-CR_4R_5-$, $=(C-R_4)-$, $-NR_5-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, con la condición de que dos unidades de la serie $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ no puedan estar adyacentes;
- R3, R3a, de manera idéntica o diferente, hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), bencilo;
- 15 R4, R5, de manera idéntica o diferente, alquilo (C_1-C_{12}), alquiloxi (C_1-C_6), halógeno, haloalquilo (C_1-C_3), haloalquiloxi (C_1-C_3), $COOR_3$, nitro, ciano, arilo, heterociclo, cicloalquilo (C_3-C_{12}), alquilen (C_1-C_3)-arilo, alquilen (C_1-C_3)-heterociclo, alquilen (C_1-C_3)-cicloalquilo, en que arilo, heterociclo o cicloalquilo puede estar sustituido, una o
- 20 más veces, con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_6), O-alquilen (C_1-C_3)-arilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, monoalquil (C_1-C_6)-aminocarbonilo, di-alquil (C_2-C_6)-aminocarbonilo, CO-alquilo (C_1-C_6), CO-O-alquilo (C_1-C_6), NR_3R_3a ;
- 25 las formas tautómeras de los compuestos y sus sales fisiológicamente toleradas;
- con la condición de que esté excluido el compuesto con los significados de X en las posiciones 4, 5 y 6 = $C(-R)-$, en la posición 7 = N-, W es $-(C=O)-$, R es H, R1 y R2 forman una morfolina; y
- con la condición de que estén excluidos los compuestos con los significados de
- 30 X en las posiciones 4 y 6 = $C(-R)-$, en las posiciones 5 y 7 = N-, W es $-(C=O)-$, R es arilo, heteroarilo o fenoxi.

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

	X	es, de manera idéntica o diferente, =C(-R)- o =N-, en que un X es =N-;
	W	es -(C=O)-.
5	3.	Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que:
	X	es, de manera idéntica o diferente, =C(-R)- o =N-, en que un X es =N-;
	W	es -(C=O)-;
10	R	es, de manera idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C ₁ -C ₆), trifluorometilo, alquiloxi (C ₁ -C ₃)-alquilen (C ₁ -C ₃), hidroxí, fenoxi, amino, alquil (C ₁ -C ₆)-amino, di-alquil (C ₂ -C ₁₂)-amino, ciano, nitro, COOR ₃ , mono-alquil (C ₁ -C ₆)-aminocarbonilo, di-alquil (C ₂ -C ₈)-aminocarbonilo, alquil (C ₁ -C ₆)-sulfonilo, aminosulfonilo, pentafluorosulfanilo, fenilo, alquil (C ₁ -C ₆)-carbonilo, O-CO-NR ₃ R _{3a} , O-CO-alquilen (C ₁ -C ₆)-CO-O-alquilo (C ₁ -C ₆), O-CO-alquilen (C ₁ -C ₆)-CO-OH, O-CO-alquilen (C ₁ -C ₆)-CO-NR ₃ R _{3a} o alquiloxi (C ₁ -C ₆) no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;
15	R1	es alquilo (C ₆ -C ₁₂), cicloalquilo (C ₅ -C ₁₂), Y-fenilo, Y-heteroarilo, biciclo, en que fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo puede estar sustituido, una o más veces, con halógeno, alquilo (C ₁ -C ₆), alquiloxi (C ₁ -C ₆), hidroxí, alquil (C ₁ -C ₆)-mercapto, amino, alquil (C ₁ -C ₆)-amino, di-alquil (C ₂ -C ₁₂)-amino, mono-alquil (C ₁ -C ₆)-aminocarbonilo, di-alquil (C ₂ -C ₈)-aminocarbonilo, alquiloxi (C ₁ -C ₆)-carbonilo, alquil (C ₁ -C ₆)-carbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C ₁ -C ₆)-sulfonilo, aminosulfonilo;
20	Y	es -CH ₂ -, que puede estar sustituido una vez con flúor, metilo o hidroxí;
25	R2	es hidrógeno, alquilo (C ₅ -C ₁₀); o
30	R1 y R2,	junto con el átomo de nitrógeno que los porta, pueden formar un sistema de anillo de 5 a 6 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros, bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillo pueden estar

reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie $-\text{CHR}_4-$, $-\text{CR}_4\text{R}_5-$, $=(\text{C}-\text{R}_4)-$, $-\text{NR}_5-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, con la condición de que dos unidades de la serie $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$ no puedan estar adyacentes;

