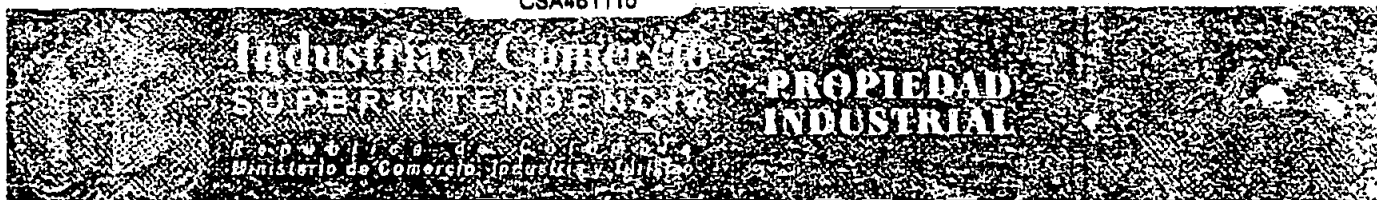


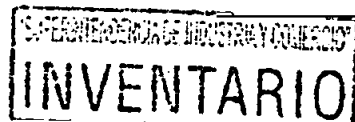


CSA481115

2
QF

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD DE



PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

08-39499

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: DERIVADOS DE CARBAMOILBENZOTRIAZOL COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 249/18, A61K 31/4192, 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

55

PETITORIO



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-039499- -00000-0000

Fecha: 2008-04-18 14:56:44 Dep. 2020 NUECREACIONE
Ira. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 171

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 ☐

Número Cual

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 ☐

Número 2.930.616 TFA 2698

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/009857

Fecha 12/10/2006

Publicación Internacional No. WO 2007/045393 A1

Fecha 26/04/2007

⑥

Título (54)

DERIVADOS DE CARBAMOILBENZOTRIAZOL COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y
FOSFOLIPASAS

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 249/18, A61K 31/4192, A61P 3/00

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

DE

19/10/2005

10 2005 049 953.8

⑨

Comprobante de pago No.

08-29,852

Fecha

Abril 14 de 2008

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

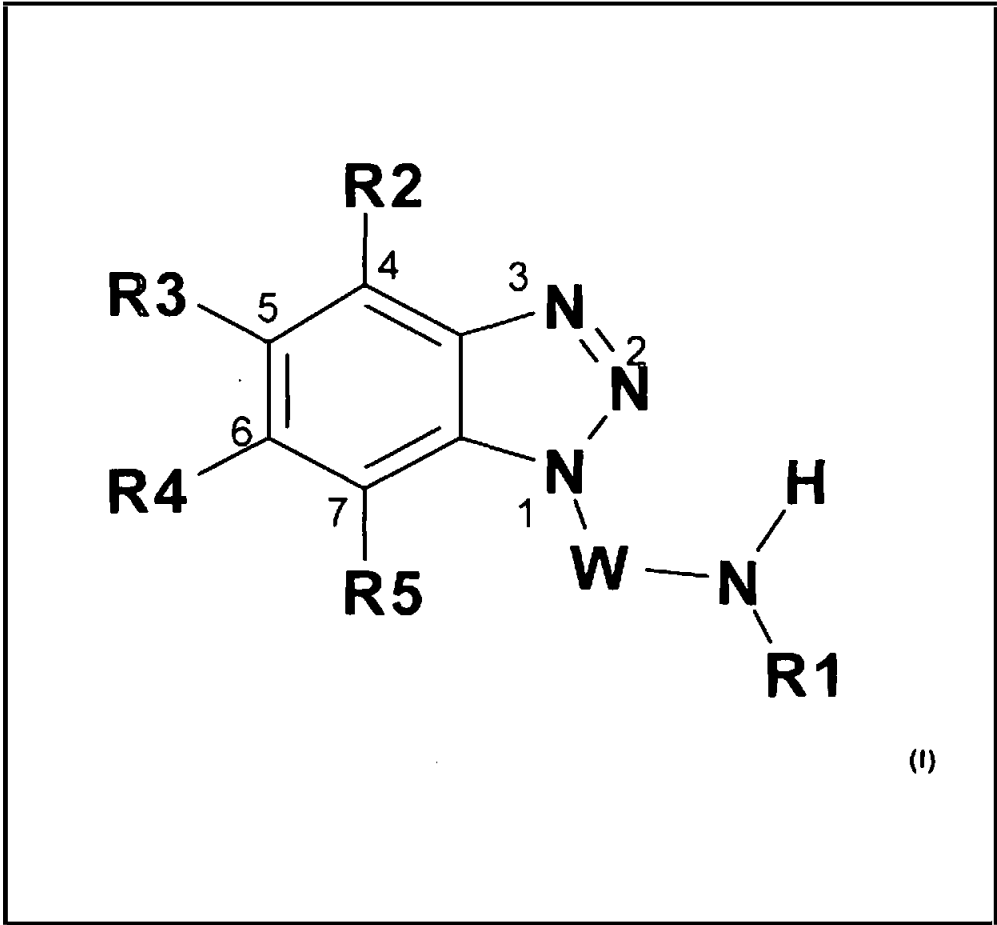
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietario, Extracto para la publicación y Forma PCT/IB/306

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

[Handwritten signature]

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. **NORBERT TENNAGELS**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main, ALEMANIA
4. **GÜNTER MÜLLER**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main, ALEMANIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 29,852
FECHA : ABRIL 14 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-039499- -00000-0000

Fecha: 2008-04-18 14:56:44 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 171

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
MANUEL MIRANDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4638268	14/04/2008	761,000.00

***** 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: QUINIENTOS 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 enshins and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names~~ as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial enshins and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

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

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

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

MERLIER Josiane, Director Patent Administration

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

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

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

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus 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

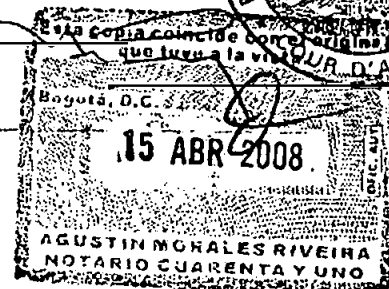
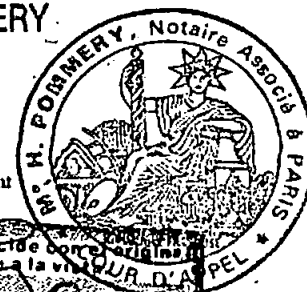
Josiane MERLIER

apposée sur le présent document.

Cette certification ne comporte aucune

vérification de l'exactitude des faits et

actes mentionnés dans le présent document



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

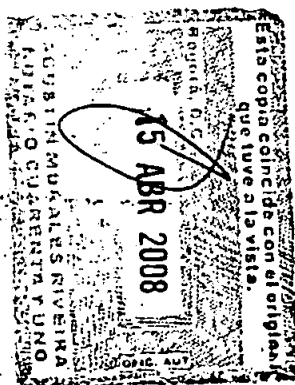
2. a été signé par Maitre POMREY
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

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

8. sous n° 174190
9. Sceau : Mme TEPLIER
10. Signature : [Signature]

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



CERTIFICATION

CERTIFICACIÓN

COMPANIES

SOCIEDADES

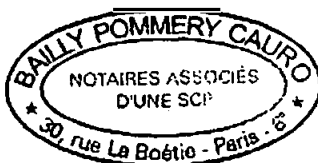
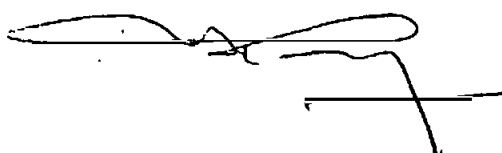
The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading Hervé POMMERY (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of legal administration he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social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

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.

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

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

Hervé POMMERY
NOTAIRE



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française
Le présent acte public

2. a été signé par Hervé POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

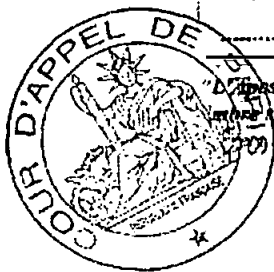
6. le 22/02/2007

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

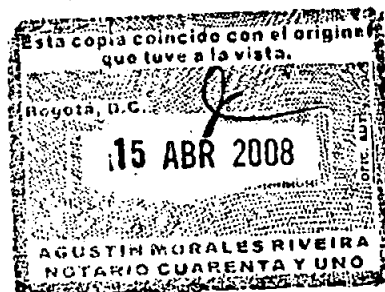
8. sous n° 17350

9. Sceau :

10. Signature :



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



7

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 Paris, Francia, para Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo

Firma ilegible, Josiane Merlier.

El suscrito, Hervé Pommery, notario en París, autentico la firma de Josiane Merlier. Esta autenticación no implica aceptación del contenido del documento.

Firma ilegible y sello de la notaría. París, 19 de febrero de 2007.

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

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

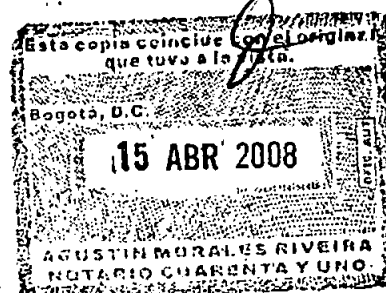
CERTIFICADO:

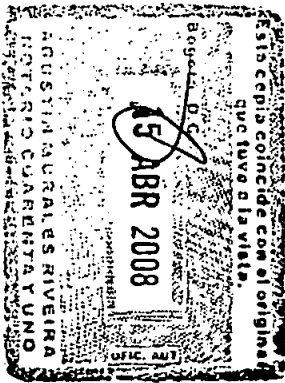
5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números 174190 y 173350. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

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

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

Edgar Hermes Paixão Pardo
Francés - Español
L.E. 706 Minjusticia





MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

922036

Edo. D. N. 1000
CONTINUA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUN 28 A 11:35

6am
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. April 2007 (26.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/045393 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 249/18 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) A61K 31/4192 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/009857

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Oktober 2006 (12.10.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 049 953.8
19. Oktober 2005 (19.10.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETRY, Stefan [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). ZOLLER, Gerhard [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). TENNAGELS, Norbert [DE/DE];

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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), carasisches (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, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

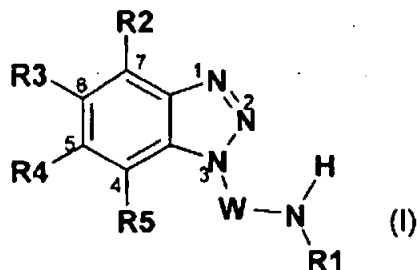
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: CARBAMOYL BENZOTRIAZOLE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF LIPASES AND PHOSPHOLIPASES

(54) Bezeichnung: CARBAMOYL BENZOTRIAZOL-DERIVATE ALS INHIBITOREN VON LIPASEN UND PHOSPHOLIPASEN



(57) Abstract: The invention relates to carbamoylbenzotriazole 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 Benzotriazol-derivate der allgemeinen Formel I mit den in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen, deren pharmazeutisch anwendbare Salze und deren Verwendung als Arzneistoffe.

WO 2007/045393 A1

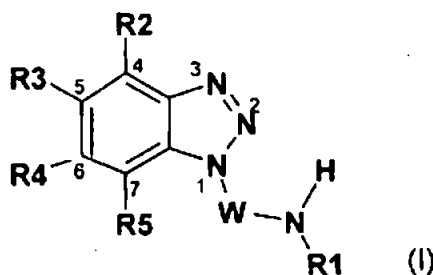
Beschreibung

Carbamoylbenzotriazol-derivate als Inhibitoren von Lipasen und Phospholipasen

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft Benzotriazol-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 J. Org. Chem. 1997, 62, 4155-4158 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.
- 10 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Verbindungen, die eine Hemmung der endothelialen Lipase bewirken.
- 15

Gegenstand der Erfindung sind Carbamoylbenzotriazol-derivate der allgemeinen Formel I



wobei bedeuten:

W $-(C=O)-$, $-SO-$, $-SO_2-$;

- 30 R1 (C_5-C_{16}) -Alkyl, (C_5-C_{12}) -Cycloalkyl, X-Aryl, X-Heteroaryl, X- (C_5-C_{12}) -Cycloalkyl oder (C_8-C_{14}) -Bicyclus, wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder

- Bicyclus ein oder mehrfach 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)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl substituiert und durch Y-Aryl, Y-Heteroaryl, Y-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl einfach substituiert sein kann, worin Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl 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)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl ein bis dreifach substituiert sein kann;
- 15 X (C₁-C₃)-Alkylen, welches durch Halogen, (C₁-C₃)-Alkyl, Hydroxy oder Trifluormethyl ein oder mehrfach substituiert sein kann;
- Y eine Bindung, (C₁-C₃)-Alkylen, -O-, -NH-;
- 20 R₂, R₃, R₄, R₅ gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Haloalkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, Phenoxy, NR₆R₇, Cyano, Nitro, COOR₆, CO-NR₆R₇, -S-R₆, -SO-R₆, -SO₂-R₆, Aminosulfonyl, Pentafluorsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, O-Heteroaryl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, CO-R₆, CO-NR₆R₇, O-CO-NR₆R₇, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₆R₇ oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;
- 25 R₆, R₇ gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;
- 30 die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

R2, R3, R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Haloalkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, Phenoxy, NR₆R₇, Cyano, Nitro, COOR₆, CO-NR₆R₇, -S-R₆, -SO-R₆, -SO₂-R₆, Aminosulfonyl, Pentafluorsulfanyl, CO-R₆, CO-NR₆R₇, O-CO-NR₆R₇, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₆R₇ oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

W -(C=O)- bedeutet.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

W -(C=O)-;

R1 (C₅-C₁₆)-Alkyl, (C₅-C₁₂)-Cycloalkyl, X-Aryl, X-Heteroaryl oder (C₈-C₁₄)-Bicyclus, wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus ein oder mehrfach 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)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl substituiert und durch Y-Aryl, Y-Heteroaryl, Y-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl einfach substituiert sein kann, worin Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl durch bevorzugt Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, (C₁-C₆)-

Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, ein bis zweifach substituiert sein kann;

5 X -CH₂-, welches durch Halogen, Methyl oder Hydroxy einfach substituiert sein kann;

Y eine Bindung, -O-, -NH-;

10 R₂, R₃, R₄, R₅ gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Pentafluorsulfanyl, oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₃)-Alkyloxy;

15 bedeuten,
die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

20 Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, in denen

W -(C=O)-;

25 R₁ (C₆-C₁₂)-Alkyl, X-Phenyl, X-Heteroaryl, oder Bicyclus, wobei Aryl, Heteroaryl oder Bicyclus ein oder mehrfach durch bevorzugt Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl substituiert und durch Y-Phenyl, Y-Heteroaryl einfach substituiert sein kann, worin Phenyl oder Heteroaryl
30 durch bevorzugt Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Hydroxy,

Amino, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkyl-carbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, ein bis zweifach substituiert sein kann;

5 X -CH₂-, welches durch Fluor, Methyl oder Hydroxy substituiert sein kann;
Y eine Bindung;

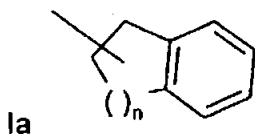
10 R₂, R₃, R₄, R₅ gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkyl-carbonyl oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₃)-Alkyloxy;

bedeuten,
die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche
15 Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, in denen

20 W -(C=O)-;

R₁ (C₆-C₁₂)-Alkyl, X-Phenyl, X-Heteroaryl, oder Bicyclus der Formel Ia



25 , mit n = 1 oder 2, wobei Phenyl, Heteroaryl oder Bicyclus der Formel Ia ein oder mehrfach durch bevorzugt Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkyl-carbonyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl substituiert und durch Y-Phenyl, Y-Heteroaryl einfach substituiert sein kann, worin Phenyl oder Heteroaryl durch bevorzugt

Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-
 Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Trifluormethyl,
 Trifluormethoxy ein bis zweifach substituiert sein kann;

5 X -CH₂-, welches durch Fluor, Methyl oder Hydroxy substituiert sein kann;

Y eine Bindung;

10 R₂, R₃, R₄, R₅ gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl,
 Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl
 oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-
 C₃)-Alkyloxy;

bedeuten,

15 die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche
 Salze.

Weiterhin ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, in denen

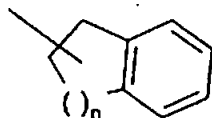
20

W -(C=O)-;

R₁ (C₆-C₈)-Alkyl, X-Phenyl, X-Heteroaryl oder Bicyclus der Formel Ia

25

Ia



, mit n = 1 oder 2, wobei Phenyl, Heteroaryl oder Bicyclus
 der Formel Ia ein oder mehrfach durch bevorzugt Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl,
 (C₁-C₆)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl,
 Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl,
 Aminosulfonyl substituiert und durch Y-Phenyl, Y-Heteroaryl einfach

substituiert sein kann, worin Phenyl oder Heteroaryl durch bevorzugt Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy ein bis zweifach substituiert sein kann;

5

X -CH₂-, welches durch Methyl substituiert sein kann;

Y eine Bindung;

10 R₂, R₃, R₄, R₅ gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano, Phenoxy, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₃)-Alkyloxy;

15 bedeuten.

Insbesondere besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, in denen

20 W -(C=O)-;

R₁ (C₆-C₈)-Alkyl, X-Phenyl, X-Thienyl, X-Furan, X-Benzothienyl, Indanyl oder Tetrahydronaphtyl, wobei Phenyl, Thienyl, Furan, Benzothienyl, Indanyl oder Tetrahydronaphtyl ein-, zwei- oder dreifach durch F, Cl, Br, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, CO-OCH₃, CO-CH₃, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy substituiert und durch Y-Phenyl, Y-Thienyl, Y-Pyridyl, Y-Pyrazolyl einfach substituiert sein kann, worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl oder Pyrazolyl durch bevorzugt F, Cl, Br, Methyl, Methoxy, Hydroxy, Amino, CO-OCH₃, CO-CH₃, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy ein bis zweifach substituiert sein kann;

25

30

X -CH₂-, welches durch Methyl substituiert sein kann;

Y eine Bindung;

5 R₂, R₃, R₄, R₅ gleich oder verschieden Wasserstoff, F, Cl, Methoxy, Trifluormethyl, Cyano, Phenoxy; bedeuten.

Insbesondere ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, worin

10

W -(C=O)-;

R₁ Hexyl, X-Phenyl, X-Thienyl, X-Furan, X-Benzothienyl oder Indanyl, wobei Phenyl, Thienyl, X-Furan, X-Benzothienyl

15

ein oder zweifach durch F, Cl, Br, Methyl, Isopropyl, Methoxy, Cyano, Trifluormethyl substituiert und durch Y-Phenyl, Y-Thienyl, Y-Pyridyl, Y-Pyrazolyl einfach substituiert sein kann, worin Phenyl durch Cl substituiert sein kann;

20

X -CH₂-, welches durch Methyl substituiert sein kann;

Y eine Bindung;

R₂ Wasserstoff, F, Cl;

25

R₃ Wasserstoff, F, Cl, Methoxy, Trifluormethyl, Cyano, Phenoxy;

R₄ Wasserstoff, F, Cl, Methoxy, Trifluormethyl, Cyano, Phenoxy;

30

R₅ Wasserstoff, F, Cl; bedeuten.

Besonders bevorzugt sind auch die Verbindungen der Formel I, worin

R2, R3, R5 Wasserstoff;

und

5 R4 nicht Wasserstoff; oder

R2, R4, R5 Wasserstoff;

und

R3 nicht Wasserstoff;

10

bedeuten.

Besonders bevorzugt sind auch die Verbindungen der Formel I, worin

15

R2, R3, R4, R5 Wasserstoff;

bedeuten.

20

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.

25

Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 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.

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

Unter einem Arylrest wird ein Phenyl oder ein Naphthylrest verstanden.

Die Arylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂,

CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl,

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, 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, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 - 8 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.

Heterocyclus ist ein mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 5 bis 12 Ringgliedern, 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.

Heteroaryl ist ein mono- oder bicyclisches, aromatisches Ringsystem mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin mindestens ein Atom im Ringsystem ein Heteroatom aus der Reihe N, O und S ist. Ferner gehören auch Ringsysteme zu dieser Definition, die einen kondensierten Benzolkern enthalten.

Geeignete "Heteroaryl-Ringe" bzw. "Heteroaryl-Reste" sind beispielsweise

Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Chinoliny, Furyl, Furazanyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl.

Bevorzugte Heteroarylreste sind Thienyl, Furanyl, Benzothienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, besonders bevorzugte Thienyl, Furanyl und Benzothienyl, insbesondere bevorzugt Thienyl.

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

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 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, 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-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, 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.

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

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-

- 5 (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,
 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-
- 10 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.

20

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

- 25 Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-,
 30 Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze,

Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze) und Salze von Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

- 5 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.

10

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

15

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

20 erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle

25 polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

25

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I, wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate

30 und physiologisch funktionelle Derivate wie hierin beschrieben.

30

Verwendung

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

- 10 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, wie zum Beispiel der hormonsensitiven Lipase (HSL) ist.

15

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-Resistenz) - Metabolisches Syndrom
 3. Diabetes mellitus, insbesondere Typ 2 Diabetes einschließlich der Verhinderung der damit verbundenen Folgeerkrankungen.
- Besondere Aspekte sind dabei die
- Hyperglykämie,
 - Verbesserung der Insulinresistenz,
 - Verbesserung der Glucose-Toleranz,
 - Schutz der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse

- Verhinderung makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen

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

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

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

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
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
- Pankreatitis
- Andere entzündliche Zustände

- Retinopathie
- Fettzell-Tumore (adipose cell tumors)
- Fettzell-Karzinome, wie z.B. Liposarkome
- 5 - 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 Organe, des Genitaltraktes, Prostata-Karzinome etc.
- akute und chronische myeloproliferative Erkrankungen und Lymphome
- Angiogenese
- 10 - Neurodegenerative Erkrankungen
- Alzheimersche Krankheit
- Multiple Sklerose
- Morbus Parkinson
- Erythemat-squamöse Dermatosen, wie z.B. Psoriasis (Schuppenflechte)
- 15 - Akne vulgaris
- Andere Hautkrankheiten und dermatologische Zustände, die durch PPAR moduliert werden
- Ekzeme und Neurodermitis
- Dermatitis, wie z.B. seborrhoische Dermatitis oder Lichtdermatitis
- 20 - Keratitis und Keratosen, wie z.B. seborrhoische Keratosen, senile Keratosen, aktinische Keratose, photo-induzierte Keratosen oder Keratosis follicularis
- Keloide und Keloid-Prophylaxe
- Warzen, einschließlich Kondylomata oder Kondylomata acuminata
- Human papilloma viral (HPV) Infektionen, wie z.B. venerische Papillomata, virale Warzen, wie z.B. Molluscum contagiosum, Leukoplakie
- 25 - Papulöse Dermatosen, wie z.B. Lichen planus
- Hautkrebs, wie z.B. Basalzellkarzinome, Melanome oder kutane T-Zell Lymphome
- Lokalisierte, benigne epidermale Tumore, wie z.B. Keratoderma, epidermale Naevi
- 30 - Frostbeulen

- Hoher Blutdruck
- Syndrom X
- Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS)
- Asthma
- 5 - Osteoarthritis
- Lupus erythematoses (LE) oder entzündliche rheumatische Erkrankungen, wie z.B. Rheumatoide Arthritis
- Vaskulitis
- Auszehrung (Kachexie)
- 10 - Gicht
- Ischämie/Reperfusions Syndrom
- Akutes respiratorisches Distress Syndrom (ARDS) („Schocklunge“)

15 Galenik

- 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
- 20 Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3 -10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute
- 25 verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können
- 30 beispielsweise von 0,05 bis 1000 mg, typischerweise von 0,5 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I

- selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer erfindungsgemäßer Verbindungen. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.
- 15 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente 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 Verdünnungsmittel und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersgierenden 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 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 sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem

Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

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

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

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten
20 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)
25 beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

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

Kombinationen mit anderen Medikamenten

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder in Kombination mit einem oder mehreren weiteren pharmakologischen Wirkstoffen verabreicht werden.

- 5 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

10

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

15

5. entzündungshemmende Wirkstoffe
6. Wirkstoffe zur Behandlung von malignen Tumoren
7. antithrombotische Wirkstoffe
8. Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck
9. Wirkstoffe zur Behandlung von Herzinsuffizienz und

20

10. Wirkstoffe zur Behandlung und/oder Prävention von durch Diabetes verursachten bzw. mit Diabetes assoziierten Komplikationen.

11. Wirkstoffe zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten
12. Wirkstoffe zur Behandlung von Krankheiten des Zentralen Nervensystems
13. Wirkstoffe zur Behandlung von Drogen-, Nikotin- und Alkoholabhängigkeit

25

14. Schmerzmittel

30

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.

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
5 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
10 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),
15 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
20 wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die Wirkstoffe umfassen vorzugsweise
Sulfonylharnstoffe,
Biguanide,
Meglitinide,
25 Oxadiazolidindione,
Thiazolidindione,
Glukosidase-Inhibitoren,
Hemmstoffe der Glykogen Phosphorylase,
Glukagon-Antagonisten,

- Glukokinase Aktivatoren,
 Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase,
 Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4),
 Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT),
 5 GLP-1-Agonisten,
 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,
 10 Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder
 Glykogenolyse beteiligt sind,
 Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der
 Glukoserückresorption,
 Hemmstoffe der 11 β -HSD1,
 15 Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B),
 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,
 20 Verbindungen, die die Thermogenese erhöhen,
 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
 25 Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor, wie Simvastatin, Fluvastatin,
 Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin oder L-659699,
 verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
 30 Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiquesside,
 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.

5

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.

- 10 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
15 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
20 WO2006018116 oder in J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005 beschrieben, verabreicht.

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

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

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

- 5 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
10 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
15 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.

- 20 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.

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

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

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.

- 5 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),
10 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.

- 15 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.

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

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem HM74A Rezeptor Agonisten, wie z.B. Nicotinsäure,
25 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),
30 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 Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid, verabreicht.

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

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

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

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

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, einem Sulfonylharnstoff und

Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulfonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc., verabreicht.

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

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Aktivatoren der Glukokinase, wie z. B. RO-4389620, LY-2121260
15 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 oder solchen wie sie z. B. von Prosidion in WO2004072031, WO2004072086, 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
20 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
25 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,
30 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-917, verabreicht.

- 5 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.

- 10 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.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), wie z. B. Vildagliptin (LAF-237), Sitagliptin (MK-0431), Saxagliptin ((BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X oder wie sie in 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
20 012873.4 beschrieben sind, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11β-HSD1), wie z. B. BVT-2733 oder solche, wie sie z. B. in WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71,
30 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. B. in WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151,
5 PCT/EP2005/01294 oder DE 10 2004 060542.4 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2), wie z.B. KGA-2727, T-1095 und SGL-0010 oder wie sie z. B. in
10 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
15 WO01/17981, WO01/66531, WO2004035550, WO2005073199 oder WO03/051842 beschrieben, verabreicht.

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

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Glykogen Synthase Kinase-3 beta (GSK-3 beta),
30 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.

- 5 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.

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

- 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
15 WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553 oder WO2005097129 beschrieben sind, verabreicht.

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

- 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);
25 NPY-Antagonisten wie z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A);
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-
30 36, welches sich in vivo an Serum Albumin konjugiert) oder solche, wie sie in WO2005080424 beschrieben sind;

- 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,
- 5 WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209,
- 10 WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62,
- 15 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,
- 20 WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901,
- 25 WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077 oder WO2006024390 beschrieben sind;
- Orexin-Rezeptor Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A) oder solche, wie sie z. B. in WO200196302,
- 30 WO200185693, WO2004085403 oder WO2005075458 beschrieben sind);

- Histamin H3 Rezeptor Agonisten (z. B. 3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208) oder solche, wie sie in WO200064884, WO2005082893 beschrieben sind);
- 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));
- 5 CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin);
- Urocortin-Agonisten;
- β3-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));
- 10 MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten;
- MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (wie z. B. NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 oder solche Verbindungen, wie sie in WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025,
- 15 WO2005070898, WO2005070925, WO2006018280, WO2006018279, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002002744, WO2003004027 oder FR2868780 beschrieben sind);
- CCK-A Agonisten (wie z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-yl]carbamoyl}-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure-Trifluoressigsäuresalz
- 20 (WO 99/15525), SR-146131 (WO 0244150) oder SSR-125180);
- Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine);
- gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549);
- 5-HT-Rezeptor Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111);
- 25 5-HT2C Rezeptor Agonisten (wie z.B. APD-356, BVT-933 oder solche, wie sie in WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304 oder WO2005082859 beschrieben sind);
- 5-HT6 Rezeptor Antagonisten, wie sie z.B. in WO2005058858 beschrieben sind;
- Bombesin-Rezeptor Agonisten (BRS-3 Agonisten);
- 30 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));

Growth Hormone Secretagogue Receptor Antagonisten (Ghrelin Antagonisten) wie z.

5 B. A-778193 oder solche, wie sie in WO2005030734 beschrieben sind;

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

entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren;

Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena,

10 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);

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;

15 WO2005072740; JP2005206492 oder WO2005013907 beschrieben;

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

WO2004005277 beschrieben;

Oxyntomodulin;

Oleoyl-Estron

20

oder Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors (thyroid hormone receptor agonists)

wie z. B. KB-2115 oder solche, wie in WO20058279, WO200172692, WO200194293;

WO2003084915, WO2004018421 oder WO2005092316 beschrieben, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;

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

Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10),

1615-1622.

30

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

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

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

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

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
10 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 getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei
15 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 Kombination mit PDE Inhibitoren (Phosphodiesterase), wie sie z. B. in
20 WO2003/077949 oder WO2005012485 beschrieben sind, verabreicht.

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

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

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

- 5 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 Kombination mit Opioid Antagonisten, wie sie z. B. in WO2005107806 oder
10 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
15 beschrieben sind, verabreicht.

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

- 20 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.

- 25 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.

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

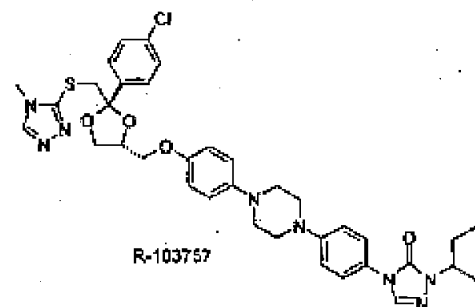
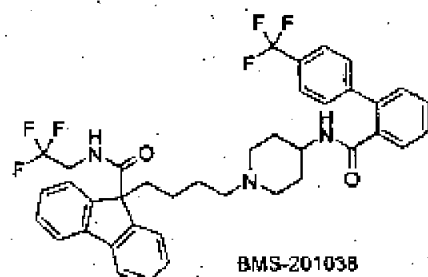
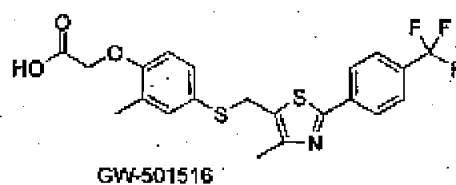
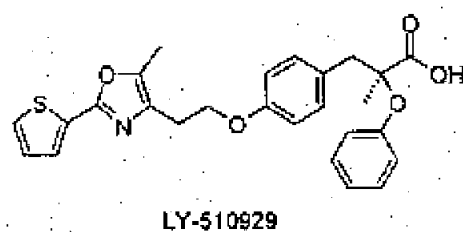
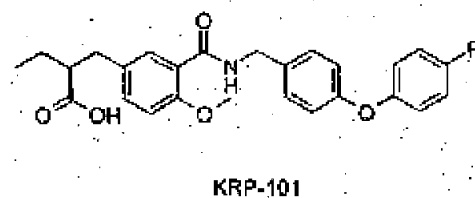
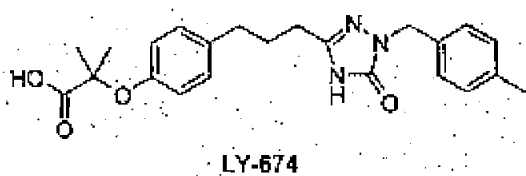
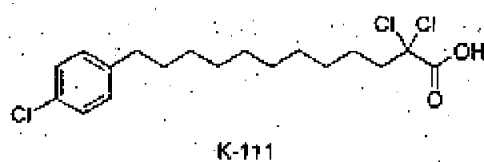
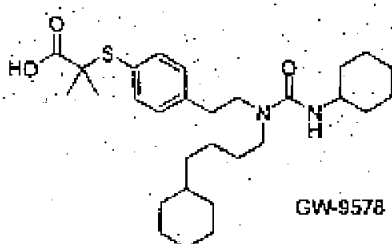
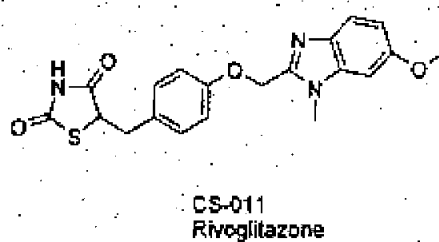
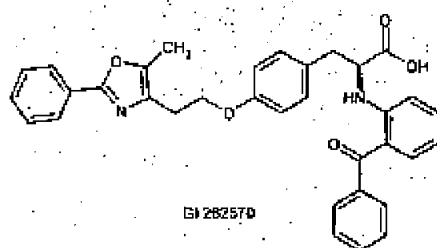
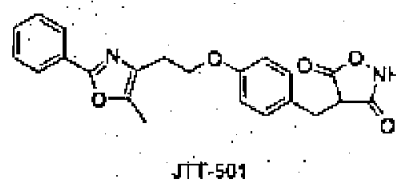
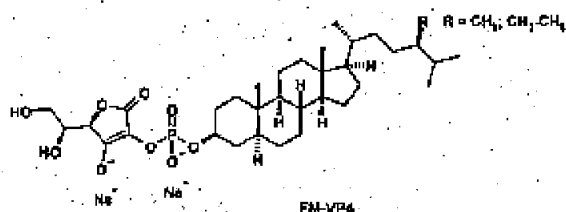
Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit NRIs (Norepinephrine reuptake inhibitors), wie sie z. B. in WO2002053140 beschrieben sind, verabreicht.

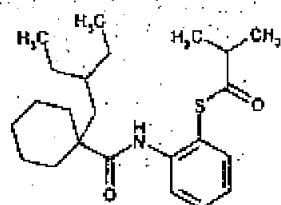
- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit MOA (E-beta-methoxyacrylate), wie z.B. Segeline oder wie sie z. B. in WO2002053140 beschrieben sind, verabreicht.