5 $\text{R}_3, \text{R}_{3a}$, de manera idéntica o diferente, son hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), bencilo;

R_4, R_5 , de manera idéntica o diferente, son alquilo (C_1-C_{10}), alquiloxi (C_1-C_6), halógeno, haloalquilo (C_1-C_3), haloalquiloxi (C_1-C_3), COOR_3 , nitro, ciano, arilo, heterociclo, cicloalquilo (C_3-C_7), alquilen (C_1-C_3)-arilo, alquilen (C_1-C_3)-heteroarilo, en que arilo, heterociclo o cicloalquilo puede estar sustituido, una o más veces, con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_6), O-alquilen (C_1-C_3)-arilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, mono-alquil (C_1-C_6)-aminocarbonilo, di-alquil (C_2-C_6)-aminocarbonilo, CO-alquilo (C_1-C_6), CO-O-alquilo (C_1-C_6), NR_3R_{3a} ;

las formas tautómeras de los compuestos y sus sales fisiológicamente toleradas.

4. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 3,

20 en la que:

X es, de manera idéntica o diferente, $=\text{C}(-\text{R})-$ o $=\text{N}-$, en que un X es $=\text{N}-$;

W es $-\text{C}(=\text{O})-$;

25 R es, de manera idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), trifluorometilo, hidroxilo, amino, ciano, COOR_3 , mono-alquil (C_1-C_6)-aminocarbonilo, di-alquil (C_2-C_6)-aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, aminosulfonilo, pentafluorosulfanilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, O-CO- NR_3R_{3a} , O-CO-alquilen (C_1-C_6)-CO-O-alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6) no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;

30 R1 es alquilo (C_6-C_{12}), Y-fenilo, Y-heteroarilo, biciclo, en que arilo, heteroarilo o biciclo puede estar sustituido, una o más veces, con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_6), hidroxilo, amino, alquil

- (C₁-C₆)-amino, di-alquil (C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil (C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil (C₂-C₈)-aminocarbonilo, alquiloxi (C₁-C₆)-carbonilo, alquil (C₁-C₆)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo;
- 5 Y es -CH₂-;
- R2 es hidrógeno, alquilo (C₅-C₁₀); o
- R1 y R2, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, pueden formar un sistema de anillo de 5 a 6 miembros, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros, bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillo pueden estar reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR₄-, -CR₄R₅-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, con la condición de que dos unidades de la serie -O-, -S- no puedan estar adyacentes;
- 10
- 15 R3, R3a, de manera idéntica o diferente, son hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), bencilo;
- R4, R5, de manera idéntica o diferente, son alquilo (C₁-C₁₀), alquiloxi (C₁-C₆), halógeno, haloalquilo (C₁-C₃), haloalquiloxi (C₁-C₃), COOR₃, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo (C₃-C₇), alquilen (C₁-C₃)-arilo, alquilen (C₁-C₃)-heteroarilo, en que arilo, heteroarilo o cicloalquilo puede estar sustituido, una o más veces, con halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₆), O-alquilen (C₁-C₃)-arilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, mono-alquil (C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil (C₂-C₈)-aminocarbonilo, CO-alquilo (C₁-C₆), CO-O-alquilo (C₁-C₆), amino;
- 20
- 25

las formas tautómeras de los compuestos y sus sales fisiológicamente toleradas.