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

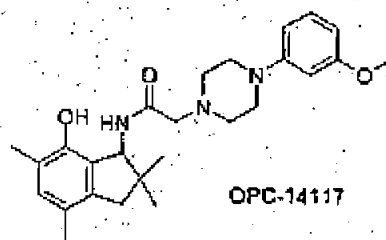
- Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und
15 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen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

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

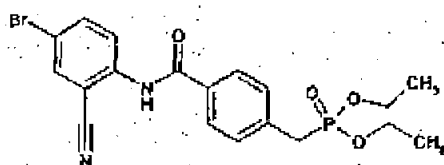




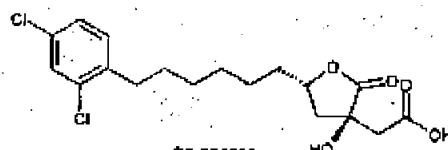
JTT-705



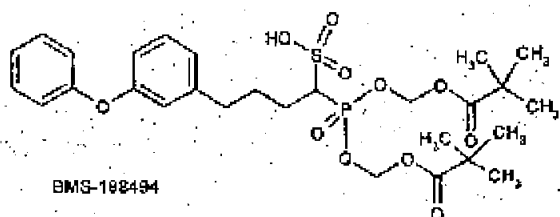
OPC-14117



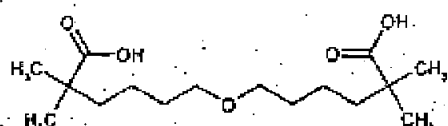
NO-1386



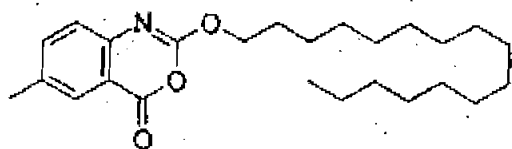
SB-204890



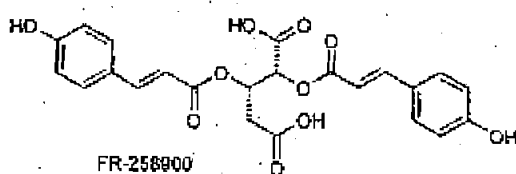
BMS-182494



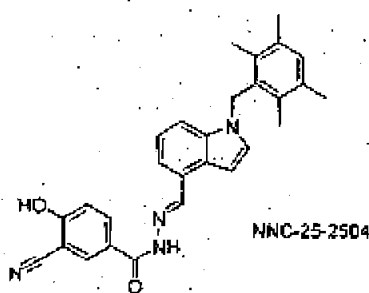
CI-1027



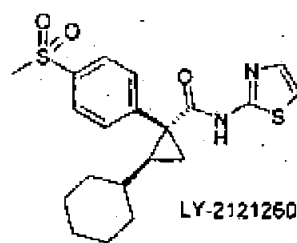
ATL-962



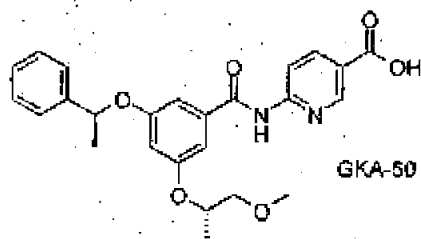
FR-258900



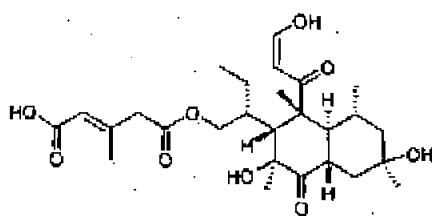
NNC-25-2504



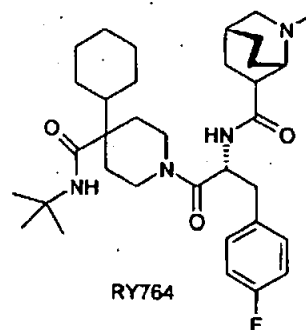
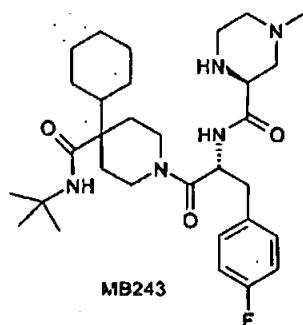
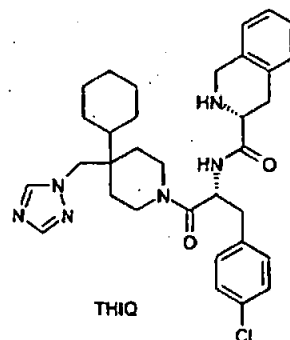
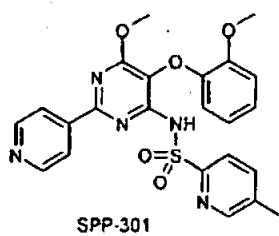
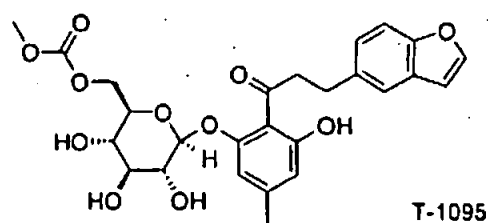
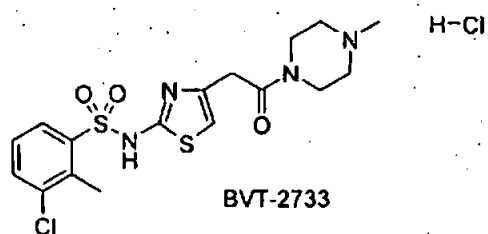
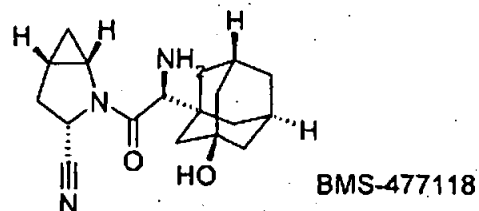
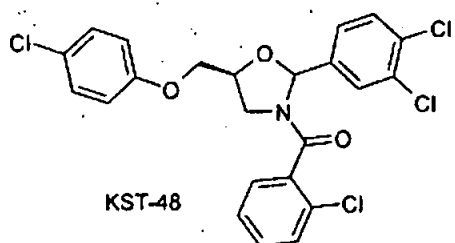
LY-2121260

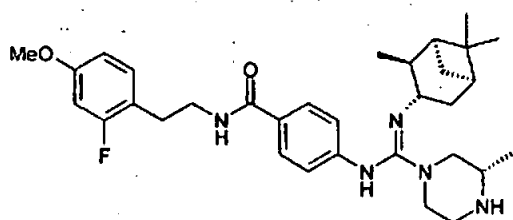


GKA-50

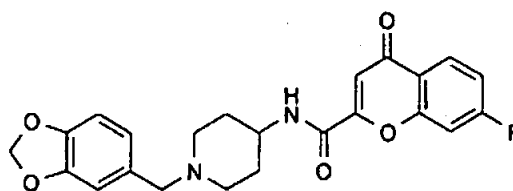


FR-225654

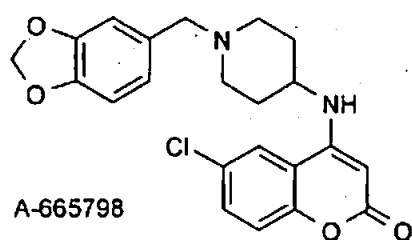




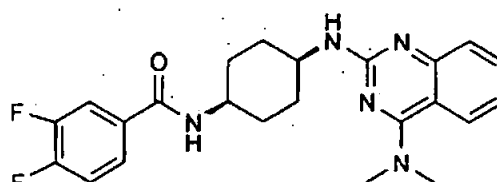
CHIR-785



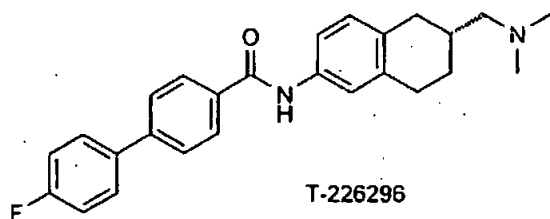
A-761



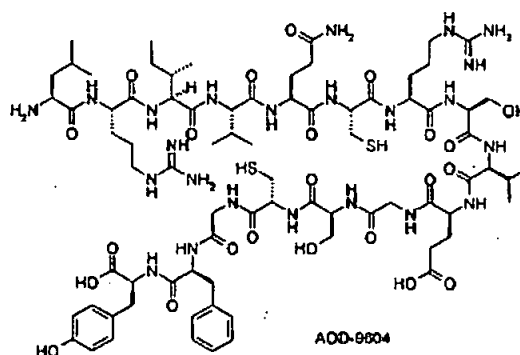
A-665798



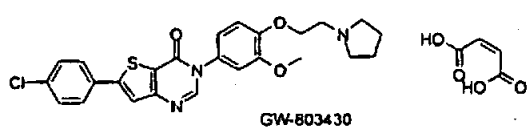
ATC-0175



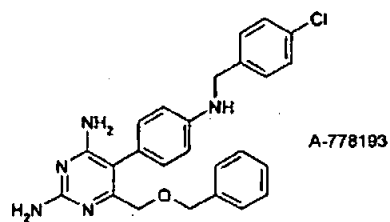
T-226296



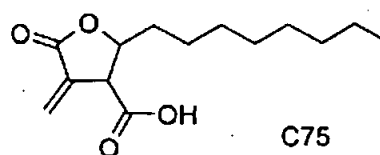
AOD-9604



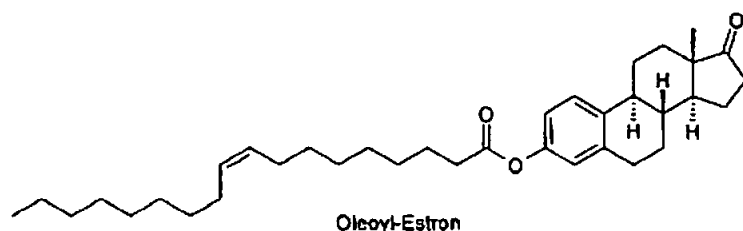
GW-803430



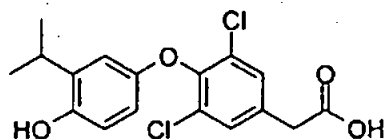
A-778193



C75



Oleoyl-Estron



KB-2115

- 5 Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurde an folgendem Enzymtestsystem geprüft:

Test auf Hemmung der EL:

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

- Zur Herstellung der Substratlösung werden 100 µg 1,2-bis-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phospho-choline (Hersteller Molecular Probes), 2,4 mg Tripalmitin (Sigma) und 7,9 mg DOP – Cholin (1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholin) in 393 µl Chloroform aufgenommen und im Anschluss
- 25 157 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 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.

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

In diesem Test zeigten die Verbindungen der Beispiele folgende von IC_{50} –Werte:

Beispiel	IC_{50} [µM] EL
1	0,02
9	0,08
10	0,51
15	0,52
23	0,031
28	0,44
36	0,71
55 + 56	0,01*
59 + 60	0,169*
67 + 68	0,061*
75 + 76	0,052*

81 + 82	0,036*
89 + 90	0,015*
113 + 114	0,087*
135 + 136	0,127*
147 + 148	0,028*

* IC₅₀-Wert einer Mischung der angegebenen Regioisomere

5 Verfahren zur Herstellung

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach an und für sich bekannten Methoden z.B. durch Acylierung von

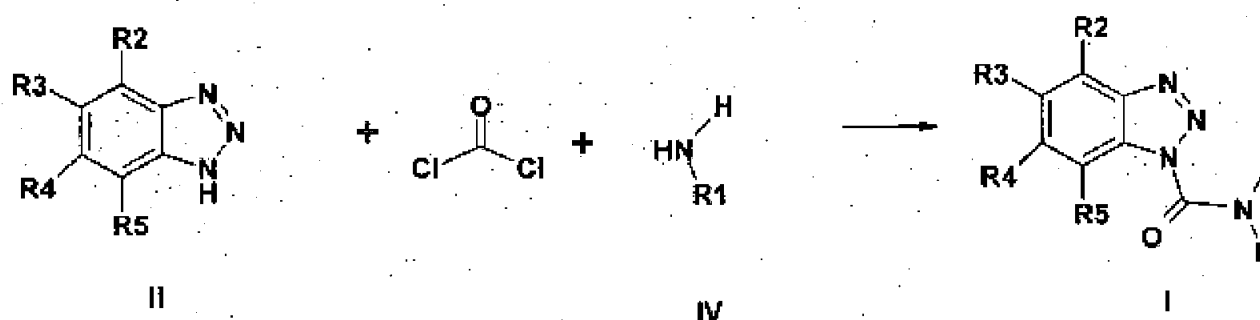
substituierten, bzw. unsubstituiertem Benzotriazol-derivaten II mit Carbamoylchloriden

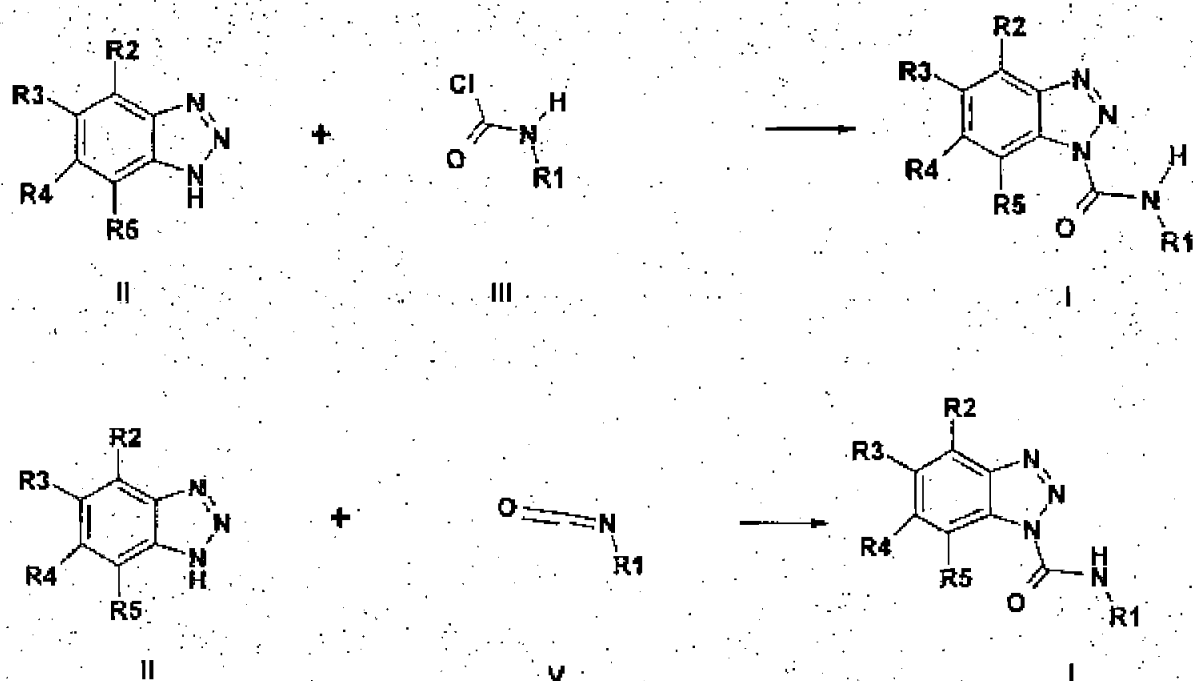
10 III (Methode A), oder in zwei Stufen durch Umsetzung von Benzotriazol-derivaten II mit Phosgen oder Äquivalenten wie Chlör-carbonsäuretrichlormethylester,

Carbonsäureditrichlormethylester oder Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und

weiterer Umsetzung des erhaltenen Benzotriazol-carbonsäurederivats mit Aminen IV (Methode B). Ebenso können die Benzotriazol-derivate II auch mit den

15 entsprechenden Isocyanaten V R1-N=C=O umgesetzt werden (Methode C).





- 5 Da bei diesen Reaktionen in der Regel Säuren freigesetzt werden, empfiehlt es sich zur Beschleunigung Basen wie Pyridin, Triethylamin, Natronlauge oder Alkalicarbonat zu zusetzen. Die Reaktionen können in weiten Temperaturbereichen durchgeführt werden. In der Regel hat es sich als vorteilhaft herausgestellt, bei 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels zu arbeiten. Als Lösemittel kommen
- 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 Benzotriazol-derivate sind kommerziell
- 15 erhältlich oder lassen sich nach Literatur bekannten Verfahren herstellen (z.B. C. Flouzat, Y. Bresson, A. Mattio, J. Bonnet, G. Guillaumet J:Med.Chem 1993, 36, 497-503; F. Mutterer, C.D. Weis, J. Het. Chem. 1976, 13, 1103-1104; K.Bowden, G. Crank, W.J.Ross, J.Chem.Soc. 1968, 172-185).

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

5 Beispiele

Methode A:

Zu einer Lösung von 2 mmol 1H-Benzotriazol in Pyridin (5 mL) und Dichlormethan (10 mL) wird eine Lösung des entsprechenden Carbamoylchlorids (1 mmol) in
10 Dichlormethan (10 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei RT gerührt, dann mit EtOAc (15 mL) versetzt, über Kieselgel filtriert und das Filtrat eingeeengt. Das Produkt wird durch präparative HPLC gereinigt und gefriergetrocknet.

Methode B:

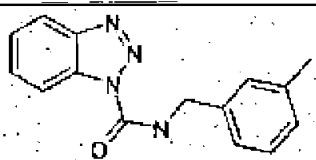
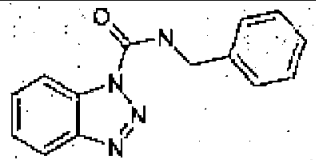
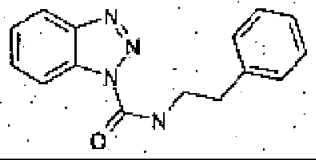
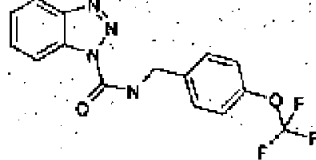
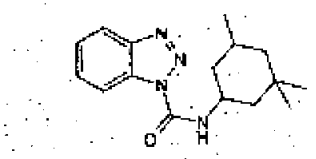
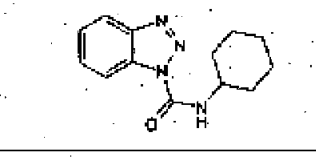
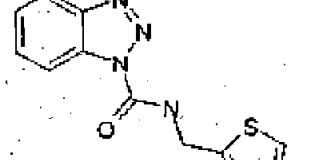
15 a) Herstellung einer Benzotriazol-1-carbonsäurechlorid-Lösung

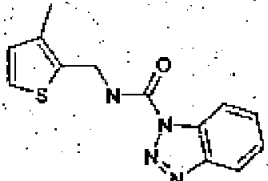
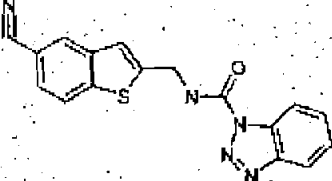
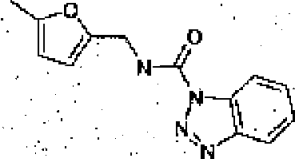
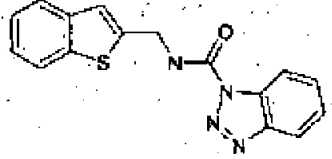
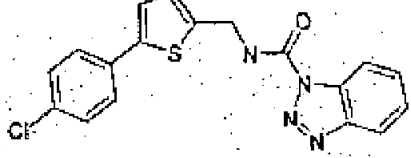
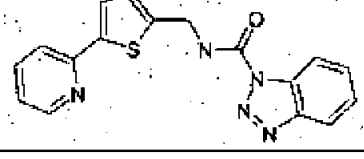
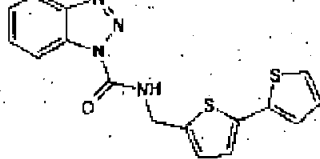
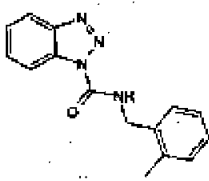
Zu einer Phosgenlösung (20% in Toluol; 90 mL; 182 mmol) tropft man unter Eiskühlung eine Lösung von Benzotriazol (6 g, 50,4 mmol) und Triethylamin (7 mL) in THF (100 mL) zu. Das Eisbad wird entfernt und die Lösung noch 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand in Pyridin zu einem
20 Gesamtvolumen von 25 mL aufgenommen.

b) Umsetzung der Benzotriazolcarbonsäurechloride zu den entsprechenden Benzotriazol-1-carbonsäureamiden

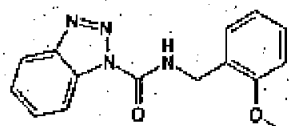
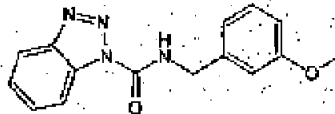
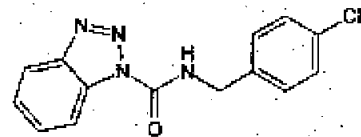
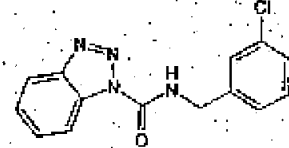
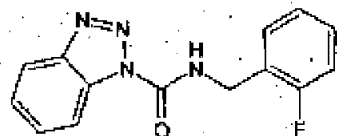
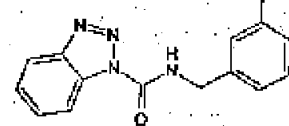
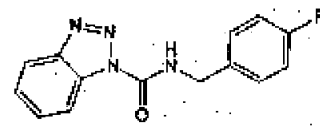
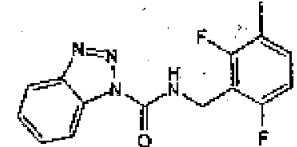
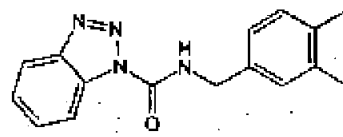
Jeweils 10 Amine (2 mmol) werden in Pyridin (5 mL) gelöst. Die Ansätze werden mit
25 Benzotriazol-1-carbonsäurechlorid-Lösung (1 mL, ~ 2 mmol) inkubiert und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, die Rückstände in EtOAc aufgenommen, über Kieselgel filtriert und die Filtrate im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Die Rohprodukte werden durch Flash Chromatographie oder präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird als Gemisch der Regioisomeren erhalten, wenn R2 ungleich R5 und
30 R3 ungleich R4 ist, die durch bekannte Methoden, insbesondere chromatographische Methoden getrennt werden können.

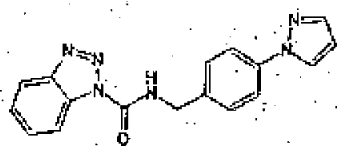
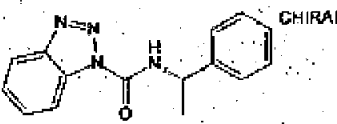
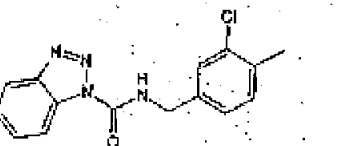
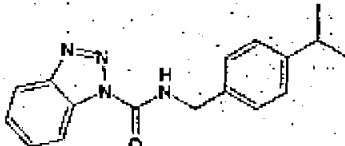
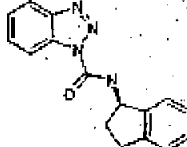
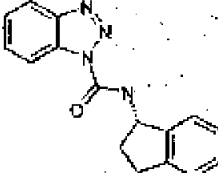
Folgende Verbindungen wurden bevorzugt nach Methode B hergestellt:
(Die Identifizierung der Verbindungen erfolgte mit Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie).

Beispiel	Verbindung	Mw
1		266,31
2		252,28
3		266,31
4		336,28
5		286,38
6		244,30
7		258,30
8		242,24

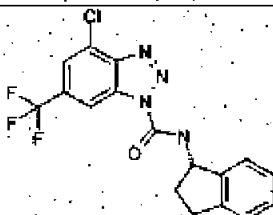
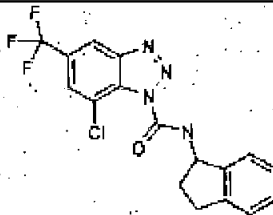
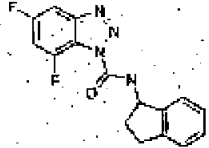
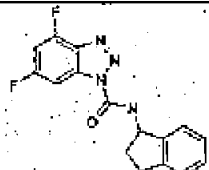
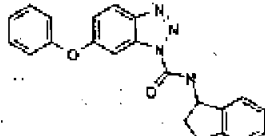
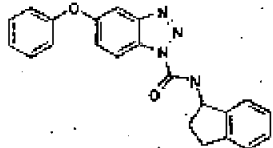
Beispiel	Verbindung	Mw
9		272,33
10		333,37
11		256,27
12		308,36
13		368,85
14		335,39
15		340,43
16		266,31

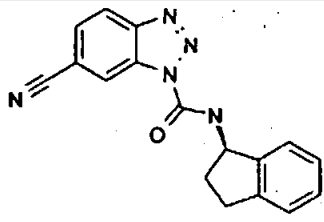
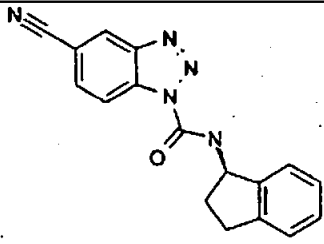
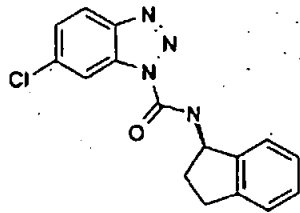
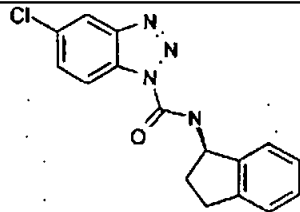
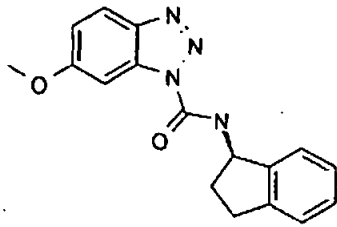
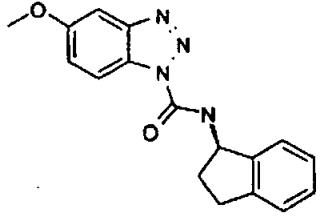
Beispiel	Verbindung	Mw
17		266,31
18		246,31
19		280,33
20		272,35
21		280,33
22		270,27
23		266,31
24		320,28
25		312,33

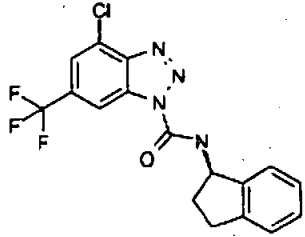
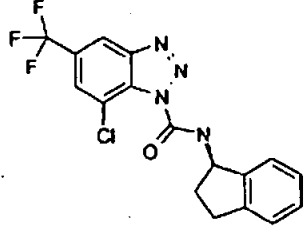
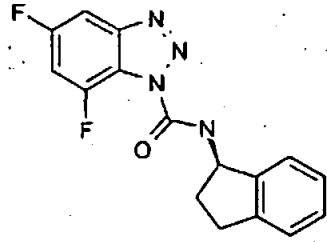
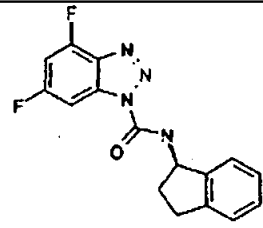
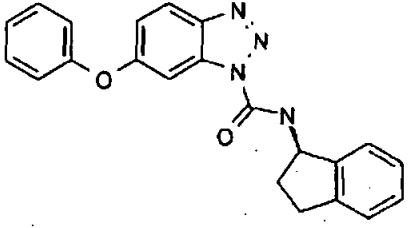
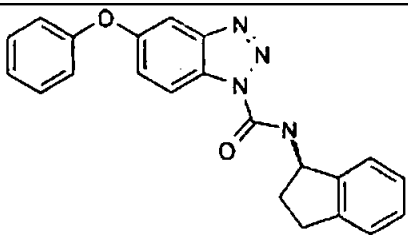
Beispiel	Verbindung	Mw
26		282,30
27		282,30
28		286,72
29		286,72
30		270,27
31		331,17
32		270,27
33		302,29
34		280,33

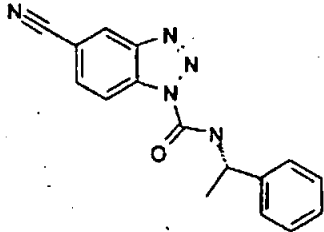
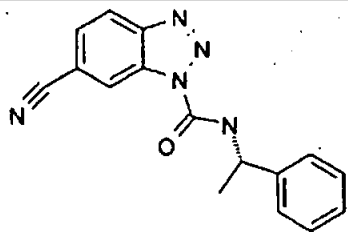
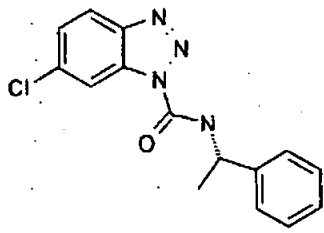
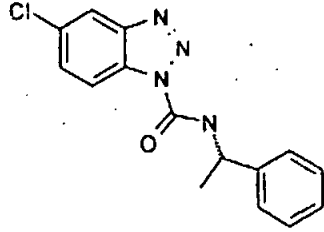
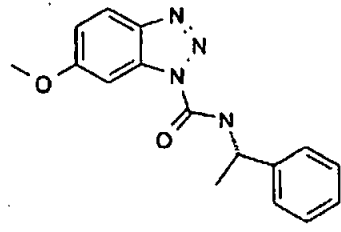
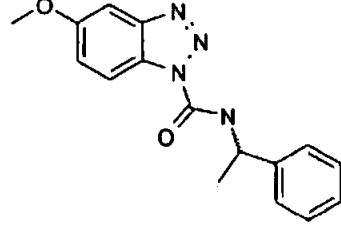
Beispiel	Verbindung	Mw
35		318,34
36	 CHIRAL	286,31
37		300,75
38		294,36
39	 Chiral	278,32
40	 Chiral	278,32

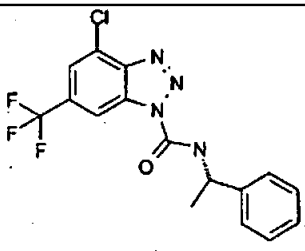
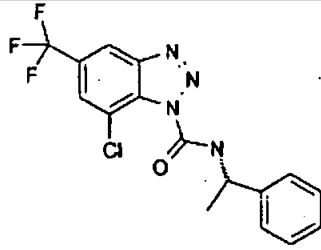
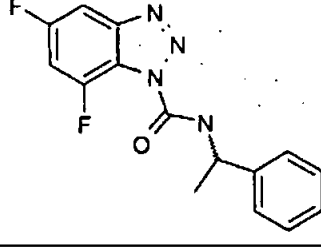
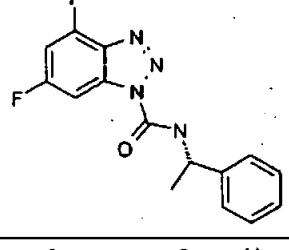
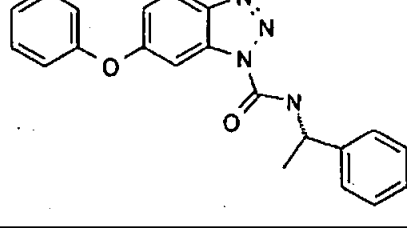
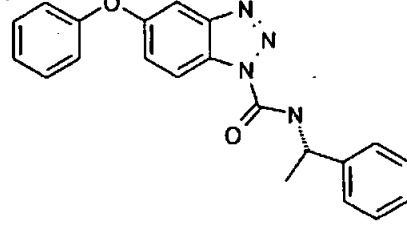
Beispiel	Verbindung	Mw
41		303,33
42		303,33
43		312,76
44		312,76
45		308,34
46		308,34

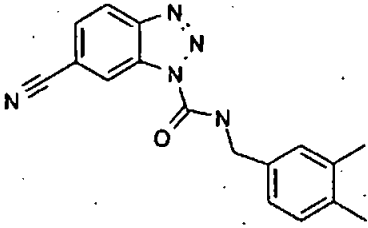
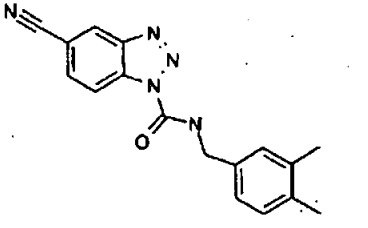
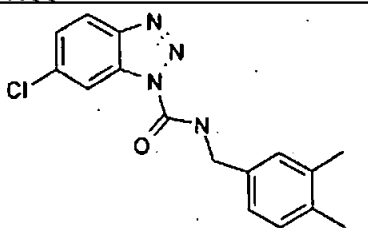
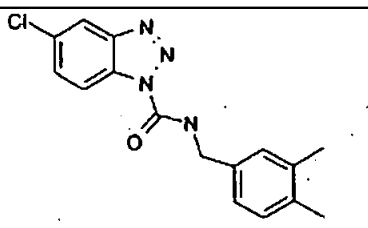
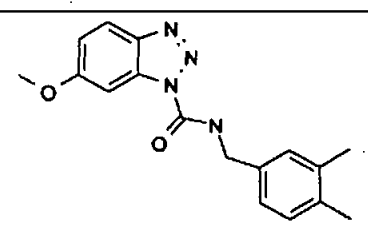
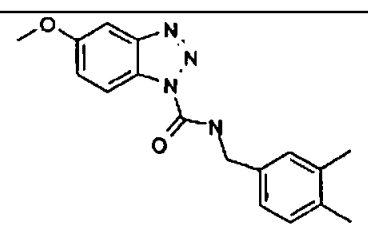
Beispiel	Verbindung	Mw
47		380,76
48		380,76
49		314,30
50		314,30
51		370,41
52		370,41

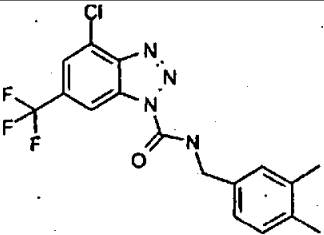
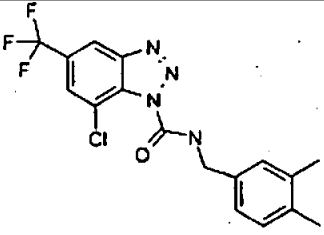
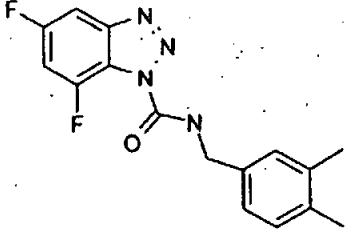
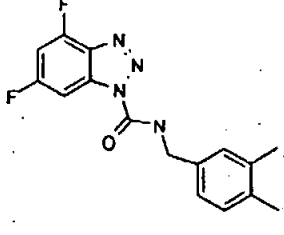
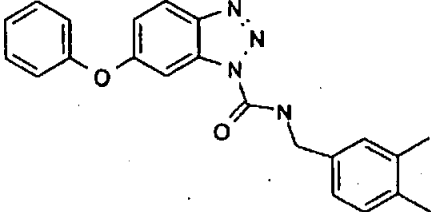
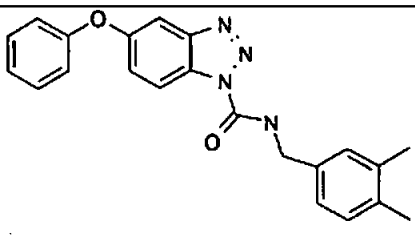
Beispiel	Verbindung	Mw
53		303,33
54		303,33
55		312,76
56		312,76
57		308,34
58		308,34

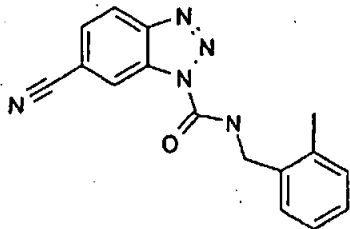
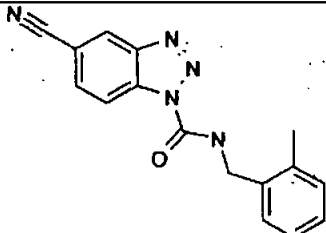
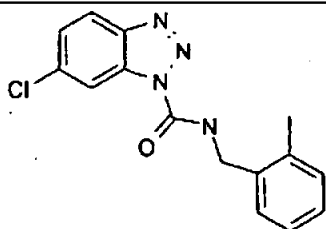
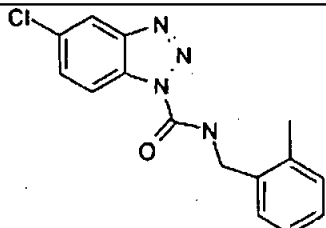
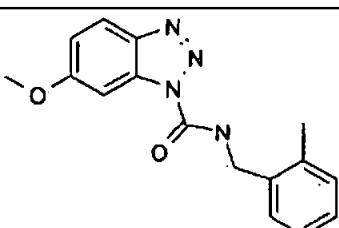
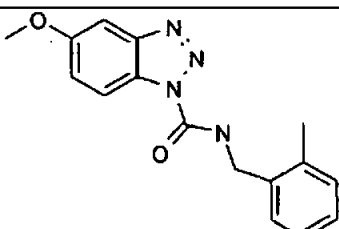
Beispiel	Verbindung	Mw
59		380,76
60		380,76
61		314,30
62		314,30
63		370,41
64		370,41