- 30 5. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que:

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

- W es $-(C=O)-$;
- R es, de manera idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), trifluorometilo, hidroxilo, amino, ciano, $COOR_3$, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo o alquilo (C_1-C_6) no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;
- 5 R1 es alquilo (C_6-C_{12}), Y-fenilo, en que fenilo puede estar sustituido, una a tres veces, con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, amino, alquilo (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometilo, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, aminosulfonilo;
- 10 Y es $-CH_2-$;
- R2 es hidrógeno, alquilo (C_5-C_{10}); o
- R1 y R2, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, pueden formar un sistema de anillo de 5 a 6 miembros, monocíclico, saturado, o un
- 15 sistema de anillo de 9 a 10 miembros, bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillo pueden estar reemplazados por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie $-CHR_4-$, $-CR_4R_5-$, $=(C-R_4)-$, $-NR_5-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, con la condición de que dos unidades de la serie $-O-$, $-S-$ no puedan estar adyacentes;
- 20 R3, R3a, de manera idéntica o diferente, son hidrógeno, alquilo (C_1-C_6);
- R4, R5, de manera idéntica o diferente, son alquilo (C_1-C_{10}), alquilo (C_1-C_6), halógeno, trifluorometilo, trifluorometilo, $COOR_3$, ciano, arilo, ciclopropilo, alquilo (C_1-C_3)-fenilo, en que arilo puede estar
- 25 sustituido una o más veces, con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_3)-fenilo, trifluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, mono-alquil (C_1-C_6)-aminocarbonilo, di-alquil (C_2-C_8)-aminocarbonilo, CO-alquilo (C_1-C_6), CO-O-alquilo (C_1-C_6), amino;
- 30 las formas tautómeras de los compuestos y sus sales fisiológicamente toleradas.

reivindicaciones 1 a 5, en el que:

NR1R2 es un sistema de anillo de 5 a 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende en la posición 4 un átomo o miembro atómico de la serie -CHR4-, -CR4R5-, -NR5-, -(C=O) o es un sistema de anillo de 9 a 10 miembros, bicíclico saturado o parcialmente insaturado, cuyos miembros individuales del sistema de anillo pueden estar reemplazados por uno o dos grupos atómicos de la serie -CHR4-, -(C=R4)-, =(C-R4)-, -NR5-, -(C=O)-.

10 7. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:

R1 y R2, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, pueden formar un sistema de anillo de 5 a 6 miembros, monocíclico, saturado, o un sistema de anillo de 9 a 10 miembros, bicíclico saturado o parcialmente insaturado, cuyos miembros individuales de los sistemas de anillo pueden estar reemplazados por un grupo atómico de la serie -CHR4-, -NR5.

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

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

R es, de manera idéntica o diferente, hidrógeno, Cl;

25 NR1R2 es piperidina que comprende el miembro atómico -CHR4- en la posición 4; o es piperazina que comprende el miembro atómico -NR5 en la posición 4;

30 R4, R5 es alquilo (C₁-C₈), fenilo, -alquilen (C₁-C₂)-fenilo, naftilo, pirrolidin-2-ona, benzofurilo, en que fenilo puede estar sustituido una, dos o tres veces, con metilo, etilo, t-butilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, OH, CF₃, NH₂, CO-OCH₃, CO-CH₃, fenilo, -O-bencilo.

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

- NR1R2 es piperidina que comprende el miembro atómico -CHR4- en la posición 4; o es piperazina que comprende el miembro atómico -NR5 en la posición 4;
- 5 R4, R5 son metilo o fenilo, que puede estar sustituido, una o dos veces, con metilo, metoxi, etoxi, F, Cl, Br, OH, CF₃, NH₂, CO-OCH₃, CO-CH₃, fenilo, -O-bencilo.
10. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:
- 10 X es, de manera idéntica o diferente, =C(-R)- o =N-, en que un X es =N-;
- R es, de manera idéntica o diferente, hidrógeno, Cl;
- NR1R2 es tetrahydroquinolina o tetrahydroisoquinolina que puede estar sustituido, una o dos veces, con metoxi.
- 15 11. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:
- R2 es hidrógeno.
- 20 12. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:
- R1 es alquilo (C₆-C₁₂), Y-fenilo, en que fenilo puede estar sustituido, una a tres veces, con halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₆), hidroxilo, amino, alquiloxi (C₁-C₆)-carbonilo, alquil (C₁-C₆)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo;
- 25 Y es -CH₂-;
- R2 es hidrógeno.
- 30 13. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:
- X es, de manera idéntica o diferente, =C(-R)- o =N-, en que un X es =N-;

- R es, de manera idéntica o diferente, hidrógeno, Cl;
R1 es hexilo, Y-fenilo, en que fenilo puede estar sustituido con metilo, preferiblemente en la posición 2;
Y es $-\text{CH}_2-$;
5 R2 es hidrógeno.

14. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que:

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

15 15. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que:

- X, opcionalmente en la posición 4 ó 7, es $=\text{C}(-\text{R})-$, con R = hidrógeno o $=\text{N}-$, y en la posición 5 ó 6 es $=\text{C}(-\text{R})-$, con R no hidrógeno.

16. Un medicamento que comprende uno o más compuestos de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

- 20 17. El uso de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 15 para producir un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y trastornos de la utilización de glucosa.

- 25 18. El uso de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 15 para producir un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos en los que está implicada una resistencia a la insulina.

- 30 19. El uso de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 15 para producir un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de diabetes mellitus y las secuelas asociadas con la misma.

20. El uso de los compuestos de la fórmula I según las

reivindicaciones 1 a 15 para producir un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de dislipidemias y sus secuelas.

21. El uso de los compuestos de la fórmula I según las
5 reivindicaciones 1 a 15 para producir un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de estados asociados con el síndrome metabólico.

22. El uso de los compuestos de la fórmula I según las
10 reivindicaciones 1 a 15 para producir un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de estados asociados con un nivel reducido de HDL.

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

24. El uso de los compuestos de la fórmula I según las
20 reivindicaciones 1 a 15 en combinación con al menos un ingrediente activo adicional para producir un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos en los que está implicada una resistencia a la insulina.

25. Un procedimiento para producir un medicamento que
comprende uno o más de los compuestos de la fórmula I según las
reivindicaciones 1 a 15, que comprende mezclar estos últimos con un vehículo
farmacéuticamente adecuado y convertir la mezcla en una forma adecuada
25 para la administración.

26. Un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula
I según las reivindicaciones 1 a 15, que comprende derivados de
triazolopiridina de la fórmula II

30

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

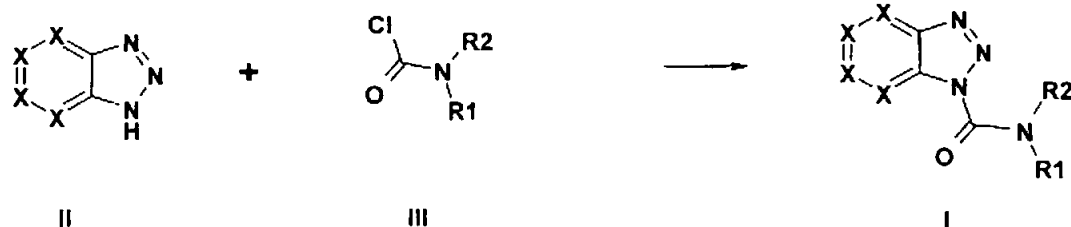
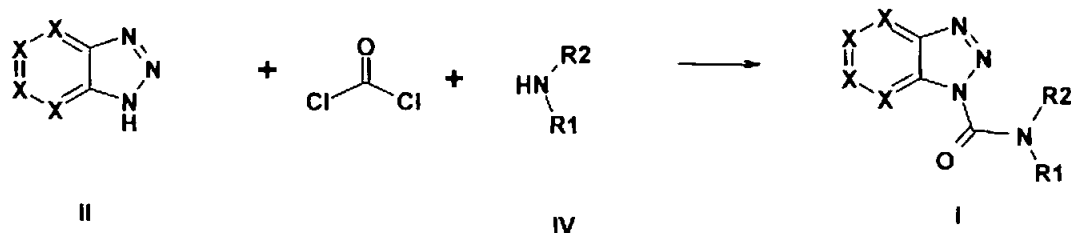
o

b) en dos etapas, se hacen reaccionar primeramente con fosgeno o

equivalentes tales como clorocarbonato de triclorometilo, carbonato de ditriclorometilo o cloroformiato de 4-nitrofenilo y, en una segunda etapa, con aminas de la fórmula IV,