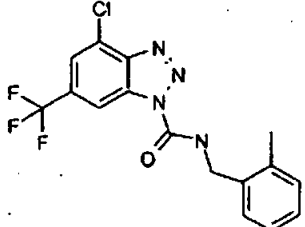
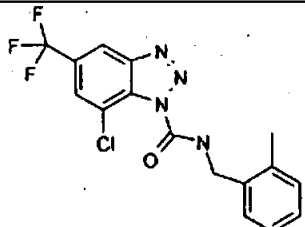
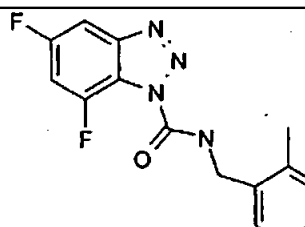
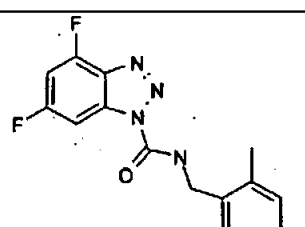
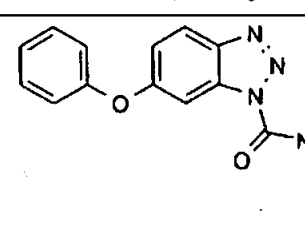
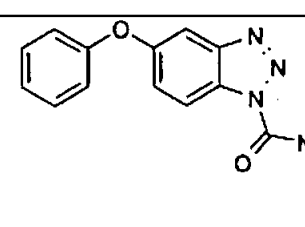
Beispiel	Verbindung	Mw
65		291,31
66		291,31
67		300,75
68		300,75
69		296,33
70		296,33

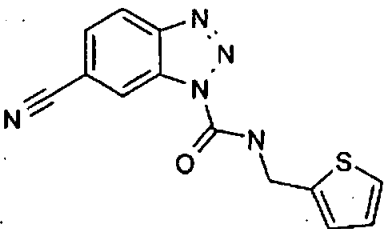
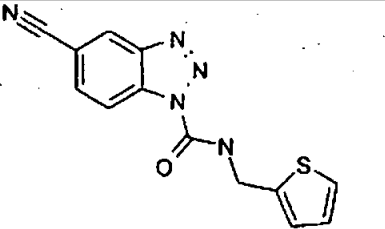
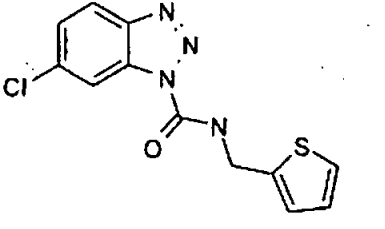
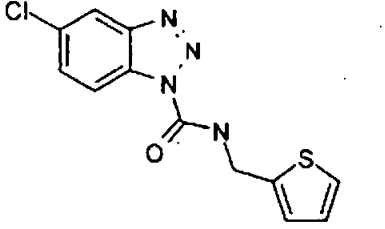
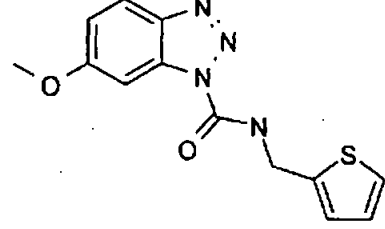
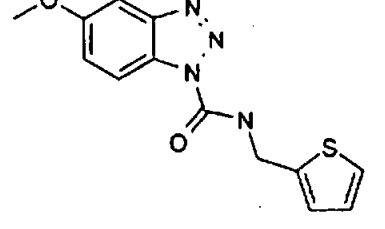
Beispiel	Verbindung	Mw
71		368,75
72		368,75
73		302,29
74		302,29
75		358,40
76		358,40

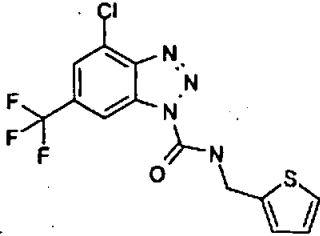
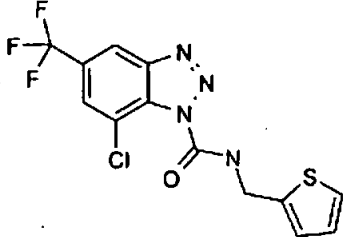
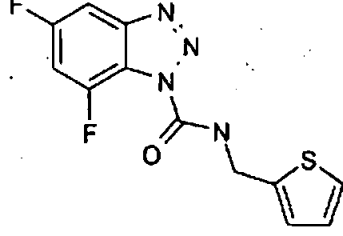
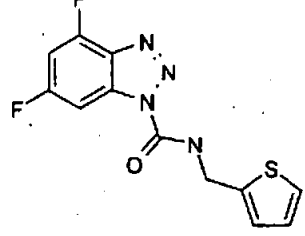
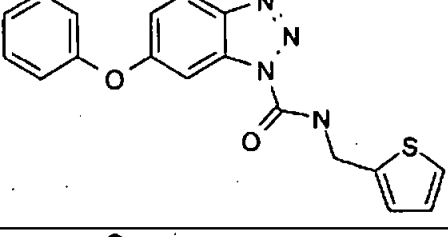
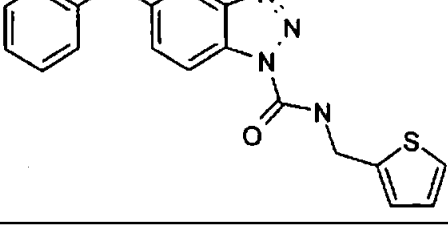
Beispiel	Verbindung	Mw
77		305,34
78		305,34
79		314,78
80		314,78
81		310,36
82		310,36

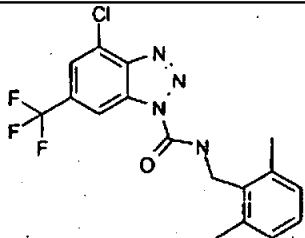
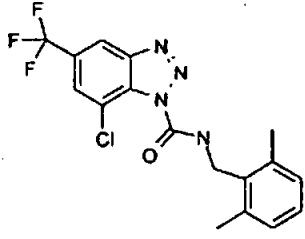
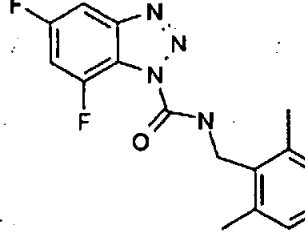
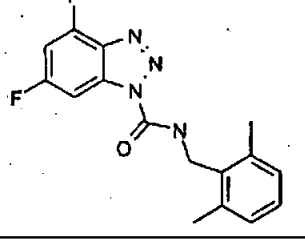
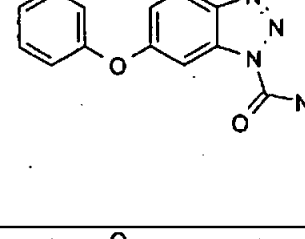
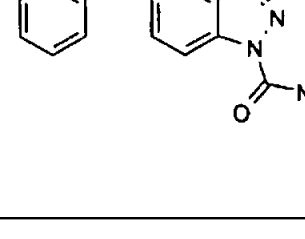
Beispiel	Verbindung	Mw
83		382,78
84		382,78
85		316,31
86		316,31
87		372,43
88		372,43

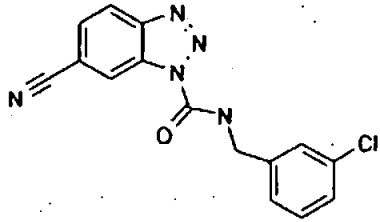
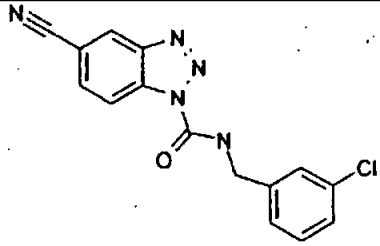
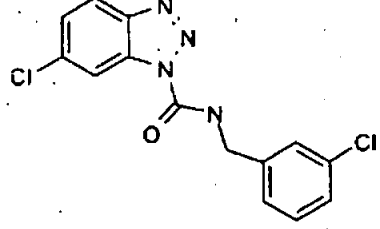
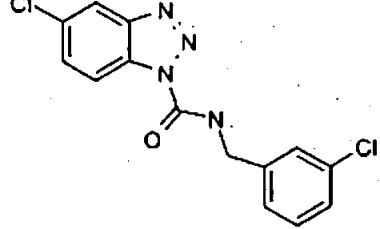
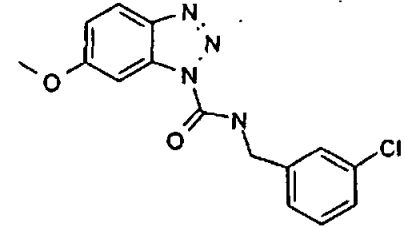
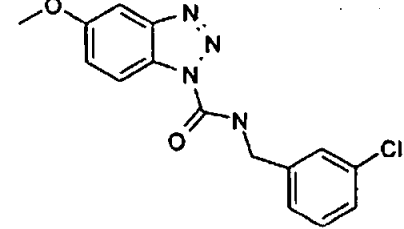
Beispiel	Verbindung	Mw
89		291,31
90		291,31
91		300,75
92		300,75
93		296,33
94		296,33

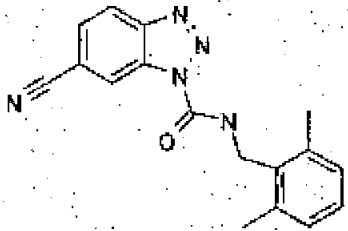
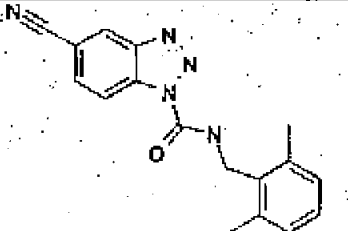
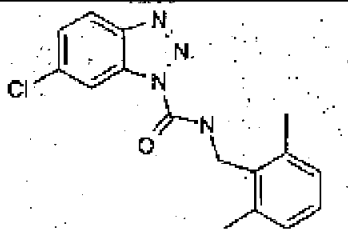
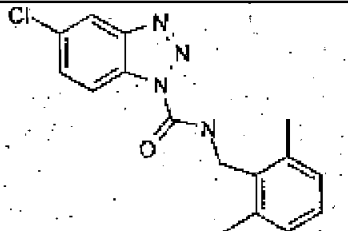
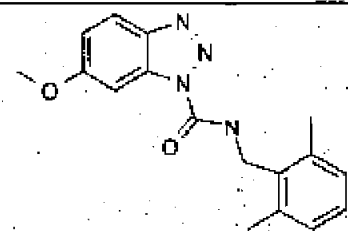
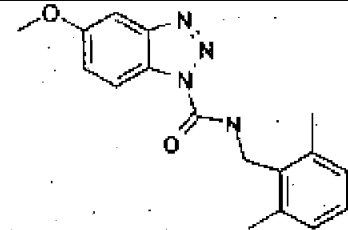
Beispiel	Verbindung	Mw
95		368,75
96		368,75
97		302,29
98		302,29
99		358,40
100		358,40

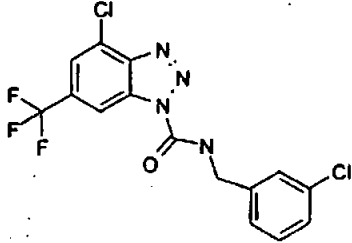
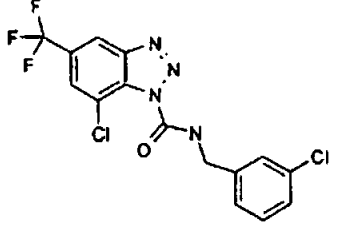
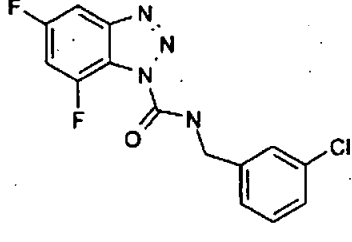
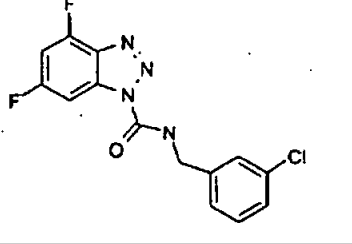
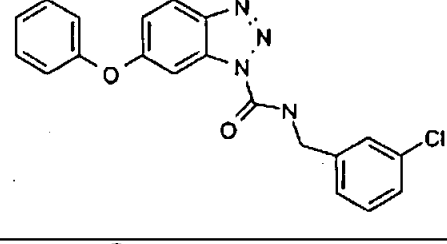
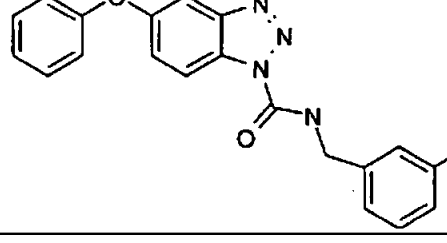
Beispiel	Verbindung	Mw
101		283,31
102		283,31
103		292,75
104		292,75
105		288,33
106		288,33

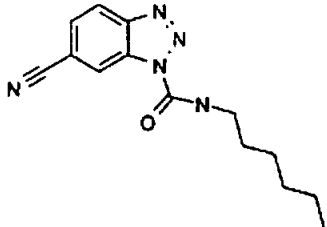
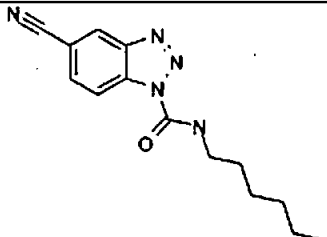
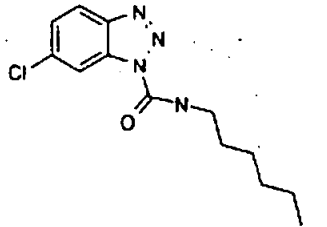
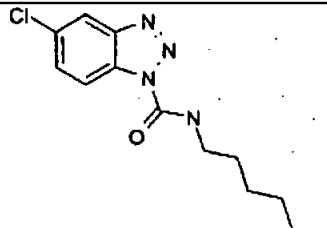
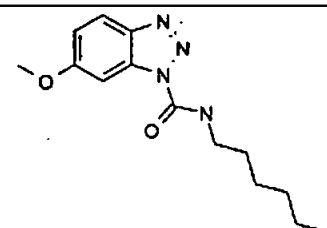
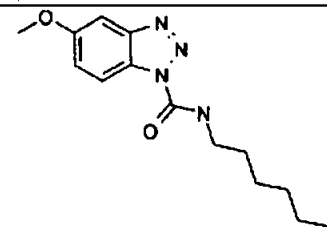
Beispiel	Verbindung	Mw
107		360,75
108		360,75
109		294,28
110		294,28
111		350,40
112		350,40

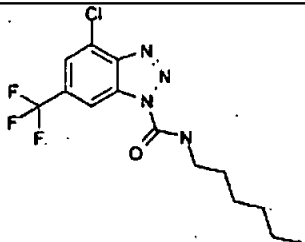
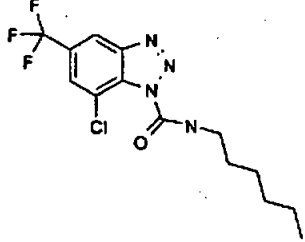
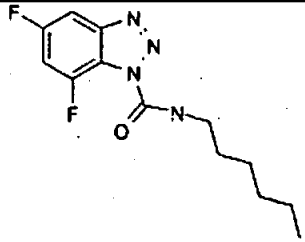
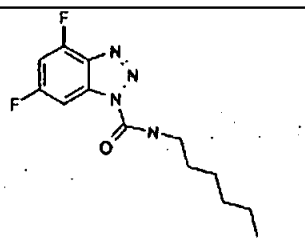
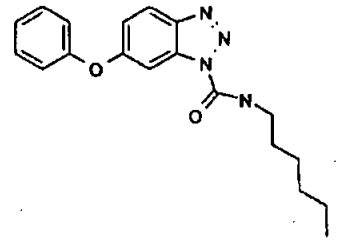
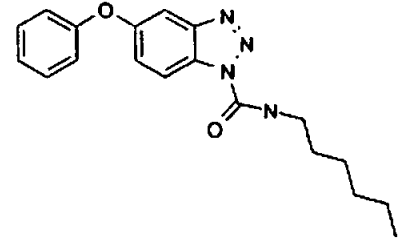
Beispiel	Verbindung	Mw
119		382,78
120		382,78
121		316,31
122		316,31
123		372,43
124		372,43

Beispiel	Verbindung	Mw
125		311,73
126		311,73
127		321,17
128		321,17
129		316,75
130		316,75

Beispiel	Verbindung	Mw
113		305,34
114		305,34
115		314,78
116		314,78
117		310,36
118		310,36

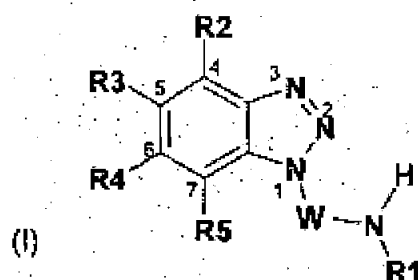
Beispiel	Verbindung	Mw
131		389,17
132		389,17
133		322,70
134		322,70
135		378,82
136		378,82

Beispiel	Verbindung	Mw
137		271,32
138		271,32
139		280,76
140		280,76
141		276,34
142		276,34

Beispiel	Verbindung	Mw
143		348,76
144		348,76
145		282,30
146		282,30
147		338,41
148		338,41

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel I



worin:

W $-(C=O)-$, $-SO-$, $-SO_2-$;

R1 (C_5-C_{16}) -Alkyl, (C_5-C_{12}) -Cycloalkyl, X-Aryl, X-Heteroaryl, X- (C_5-C_{12}) -Cycloalkyl oder (C_6-C_{14}) -Bicyclus, wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus ein oder mehrfach 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) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl substituiert und durch Y-Aryl, Y-Heteroaryl, Y- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl einfach substituiert sein kann, worin Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl 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) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl ein bis dreifach substituiert sein kann;

X (C₁-C₃)-Alkylen, welches durch Halogen, (C₁-C₃)-Alkyl, Hydroxy oder Trifluormethyl ein oder mehrfach substituiert sein kann;

Y eine Bindung, (C₁-C₃)-Alkylen, -O-, -NH-;

R₂, R₃, R₄, R₅ gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Haloalkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, Phenoxy, NR₆R₇, Cyano, Nitro, COOR₆, CO-NR₆R₇, -S-R₆, -SO-R₆, -SO₂-R₆, Aminosulfonyl, Pentafluorsulfanyl, Aryl, Heteroaryl, O-Heteroaryl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, CO-R₆, CO-NR₆R₇, O-CO-NR₆R₇, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₆R₇ oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

R₆, R₇ gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

bedeuten,

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

W -(C=O)- bedeutet.

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

W $-(C=O)-$;

R1 (C_5-C_{16}) -Alkyl, (C_5-C_{12}) -Cycloalkyl, X-Aryl, X-Heteroaryl oder (C_8-C_{14}) -Bicyclus, wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus ein oder
 5 mehrfach 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) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl,
 10 Aminosulfonyl substituiert und durch Y-Aryl, Y-Heteroaryl, Y- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl einfach substituiert sein kann, worin Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl durch bevorzugt Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C_1-C_6) -Alkylamino, di- (C_2-C_{12}) -Alkylamino, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, ein bis zweifach substituiert sein kann;

X $-CH_2-$, welches durch Halogen, Methyl oder Hydroxy einfach substituiert sein kann;

20 Y eine Bindung, $-O-$, $-NH-$;

R2, R3, R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano, Phenoxy, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Pentafluorsulfanyl, oder unsubstituiertes oder ein
 25 oder mehrfach durch F substituiertes (C_1-C_3) -Alkyloxy;

bedeuten,

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

W $-(C=O)-$;

5

R1 (C_6-C_{12}) -Alkyl, X-Phenyl, X-Heteroaryl, oder Bicyclus, wobei Aryl, Heteroaryl oder Bicyclus ein oder mehrfach durch bevorzugt Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyloxy, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl substituiert und durch Y-Phenyl, Y-Heteroaryl einfach substituiert sein kann, worin Phenyl oder Heteroaryl durch bevorzugt Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, ein bis zweifach substituiert sein kann;

10

X $-CH_2-$, welches durch Fluor, Methyl oder Hydroxy substituiert sein kann;

15

Y eine Bindung;

20 R2, R3, R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano, Phenoxy, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C_1-C_3) -Alkyloxy;

25 bedeuten,

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

30

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

W $-(C=O)-$;

R1 (C_8-C_{12}) -Alkyl, X-Phenyl, X-Heteroaryl, oder Bicyclus der Formel Ia



, mit $n = 1$ oder 2 , wobei Phenyl, Heteroaryl oder Bicyclus

der Formel Ia ein oder mehrfach durch bevorzugt Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyloxy, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl substituiert und durch Y-Phenyl, Y-Heteroaryl einfach substituiert sein kann, worin Phenyl oder Heteroaryl durch bevorzugt Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy ein bis zweifach substituiert sein kann;

X $-CH_2-$, welches durch Fluor, Methyl oder Hydroxy substituiert sein kann;

20 Y eine Bindung;

R2, R3, R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano, Phenoxy, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C_1-C_3) -Alkyloxy;

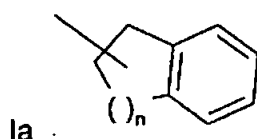
bedeuten,

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

W $-(C=O)-$;

R1 (C_6-C_8) -Alkyl, X-Phenyl, X-Heteroaryl oder Bicyclus der Formel Ia



, mit $n = 1$ oder 2 , wobei Phenyl, Heteroaryl oder Bicyclus

der Formel Ia ein oder mehrfach durch bevorzugt Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyloxy, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl substituiert und durch Y-Phenyl, Y-Heteroaryl einfach substituiert sein kann, worin Phenyl oder Heteroaryl durch bevorzugt Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy ein bis zweifach substituiert sein kann;

X $-CH_2-$, welches durch Methyl substituiert sein kann;

20 Y eine Bindung;

R2, R3, R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Amino, Cyano, Phenoxy, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C_1-C_3) -Alkyloxy;

bedeuten.

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

W $-(C=O)-$;

5

R1 (C_6-C_8) -Alkyl, X-Phenyl, X-Thienyl, X-Furan, X-Benzothienyl, Indanyl oder Tetrahydronaphtyl, wobei Phenyl, Thienyl, Furan, Benzothienyl, Indanyl oder Tetrahydronaphtyl ein-, zwei- oder dreifach durch F, Cl, Br, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, $CO-OCH_3$, $CO-CH_3$, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert und durch Y-Phenyl, Y-Thienyl, Y-Pyridyl, Y-Pyrazolyl einfach substituiert sein kann, worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl oder Pyrazolyl durch bevorzugt F, Cl, Br, Methyl, Methoxy, Hydroxy, Amino, $CO-OCH_3$, $CO-CH_3$, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy ein bis zweifach substituiert sein kann;

10

15

X $-CH_2-$, welches durch Methyl substituiert sein kann;

Y eine Bindung;

20 R2, R3, R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, F, Cl, Methoxy, Trifluormethyl, Cyano, Phenoxy;
bedeuten.

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

W $-(C=O)-$;

30 R1 Hexyl, X-Phenyl, X-Thienyl, X-Furan, X-Benzothienyl oder Indanyl, wobei Phenyl, Thienyl, X-Furan, X-Benzothienyl

ein oder zweifach durch F, Cl, Br, Methyl, Isopropyl, Methoxy, Cyano, Trifluormethyl substituiert und durch Y-Phenyl, Y-Thienyl, Y-Pyridyl, Y-Pyrazolyl einfach substituiert sein kann, worin Phenyl durch Cl substituiert sein kann;

5

X -CH₂-, welches durch Methyl substituiert sein kann;

Y eine Bindung;

10

R2 Wasserstoff, F, Cl;

R3 Wasserstoff, F, Cl, Methoxy, Trifluormethyl, Cyano, Phenoxy;

R4 Wasserstoff, F, Cl, Methoxy, Trifluormethyl, Cyano, Phenoxy;

15

R5 Wasserstoff, F, Cl;

bedeuten.

20

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

R2, R3, R4, R5 Wasserstoff;

25

bedeuten.

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

R2, R3, R5 Wasserstoff;

5 und

R4 nicht Wasserstoff; oder

R2, R4, R5 Wasserstoff;

und

10 R3 nicht Wasserstoff;

bedeuten.

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

12. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1
20 bis 10 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen.

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

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

89

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

5

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

10

17. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Zuständen, die mit erniedrigtem HDL-Spiegel verbunden sind.

15

18. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von atherosklerotischen Erkrankungen.

20

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

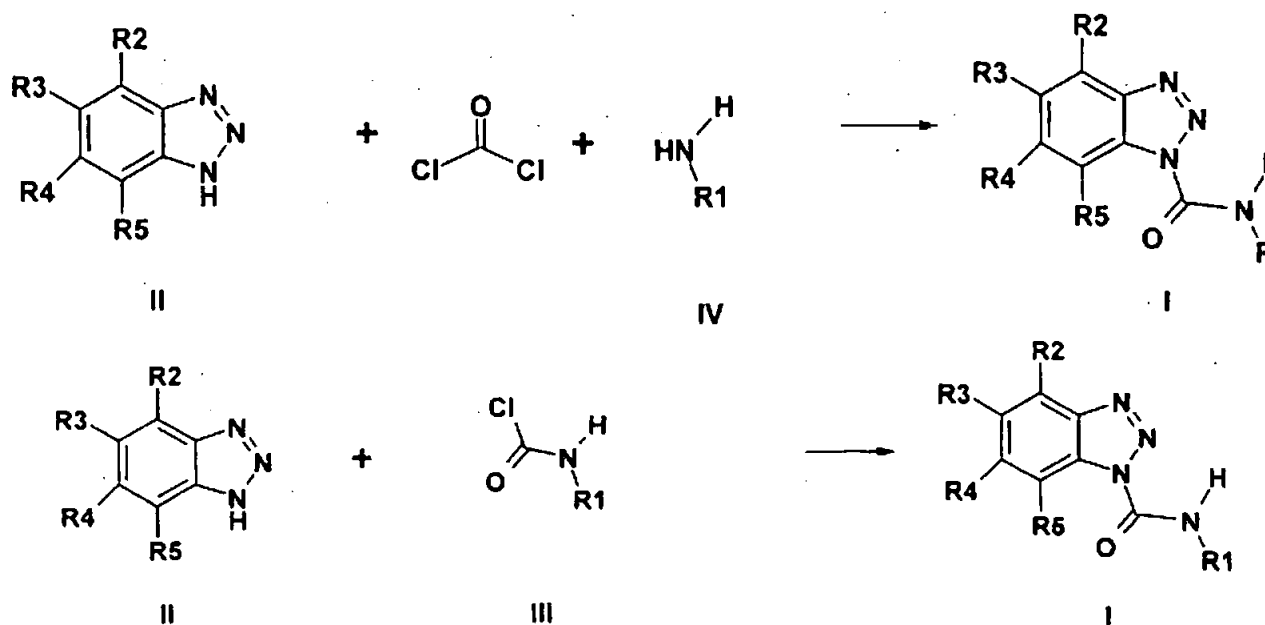
25

20. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass diese mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

30

21. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass Benzotriazol-derivate der Formel II

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



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009857

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D249/18 C07D409/12 C07D409/14 C07D405/12 C07D403/12 A61K31/4192 A61P3/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/035550 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 29 April 2004 (2004-04-29) claims 1,12,13	1-21
X	EP 1 164 421 A (EASTMAN KODAK CO [US]) 19 December 2001 (2001-12-19) page 3, lines 13-42; compounds D2,D3	1-3,9
X	EP 1 164 419 A2 (EASTMAN KODAK CO [US]) 19 December 2001 (2001-12-19) page 9, lines 37-53; compounds D2,D3,D8-D13	1-9
X	JP 62 039573 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 20 February 1987 (1987-02-20) page 585; compound 3	1-7,9
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 January 2007		Date of mailing of the international search report 08/02/2007
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 VAN VOORST TOT VOORS

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009857

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 505 699 A (EASTMAN KODAK CO [US]) 30 March 1978 (1978-03-30) page 1, line 26 - page 2, line 10; compounds V, VI, XI	1-5, 10
X	BUTULA I ET AL: "Reactions with 1-benzotriazolecarboxylic acid. VIII. Synthesis of N-hydroxyisocyanate derivatives" CROATICA CHEMICA ACTA, CROATIAN CHEMICAL SOCIETY, ZAGREB, HR, vol. 73, no. 2, 2000, pages 569-574, XP002982484 ISSN: 0011-1643 page 571; compound 8	1, 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009857

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004035550	A	29-04-2004	AT 349433 T	15-01-2007
			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
EP 1164421	A	19-12-2001	CN 1329277 A	02-01-2002
			JP 2002023297 A	23-01-2002
			US 6372421 B1	16-04-2002
EP 1164419	A2	19-12-2001	CN 1328271 A	26-12-2001
			JP 2002031873 A	31-01-2002
			US 2002177086 A1	28-11-2002
			US 6440648 B1	27-08-2002
JP 62039573	A	20-02-1987	NONE	
GB 1505699	A	30-03-1978	CA 1035188 A1	25-07-1978
			FR 2282124 A1	12-03-1976

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009857

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D249/18 C07D409/12 C07D409/14 C07D405/12 C07D403/12
A61K31/4192 A61P3/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/035550 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 29. April 2004 (2004-04-29) Ansprüche 1,12,13	1-21
X	EP 1 164 421 A (EASTMAN KODAK CO [US]) 19. Dezember 2001 (2001-12-19) Seite 3, Zeilen 13-42; Verbindungen D2,D3	1-3,9
X	EP 1 164 419 A2 (EASTMAN KODAK CO [US]) 19. Dezember 2001 (2001-12-19) Seite 9, Zeilen 37-53; Verbindungen D2,D3,D8-D13	1-9
X	JP 62 039573 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 20. Februar 1987 (1987-02-20) Seite 585; Verbindung 3	1-7,9
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere 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 erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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 nachlegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Januar 2007

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/02/2007

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bevollmächtigter

VAN VOORST TOT VOORS

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/009857

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 1 505 699 A (EASTMAN KODAK CO [US]) 30. März 1978 (1978-03-30) Seite 1, Zeile 26 - Seite 2, Zeile 10; Verbindungen V, VI, XI	1-5, 10
X	BUTULA I ET AL: "Reactions with 1-benzotriazolecarboxylic acid. VIII. Synthesis of N-hydroxyisocyanate derivatives" CROATICA CHEMICA ACTA, CROATIAN CHEMICAL SOCIETY, ZAGREB, HR, Bd. 73, Nr. 2, 2000, Seiten 569-574, XP002982484 ISSN: 0011-1643 Seite 571; Verbindung 8	1, 9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009857

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004035550 A	29-04-2004	AT 349433 T	15-01-2007
		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
EP 1164421 A	19-12-2001	CN 1329277 A	02-01-2002
		JP 2002023297 A	23-01-2002
		US 6372421 B1	16-04-2002
EP 1164419 A2	19-12-2001	CN 1328271 A	26-12-2001
		JP 2002031873 A	31-01-2002
		US 2002177086 A1	28-11-2002
		US 6440648 B1	27-08-2002
JP 62039573 A	20-02-1987	KEINE	
GB 1505699 A	30-03-1978	CA 1035188 A1	25-07-1978
		FR 2282124 A1	12-03-1976

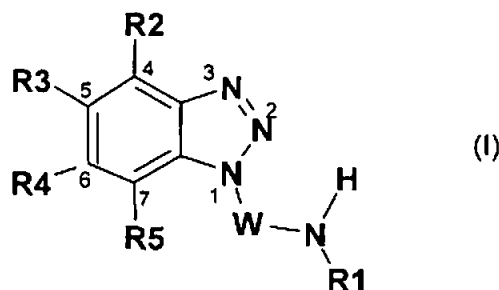
Derivados de carbamoilbenzotriazol como inhibidores de lipasas y fosfolipasas

La presente invención se refiere a derivados de benzotriazol de la fórmula I,
5 sus sales de utilidad farmacéutica y su uso como sustancias medicinales.

Los benzotriazoles ya se conocen de una amplia gama de campos tales como,
por ejemplo, fotoquímica (documento US 4.255.510, Kodak) o como antagonistas de
orexina (documento WO 02/090355, SKB). Además, la síntesis para preparar
benzotriazoles es descrita por Katritzky et al. en J. Org. Chem. 1997, 62, 4155-4158.
10 También se conocen carbamatos como inhibidores de lipasa, tal como, por ejemplo,
Shamkant Patkar et al. en Paul Woolley, Steffen B. Petterson (ed), Lipase (1994) 207-
227, documento WO 03/051842 o documento WO 2004/035550.

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

15 La invención se refiere a derivados de carbamoilbenzotriazol de la fórmula I



en donde los significados son:

- W $-(C=O)-$, $-SO-$, $-SO_2-$;
- 25 R1 alquilo (C_5-C_{16}), cicloalquilo (C_5-C_{12}), X-arilo, X-heteroarilo, X-cicloalquilo
 (C_5-C_{12}) o biciclo (C_8-C_{14}), donde arilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo
 pueden estar sustituidos una o varias veces preferentemente con
 halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-oxi, hidroxil, alquil (C_1-C_6)-
 mercapto, amino, alquil (C_1-C_6)-amino, di-alquil (C_2-C_{12})-amino, mono-
30 alquil (C_1-C_6)-aminocarbonilo, di-alquil (C_2-C_8)-aminocarbonilo, alcoxi
 (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo,
 trifluorometiloxi, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, aminosulfonilo, y pueden estar
 monosustituidos con Y-arilo, Y-heteroarilo, Y-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en
 donde arilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar mono- a
35 trisustituidos preferentemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-

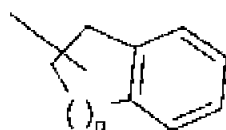
- C₈)-oxi, hidroxil, alquil (C₁-C₈)-mercapto, amino, alquil (C₁-C₈)-amino, di-alquil (C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil (C₁-C₈)-aminocarbonilo, di-alquil (C₂-C₈)-aminocarbonilo, alcoxi (C₁-C₈)-carbonilo, alquil (C₁-C₈)-carbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C₁-C₈)-sulfonilo, aminosulfonilo;
- 5 X alquilenos (C₁-C₃) que pueden estar sustituidos una o varias veces con halógeno, alquilo (C₁-C₈), hidroxil o trifluorometilo;
- Y un enlace, alquilenos (C₁-C₃), -O-, -NH-;
- 10 R₂, R₃, R₄, R₅ son, de forma idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₃), alquil (C₁-C₃)-oxi-alquilenos (C₁-C₃), hidroxil, fenoxil, NR₆R₇, ciano, nitro, COOR₆, CO-NR₆R₇, -S-R₆, -SO-R₆, -SO₂-R₆, aminosulfonilo, pentafluorosulfanilo, arilo, heteroarilo, O-heteroarilo, cicloalquilo (C₃-C₁₂), CO-R₆, CO-NR₆R₇, O-CO-NR₆R₇, O-CO-alquilen (C₁-C₈)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilen (C₁-C₈)-CO-OH, O-CO-alquilen (C₁-C₈)-CO-NR₆R₇ o alquil (C₁-C₈)-oxi no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;
- 15 R₆, R₇ son, de forma idéntica o diferente, hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), bencilo; las formas tautoméricas de los compuestos y sus sales fisiológicamente toleradas.
- Se da preferencia a los compuestos de fórmula I, en donde:
- 20 R₂, R₃, R₄, R₅ son, de forma idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₃), alquil (C₁-C₃)-oxi-alquilenos (C₁-C₃), hidroxil, fenoxil, NR₆R₇, ciano, nitro, COOR₆, CO-NR₆R₇, -S-R₆, -SO-R₆, -SO₂-R₆, aminosulfonilo, pentafluorsulfanilo, CO-R₆, CO-NR₆R₇, O-CO-NR₆R₇, O-CO-alquilen (C₁-C₈)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilen (C₁-C₈)-CO-OH, O-CO-alquilen (C₁-C₈)-CO-NR₆R₇ o alquil (C₁-C₈)-oxi no sustituido o mono- o poli-F-sustituido.
- 25 Se da preferencia a los compuestos de fórmula I, en donde:
- W es -(C=O)-.
- Se prefieren, además, compuestos de fórmula I en la cual
- 30 W es -(C=O)-;
- R₁ es alquilo (C₅-C₁₈), cicloalquilo (C₅-C₁₂), X-arilo, X-heteroarilo o biciclo (C₈-C₁₄), donde arilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo pueden estar sustituidos una o varias veces preferentemente con halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-oxi, hidroxil, alquil (C₁-C₈)-mercapto, amino, alquil (C₁-C₈)-amino, di-alquil (C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil (C₁-C₈)-
- 35