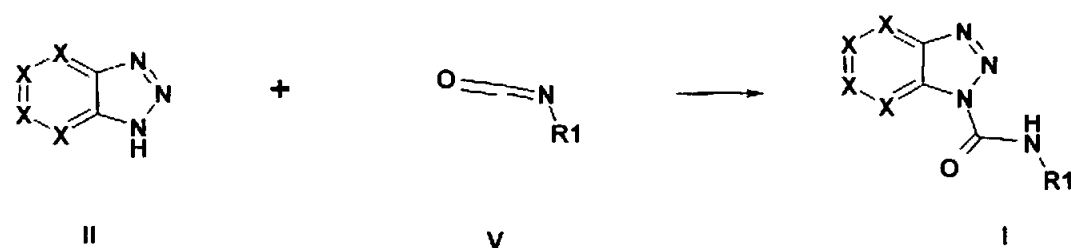
en el que los sustituyentes tienen los significados arriba mencionados

5 y, en caso apropiado, separar los regioisómeros por métodos conocidos.



10

27. Un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I con R2 hidrógeno según las reivindicaciones 1 a 5 y 11 a 13, que comprende hacer reaccionar derivados de triazolopiridina de la fórmula II con isocianatos de la fórmula V: $O=C=N-R_1$, y, cuando sea apropiado, separar los regioisómeros por métodos conocidos.



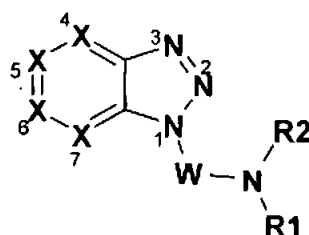
20

Resumen

DERIVADOS DE TRIAZOLOPIRIDINA EN CALIDAD DE INHIBIDORES 5 DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS

La invención se refiere a derivados de triazolopiridina de la fórmula general (I) que se definen como se cita en la parte descriptiva, a sus sales farmacéuticamente útiles y su uso como sustancias medicinales.

10



(I)



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA 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, GERHARD ZOLLER, GÜNTHER MÜLLER, KARL-HEINZ BARINGHAUS, HUBERT HEUER**

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

(30) Prioridad

(31) N° Prioridad

(32) Fecha

(33) País

10 2005 049

19/10/2005

DE

954.6

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

(87) Publicación internacional

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

Fecha: 26/04/2007

Fecha de presentación de la solicitud: 12/10/2006

N° publicación: WO 2007/045392 A1

N° de solicitud PCT/EP2006/009856

(94) Título: **DERIVADOS DE TRIAZOLOPIRIDINA EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung K 801
Vorg.
Eing.: 02. Aug. 2007
☐ WV
☐ ablegen
☐ Vert. wie Vorg./angegeb.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/009856

166

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SANOI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Patentabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K801
65926 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 25 July 2007 (25.07.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference DE2005/053	
International application No. PCT/EP2006/009856	International filing date (day/month/year) 12 October 2006 (12.10.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

SANOI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Brünigstrasse 50
65929 Frankfurt am Main
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

SANOI-AVENTIS
174, avenue de France
F-75013 Paris
France

State of Nationality

FR

State of Residence

FR

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

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

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

Authorized officer

Blanc Veronique

e-mail Veronique.Blanc@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 96 66

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/306 (October 2005)

1/DBX0Q6DG36



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-039498-00000-0000

Fecha: 2008-04-18 14:54:46 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 168

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 ()

ESQUEMA 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:

Carolina M. Nava Cortes

Fecha:

168

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	B 39498
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/009856
	Fecha inicio fase nacional	19/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6763

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. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por Ejecución en lista de fecha 23 MAYO 2008
adpall