- aminocarbonilo, di-alquil (C_2-C_8)-aminocarbonilo, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, aminosulfonilo, y pueden estar monosustituídos con Y-arilo, Y-heteroarilo, Y-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en donde arilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar mono- o disustituídos preferentemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi, hidroxilo, amino, alquil (C_1-C_6)-amino, di-alquil (C_2-C_{12})-amino, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxi;
- 10 X es $-CH_2-$ que puede estar monosustituído con halógeno, metilo o hidroxilo;
- Y es un enlace, $-O-$, $-NH-$;
- R2, R3, R4, R5 son, de forma idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), trifluorometilo, hidroxilo, amino, ciano, fenoxi, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, pentafluorosulfanilo, o alquil (C_1-C_3)-oxi no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;
- 15 las formas tautoméricas de los compuestos y sus sales fisiológicamente toleradas.
- Compuestos particularmente preferidos de la fórmula I son aquellos en los que
- W es $-(C=O)-$;
- 20 R1 es alquilo (C_6-C_{12}), X-fenilo, X-heteroarilo, o biciclo, donde arilo, heteroarilo o biciclo pueden estar sustituidos una o varias veces preferentemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, aminosulfonilo y
- 25 pueden estar monosustituídos con Y-fenilo, Y-heteroarilo, en donde fenilo o heteroarilo pueden estar mono- o disustituídos preferentemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi, hidroxilo, amino, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi;
- 30 X es $-CH_2-$ que puede estar sustituido con flúor, metilo o hidroxilo;
- Y es un enlace;
- R2, R3, R4, R5 son, de forma idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), trifluorometilo, hidroxilo, amino, ciano, fenoxi, alquil (C_1-C_6)-carbonilo o alquil (C_1-C_3)-oxi no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;
- 35 las formas tautoméricas de los compuestos y sus sales fisiológicamente toleradas.

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

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

R1 es alquilo (C_8-C_{12}), X-fenilo, X-heteroarilo, o bicyclo de la fórmula la



la , con $n = 1$ ó 2 , donde fenilo, heteroarilo o bicyclo de la fórmula la pueden estar sustituidos una o varias veces preferentemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi, hidroxil, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, aminosulfonilo, y pueden estar monosustituidos con Y-fenilo, Y-heteroarilo, en donde fenilo o heteroarilo pueden estar mono- o disustituidos preferentemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi, hidroxil, amino, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi;

X es $-CH_2-$ que puede estar sustituido con flúor, metilo o hidroxil;

Y es un enlace;

R2, R3, R4, R5 son, de forma idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), trifluorometilo, hidroxil, amino, ciano, fenoxil, alquil (C_1-C_6)-carbonilo o alquil (C_1-C_6)-oxi no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;

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

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

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

R1 es alquilo (C_8-C_{12}), X-fenilo, X-heteroarilo o bicyclo de la fórmula la



la , con $n = 1$ ó 2 , donde fenilo, heteroarilo o bicyclo de la fórmula la pueden estar sustituidos una o varias veces preferentemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi, hidroxil, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, aminosulfonilo y pueden estar monosustituidos con Y-fenilo, Y-heteroarilo, en donde fenilo o heteroarilo pueden estar mono- o disustituidos preferentemente con

5.

halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi, hidroxil, amino, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi;

X es $-CH_2-$ que puede estar sustituido con metilo;

5 Y es un enlace;

R2, R3, R4, R5 son, de forma idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), trifluorometilo, hidroxil, amino, ciano, fenoxil, alquil (C_1-C_6)-carbonilo o alquil (C_1-C_6)-oxi no sustituido o mono- o poli-F-sustituido.

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

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

R1 es alquilo (C_6-C_8), X-fenilo, X-tienilo, X-furano, X-benzotienilo, indanilo o tetrahidronaftilo, donde fenilo, tienilo, furano, benzotienilo, indanilo o tetrahidronaftilo pueden estar mono-, di- o trisustituidos con F, Cl, Br, metilo, etilo, isopropilo, metoxil, etoxil, hidroxil, $CO-OCH_3$, $CO-CH_3$, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxil

15 y pueden estar monosustituidos con Y-fenilo, Y-tienilo, Y-piridilo, Y-pirazolilo, en donde fenilo, tienilo, piridilo o pirazolilo pueden estar mono- o disustituidos preferentemente con F, Cl, Br, metilo, metoxil, hidroxil, amino, $CO-OCH_3$, $CO-CH_3$, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxil;

20 X es $-CH_2-$ que puede estar sustituido con metilo;

Y es un enlace;

R2, R3, R4, R5 son, de forma idéntica o diferente, hidrógeno, F, Cl, metoxil, trifluorometilo, ciano, fenoxil.

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

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

R1 es hexilo, X-fenilo, X-tienilo, X-furano, X-benzotienilo o indanilo,

30 donde fenilo, tienilo, X-furano, X-benzotienilo pueden estar mono- o disustituidos con F, Cl, Br, metilo, isopropilo, metoxil, ciano, trifluorometilo y

pueden estar monosustituidos con Y-fenilo, Y-tienilo, Y-piridilo, Y-pirazolilo, en donde fenilo puede estar sustituido con Cl;

35 X es $-CH_2-$ que puede estar sustituido con metilo;

- Y es un enlace;
 R2 es hidrógeno, F, Cl;
 R3 es hidrógeno, F, Cl, metoxi, trifluorometilo, ciano, fenoxi;
 R4 es hidrógeno, F, Cl, metoxi, trifluorometilo, ciano, fenoxi;
 5 R5 es hidrógeno, F, Cl.

También se prefieren en particular los compuestos de la fórmula I, en donde
 R2, R3, R5 son hidrógeno;

y

R4 no es hidrógeno; o

- 10 R2, R4, R5 son hidrógeno;

y

R3 no es hidrógeno.

También se prefieren en particular los compuestos de la fórmula I, en donde
 R2, R3, R4, R5 son hidrógeno.

- 15 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 sus mezclas.

- Los radicales alquilo en los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 pueden ser de cadena lineal o de cadena ramificada. Metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, terc.-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 varias veces con halógeno.

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

- 25 Los radicales arilo pueden estar mono- o polisustituidos 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),
 30 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, donde n puede ser 0-6, donde el radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar mono- a trisustituídos 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.

10 Heterociclo es un sistema de anillos mono- o bicíclicos con 5 a 12 miembros del anillo, en donde al menos un átomo en el sistema de anillos es un heteroátomo de la serie N, O y S. También están incluidos en esta definición los sistemas de anillos en donde el heterociclo está fusionado a un núcleo benceno.

15 Heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos mono- o bicíclicos con 5 a 12 miembros del anillo, en donde al menos un átomo en el sistema de anillos es un heteroátomo de la serie N, O y S. También están incluidos en esta definición los sistemas de anillos que comprenden un núcleo benceno fusionado.

"Anillos heteroarilo" o "radicales heteroarilo" adecuados, son por ejemplo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, 20 benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, quinolinilo, furilo, furazanilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienilo.

25 Los radicales heteroarilo preferidos son tienilo, furanilo, benzotienilo, piridilo, pirazolilo, se prefieren en particular tienilo, furanilo y benzotienilo, tienilo es especialmente preferido.

Los radicales heteroarilo 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 30 (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, $\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-arilo})_2$, $\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-(heterociclo)})_2$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, $\text{N}(\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_6))(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$, $\text{N}(\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_6))(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, $\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$, NH_2 , $\text{NH-alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{N}(\text{alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6))_2$, $\text{NH-CO-alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{NH-COO-alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, NH-CO-arilo , NH-CO-heterociclo , NH-COO-arilo , $\text{NH-COO-heterociclo}$, $\text{NH-CO-NH-alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, NH-CO-NH-arilo , $\text{NH-CO-NH-heterociclo}$, arilo, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, donde n puede ser 0-6, donde el radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar mono- a trisustituidos con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), NH_2 , $\text{NHalquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{N}(\text{alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6))_2$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH , $\text{COO-alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, CONH_2 .

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

Los radicales cicloalquilo pueden sustituidos una o más veces con grupos apropiados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OCF_3 , NO_2 , CN, COOH , $\text{COOalquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, CONH_2 , $\text{CONHalquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{CON[alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)]_2$, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), CO-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), O-CO-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), O-CO-arilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), PO_3H_2 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NHalquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{SO}_2\text{N[alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)]_2$, S-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), S- $(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$, S- $(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, SO-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), SO- $(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$, SO- $(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, $\text{SO}_2\text{-alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-arilo}$, $\text{SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2)_n\text{-arilo}$, $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, $\text{SO}_2\text{-Nalquil } (\text{C}_1\text{-C}_6))(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$, $\text{SO}_2\text{-Nalquil } (\text{C}_1\text{-C}_6))(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, $\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-arilo})_2$, $\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-(heterociclo)})_2$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, $\text{N}(\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_6))(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$, $\text{N}(\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_6))(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, $\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$, NH_2 , $\text{NH-alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{N}(\text{alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6))_2$, $\text{NH-CO-alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{NH-COO-alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, NH-CO-arilo , NH-CO-heterociclo , NH-COO-arilo , $\text{NH-COO-heterociclo}$, $\text{NH-CO-NH-alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, NH-CO-NH-arilo , $\text{NH-CO-NH-heterociclo}$, arilo, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo}$, donde n puede ser 0-6, donde el radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar mono- a trisustituidos con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), NH_2 , $\text{NHalquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{N}(\text{alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6))_2$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH , $\text{COO-alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, CONH_2 .

Biciclo es un sistema de anillos bicíclicos parcialmente insaturados con 8 a 14 miembros del anillo que tiene exclusivamente átomos de carbono como miembros del anillo. Ejemplos que se pueden mencionar son radicales tetrahidronaftilo, alfa o beta-

tetralona, indanilo o indan-1-onilo. Los radicales bicíclicos preferidos son tetrahidronaftilo e indanilo.

Los radicales bicíclicos pueden sustituidos una o más veces con grupos apropiados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OCF_3 , NO_2 , CN, COOH, COOalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), CONH_2 , CONHalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), CON[alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]₂, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), CO-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), O-CO-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), O-CO-arilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), PO_3H_2 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NHalquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $\text{SO}_2\text{N[alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$)₂, S-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), S-(CH_2)_n-arilo, S-(CH_2)_n-heterociclo, SO-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), SO-(CH_2)_n-arilo, SO-(CH_2)_n-heterociclo, SO_2 -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), SO_2 -(CH_2)_n-arilo, SO_2 -(CH_2)_n-heterociclo, SO_2 -NH(CH_2)_n-arilo, SO_2 -NH(CH_2)_n-heterociclo, SO_2 -Nalquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)(CH_2)_n-arilo, SO_2 -Nalquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)(CH_2)_n-heterociclo, SO_2 -N((CH_2)_n-arilo)₂, SO_2 -N((CH_2)_n-(heterociclo)₂, NH-(CH_2)_n-arilo, NH-(CH_2)_n-heterociclo, N(alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$))(CH_2)_n-arilo, N(alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$))(CH_2)_n-heterociclo, C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), N(alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$))₂, NH-CO-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), NH-COO-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclo, arilo, O-(CH_2)_n-arilo, O-(CH_2)_n-heterociclo, donde n puede ser 0-6, donde el radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar mono- a trisustituidos con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), NH₂, NHalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), N(alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$))₂, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH, COO-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), CONH_2 .

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

Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, tal como, por ejemplo,

el trifluoroacetato, pertenecen igualmente al marco de esta invención como productos intermedios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para ser empleadas en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones *in vitro*.

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

10 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.

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

20 En lo sucesivo, todas las referencias al o a los "compuestos de la fórmula (I)" se refieren al o a los compuestos de la fórmula I tal como se han descrito anteriormente, y a sus sales, solvatos, y derivados fisiológicamente funcionales tal como se describe en esta memoria.

Uso

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

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

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

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

prevención de

1. Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y trastornos de la utilización de la glucosa
2. Trastornos de la sensibilidad a insulina de mio-, adipo- y hepatocitos (resistencia a la insulina) - síndrome metabólico
3. Diabetes mellitus, en especial diabetes de tipo 2, incluyendo la prevención de las secuelas asociadas con ella. Los aspectos particulares en esta relación son
 - hiperglucemia,
 - 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
4. Dislipidemias y sus secuelas tales como, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad coronaria cardíaca, trastornos cerebrovasculares, etc., en especial aquellos (pero sin estar limitados a ellos) que se caracterizan por uno o varios de los siguientes factores:
 - altas concentraciones de triglicéridos en el plasma, altas concentraciones de triglicéridos en el plasma posprandial,
 - bajas concentraciones de colesterol HDL
 - bajas concentraciones de lipoproteína apoA
 - altas concentraciones de colesterol LDL
 - partículas de colesterol LDL de baja densidad
 - altas concentraciones de lipoproteína apoB
5. Diversos trastornos diferentes que se pueden asociar con el síndrome metabólico, tales como:
 - obesidad (exceso de peso), incluyendo obesidad central
 - trombosis, etapas hipercoagulables y protrombóticas (arteriales y venosas)
 - hipertensión arterial
 - insuficiencia cardíaca, tal como por ejemplo (pero no limitada a estos), después de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca hipertensiva o cardiomiopatía
6. Otros trastornos o dolencias en los que están implicadas, por ejemplo, las reacciones inflamatorias o la diferenciación celular:
 - aterosclerosis, tal como, por ejemplo (pero sin limitarse a estas), esclerosis coronaria incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, ictus
 - restenosis o reoclusión vascular

- enfermedades inflamatorias del intestino crónicas, por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa
- pancreatitis
- otros estados inflamatorios
- 5 - retinopatía
- tumores de células adiposas
- carcinomas del tejido adiposo tales como, por ejemplo, liposarcomas
- tumores sólidos y neoplasmas tales como, por ejemplo (pero no limitados a estos), carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, del tracto biliar y del páncreas, tumores endocrinos, carcinomas de los pulmones, de los riñones y del tracto urinario, del tracto genital, carcinomas prostáticos, etc.
- 10 - trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos y linfomas
- angiogénesis
- trastornos neurodegenerativos
- 15 - enfermedad de Alzheimer
- esclerosis múltiple
- enfermedad de Parkinson
- dermatosis eritematoescamosas, tales como, por ejemplo, psoriasis
- acné vulgar
- 20 - otros trastornos de la piel y estados dermatológicos que son modulados por el PPAR
- 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
- 25 - 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
- 30 - dermatosis papular, por ejemplo, líquen plano
- cáncer de piel tales como, por ejemplo, carcinomas de células basales, melanomas o linfomas cutáneos de células T
- 35 - tumores epidérmicos benignos localizados tales como, por ejemplo,

- queratoderma, nevo epidérmico
- sabañones
- hipertensión arterial
- síndrome X
- 5 - síndrome de ovario poliquístico (SOP)
- asma
- artrosis
- lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
- 10 - vasculitis
- síndrome de Wasting (caquexia)
- gota
- síndrome de isquemia/reperfusión
- síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA)

15

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
- 20 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 (de forma típica de 3 mg a 50 mg) diarios 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
- 25 adecuadamente como una infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones adecuadas para infusión para estos propósitos, pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis solas pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. De esta manera, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las
- 30 formulaciones de una sola dosis que se pueden administrar por vía oral tales como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 0,05 a 1000 mg, típicamente de 0,5 a 600 mg. Para la terapia de los estados antes mencionados, los compuestos de fórmula I se pueden usar como el propio compuesto, pero preferiblemente están en forma de una composición farmacéutica con un vehículo
- 35 aceptable. El vehículo debe ser, de hecho, aceptable en el sentido de que sea

- compatible con los demás ingredientes de la composición y no sea nocivo para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una dosis única, por ejemplo, en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso de ingrediente activo. Igualmente, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluidos otros compuestos de la invención. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.
- 10 Las composiciones farmacéuticas de la invención son las adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque la vía de administración más adecuada depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad del trastorno que se va a tratar, y de la naturaleza del compuesto de fórmula I usado en cada caso. Las formulaciones revestidas y formulaciones revestidas de liberación lenta también están dentro del marco de la invención. Se prefieren las formulaciones resistentes a ácidos y jugo gástrico. Revestimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.
- 20

Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden estar en forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, sellos, comprimidos para chupar o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula I; 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 fluida tal como, por ejemplo, un polvo o gránulos,

30

35

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
5 adecuada.

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

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

20 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal, preferiblemente están en forma de supositorios de una sola dosis. Se pueden producir al mezclar un compuesto de la fórmula I con uno o varios vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y dar la mezcla resultante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico en la piel
25 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 concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo, de 0,5 a 2%.

30 También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos pueden estar en forma de parches individuales, los cuales son adecuados para un contacto íntimo durante un largo tiempo con la epidermis del paciente. Los parches de este tipo contienen adecuadamente el ingrediente activo en una solución acuosa, la cual está tamponada
35 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).

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

10

Combinaciones con otros medicamentos

- Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o varios otros ingredientes farmacológicamente activos. En particular, los
- 15 compuestos de la invención se pueden administrar con ingredientes activos que tienen un efecto farmacológico similar. Por ejemplo, se pueden administrar en combinación con ingredientes activos que tienen efectos favorables sobre los trastornos metabólicos o trastornos frecuentemente asociados con ellos. Ejemplos de dichos medicamentos son

- 20 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
- 25 6. principios activos para el tratamiento de tumores malignos
 7. ingredientes activos antitrombóticos,
 8. ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión arterial,
 9. principios activos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y
 10. ingredientes activos para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones
- 30 causadas por diabetes o asociadas con diabetes
 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 adicción a fármacos, nicotina y
- 35 alcohol,

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 principio activo se puede producir por administración separada de los principios activos al paciente, o en forma de productos de combinación, en los que en una preparación farmacéutica hay una pluralidad de principios activos.

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

todos los antidiabéticos mencionados en la Rote Liste 2006, capítulo 12; todos los agentes reductores de peso/supresores del apetito mencionados en la Rote Liste 2006, capítulo 1; todos los agentes reductores de lípidos mencionados 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 principio activo se puede producir por administración separada de los principios activos al paciente, o en forma de productos de combinación, en los que en una preparación farmacéutica hay una pluralidad de principios activos. La mayoría de los ingredientes activos listados más abajo se describen en el USP Dictionary of USAN y International Drug Names, Farmacopea de EE.UU., Rockville 2001.

Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados insulínicos, tales como, por ejemplo, Lantus[®] (see 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 los descritos en los documentos WO 98/08871 o WO 2005/027978 de Novo Nordisk A/S, en el documento WO 01/04156 de Zealand, o en el documento WO 00/34331 de Beaufour-Ipsen, acetato de pramlintida (Symlin, Amilin Pharmaceuticals), e ingredientes activos hipoglucémicos oralmente eficaces.

Los ingredientes activos preferiblemente incluyen

- 30 sulfonilureas,
- bíguanidinas,
- meglitinidas,
- oxadiazolidinadionas,
- tiazolidindionas,
- 35 inhibidores de glucosidasa,

- inhibidores de glucógeno-fosforilasa,
antagonistas de glucagón,
activadores de glucoquinasa,
inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa,
5 moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4),
inhibidores de glutamina fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT),
agonistas de GLP-1,
agentes para abrir los canales de potasio, tales como, por ejemplo, los descritos en los
documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S,
10 inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV),
sensibilizadores de insulina,
inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis
y/o glucogenolisis,
moduladores de la captación de glucosa, el transporte de glucosa y la reabsorción de
15 glucosa,
inhibidores de 11 β -HSD1,
inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B),
moduladores del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 ó 2 (SGLT1,
SGLT2),
20 compuestos que alteran el metabolismo de lípidos, como ingredientes activos
antihiperlipidémicos e ingredientes activos antilipidémicos,
compuestos que reducen la ingestión de alimentos,
compuestos que aumentan la termogénesis,
moduladores de PPAR y RXR e
25 ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las
células beta.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en
combinación con un inhibidor de HMGCoA reductasa tales como simvastatina,
fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina o L-
30 659699.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra
en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol tales como, por
ejemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbil
fosfato; Forbes Medi-Tech, documento WO 2005/042692), MD-0727 (Microbia Inc.,
35 documento WO 2005/021497), o con compuestos como los descritos en los

documentos WO 2002/066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), WO 2005/062824 (Merck & Co.) o WO 2005/061451 y WO 2005/061452 (AstraZeneca AB).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR gamma tales como, por ejemplo, 5 rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570, R-483 o CS-011 (rivoglitazona).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR alfa tales 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 10 en combinación con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma tales como, por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar, naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030 o tal como se describe en los documentos WO 00/64888, WO 00/64876, WO 03/020269, WO 2004/075891, WO 2004/076402, WO 2004/075815, WO 2004/076447, WO 2004/076428, WO 2004/076401, WO 2004/076426, WO 2004/076427, WO 15 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 tales como, por ejemplo, GW-501516, o tal como se describe en los documentos WO 2005/097762, WO 2005/097786, 20 WO2005/097763, WO 2006/029699.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con metaglidase 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 25 en combinación con un fibrato tales 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 tales 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 30 en combinación con un inhibidor de CETP tales 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 del ácido biliar (ver, por ejemplo, los 35 documentos US 6.245.744, US 6.221.897 o WO 00/61568), tal como, por ejemplo,

HMR 1741 o tal como se describe 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 adsorbente polimérico del ácido biliar tales como, por ejemplo, colestiramina o colesevelam.

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

En una forma de realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Omacor® (ácidos grasos Omega-3; ésteres de etilo muy concentrados de ácido eicosapentaenoico y del ácido docosahexaenoico).

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

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

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

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de escualeno sintetasa tal como, por ejemplo, BMS-188494 o tal como se describe en el documento WO 2005/077907.

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista del receptor 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 tales como, por ejemplo, orlistato o cetilistato (ATL-962).

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

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

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

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

15 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una tiazolidindiona tales como, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos divulgados 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 un inhibidor de α -glucosidasa tales como, por ejemplo, miglitol o acarbosa.

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

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

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

35 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con antagonistas del receptor de glucagón tales como, por ejemplo, A-

770077, NNC-25-2504 o tal como 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 la glucoquinasa, tales como, por ejemplo, RO-
5 4389620, LY-2121260 (documento WO 2004/063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 o tal como se describe, por ejemplo, por Prosidion en los documentos WO 2004/072031, WO 2004/072066, WO 05/103021 o WO 06/016178, por Roche en los documentos 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
10 02/48106, DE 10259786, WO 03/095438, US 04067939 o WO 04/052869, por Novo Nordisk en los documentos EP 1532980, WO 03/055482, WO 04/002481, WO 05/049019, WO 05/066145 o WO 05/123132, por Merck/Banyu en los documentos 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 los documentos
15 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, como por ejemplo FR-225654.

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

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la glutamin-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), tal como se describen, por ejemplo, en el documento WO 2004/101528.

30 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), tales como, por ejemplo, vildagliptina (LAF-237), sitagliptina (MK-0431), saxagliptina (BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X o tal como se describe en los documentos WO 2003/074500, WO
35 2003/106456, WO 2004/50658, WO 2005/058901, 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.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra
5 en combinación con inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11β-HSD1), tales como, por ejemplo, BVT-2733 o los que se describen, por ejemplo, en los documentos 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,
10 WO 2003/104208, WO 2004/106294, WO 2004/011410, 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.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra
15 en combinación con inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), tal como se describen, por ejemplo, en los documentos 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
20 en combinación con moduladores del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2), tales como, por ejemplo, KGA-2727, T-1095 y SGL-0010 o tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2004/007517, WO 2004/52903, WO 2004/52902, WO 2005/121161, WO 2005/085237, JP2004359630 o por A. L. Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-
25 1540.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la lipasa sensible a hormonas (HSL) tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 01/17981, WO 01/66531, WO 2004/035550, WO 2005/073199 o WO 03/051842.

30 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), tales como, por ejemplo, tal como se describe en los documentos 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 la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), tal como, por ejemplo, se describe en el documento WO 2004/074288.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la glucógeno sintetasa quinasa 3 beta (GSK-3 beta), tal como se describe, por ejemplo, en los documentos 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 combinado con un inhibidor de proteína quinasa C beta (PKC beta), tal como, por ejemplo, ruboxistaurina.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista del receptor de endotelina A tal como, por ejemplo, avosentan (SPP-301).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de "I-kappaB quinasa" (inhibidores IKK), tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2001/000610, WO 2001/030774, WO 2004/022553 o WO 2005/097129.

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

En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores CART (ver "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); antagonistas de NPY, tales como, por ejemplo, hidrocloreto de la {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida del ácido naftalen-1-sulfónico (CGP 71683A); péptido YY 3-36 (PYY3-36) o compuestos análogos, tales como, por ejemplo, CJC-1682 (PYY3-36 conjugado con albúmina de suero humano a través de Cys34), CJC-1643 (derivado de PYY3-36 que se conjuga in vivo con albúmina de suero), o los descritos en el documento WO 2005/080424;

antagonistas del receptor 1 de cannabinoides tales como, por ejemplo, rimonabant, SR147778 o tal como se describe, por ejemplo, en los documentos EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949, WO 2005/080345, WO 2005/080328, WO 2005/080343, WO 2005/075450, WO 2005/080357, WO 2001/70700, WO 2003/026647-48, 5 WO 2003/02776, WO 2003/040107, WO 2003/007887, WO 2003/027069, US 6,509,367, 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, WO 2004/029204, WO 2004/035566, WO 2004/058249, WO 2004/058255, WO 2004/058727, WO 2004/069838, US20040214837, 10 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, 15 WO 2005/027837, WO 2005/028456, WO 2005/063761-62, WO 2005/061509 o WO 2005/077897;

agonistas de MC4 (por ejemplo, [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida de ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico; (WO 01/91752)) o LB53280, LB53279, 20 LB53278 o THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 o those as are described in WO 2005/060985, WO 2005/009950, 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, 25 WO 2004/037797, WO 2005/042516, WO 2005/040109, WO 2005/030797, US20040224901, WO 2005/01921, 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 (por ejemplo, hidrocloreto de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A), o los descritos, por 30 ejemplo, en los documentos WO 2001/96302, WO 2001/85693, WO 2004/085403 o WO 2005/075458);

agonistas del receptor de histamina H3 (por ejemplo, sal de ácido oxálico de la 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona

- (documento WO 00/63208), o los descritos en los documentos WO 2000/64884, WO 2005/082893);
- antagonistas de CRF (por ejemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585));
- 5 antagonistas de CRF BP (por ejemplo, urocortina);
- agonistas de urocortina;
- agonistas β_3 (tales como, por ejemplo, hidrocloruro de 1-(4-cloro-3-metansulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol (documento WO 01/83451));
- 10 agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos);
- antagonistas del receptor de MCH (hormona concentradora de melanina) (tales como, por ejemplo, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430, o compuestos como los descritos en los documentos WO 2003/15769, WO 2005/085200, WO 2005/019240, WO 2004/011438, WO 2004/012648,
- 15 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 de ácido trifluoroacético del ácido [2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-
- 20 1-il]acético (documento WO 99/15525), SR-146131 (documento WO 0244150) o SSR-125180);
- inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo, dexfenfluramina);
- compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos (por ejemplo, documento WO 00/71549);
- 25 agonistas del receptor 5-HT₁, por ejemplo, sal de ácido oxálico de la 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (documento WO 01/09111);
- agonistas del receptor 5-HT_{2C} (tales como, por ejemplo, APD-356, BVT-933, o los descritos en los documentos WO 2000/77010, WO 2007/7001-02, WO 2005/019180, WO 2003/064423, WO 2002/42304 o WO 2005/082859);
- 30 antagonistas del receptor 5-HT₆ como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2005/058858;
- agonistas del receptor de bombesina (agonistas de BRS-3);
- antagonistas del receptor de galanina;
- hormona del crecimiento (por ejemplo, hormona del crecimiento humana o AOD-9604);

compuestos liberadores de la hormona del crecimiento (6-benciloxi-1-(2-diisopropil-aminoetilcarbamoyl)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo (documento WO 01/85695));

5 antagonistas del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento (antagonistas de grelina), tales como, por ejemplo, A-778193, o los descritos en el documento WO 2005/030734;

agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884);

moduladores de proteína 2 ó 3 desacoplante;

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

agonistas de DA (bromocriptina o doprexina);

inhibidores de lipasa/amilasa (como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 00/40569);

15 inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasas (DGATs) tal como se describe, por ejemplo, en los documentos US2004/0224997, WO 2004/094618, WO 2000/58491, WO 2005/044250, WO 2005/072740, JP2005206492 o WO 2005/013907;

inhibidores de sintasa de ácido graso (FAS), tales como, por ejemplo, C75, o los descritos en el documento WO 2004/005277;

20 oxintomodulina;

oleoil-estrona

o agonistas del receptor de la hormona tiroidea, tales como, por ejemplo, KB-2115, o los descritos en los documentos WO 2005/8279, WO 2001/72692, WO 2001/94293, WO 2003/084915, WO 2004/018421 o WO 2005/092316.

25 En una realización de la invención, el otro ingrediente activo es 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.

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

En una realización de la invención, el otro ingrediente activo es fenfluramina o dexfenfluramina.

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

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agentes de masa, preferentemente agentes de masa insolubles (ver, por ejemplo, Carob/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 carob de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Meno. La combinación con Caromax[®] es posible en una rpeparación o por administración separada de compuestos de la fórmula I y Caromax[®]. En relación con esto, Caromax[®] se puede administrar en forma de productos alimenticios, tales como, por ejemplo, en productos de panadería o barras de muesli.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), como los descritos, por ejemplo, en los documentos 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 bupropiona tal como 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 los documentos 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 neutros de endopeptidasa como los descritos, por ejemplo, en los documentos 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 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 de intercambio de sodio/hidrógeno como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2003/092694.

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

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

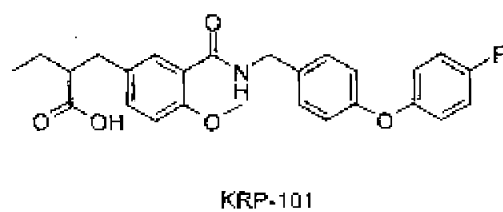
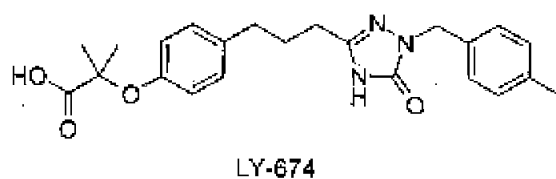
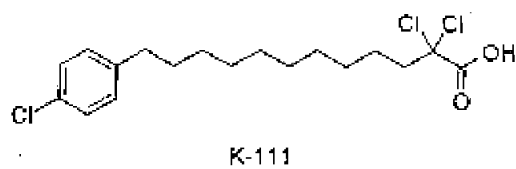
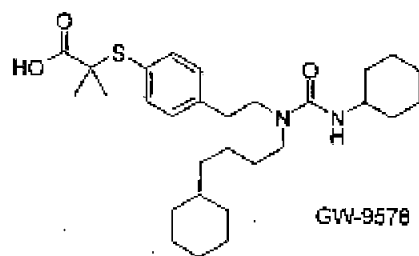
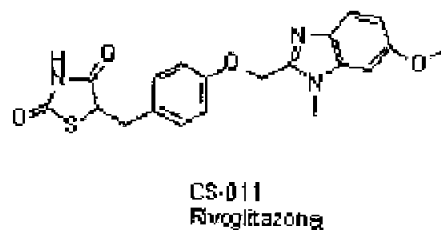
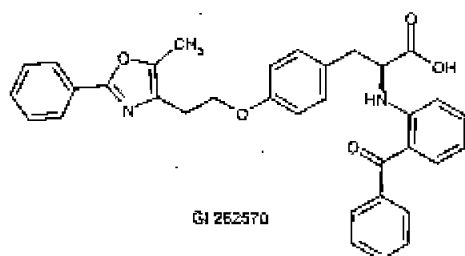
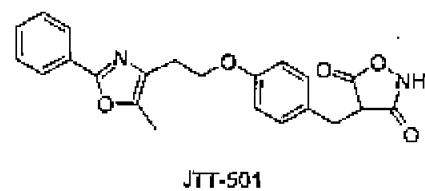
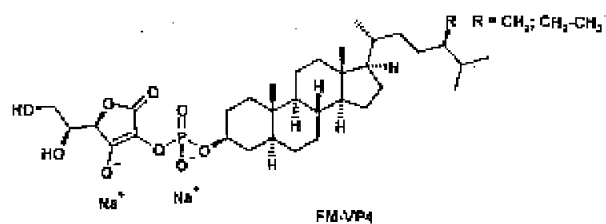
15 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con MOA (E-beta-metoxiacrilato) tales como, por ejemplo, segelina o como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2002/053140.

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

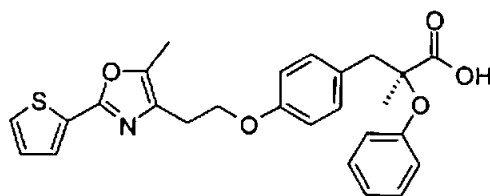
20 Se observará que se considera que están dentro de la protección conferida por la presente invención cada una de las combinaciones adecuadas de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos antes mencionados, y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas.

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

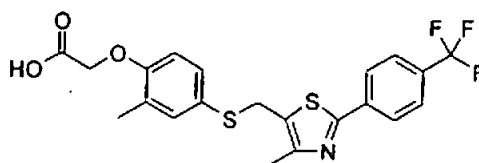
25



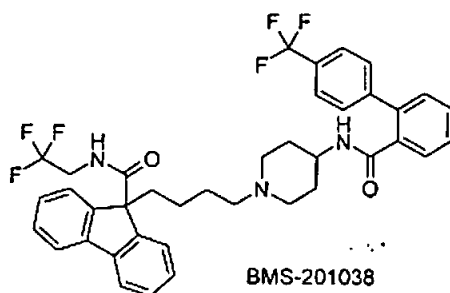
31



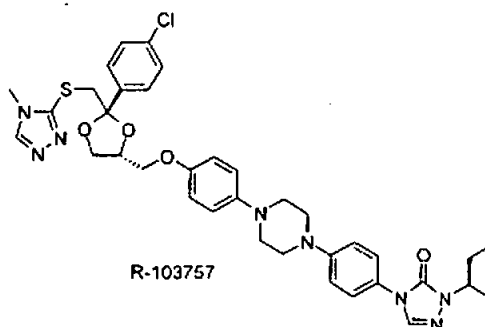
LY-510929



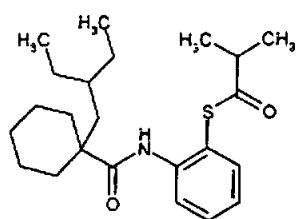
GW-501516



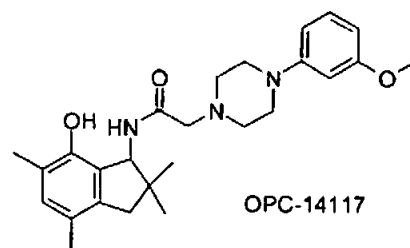
BMS-201038



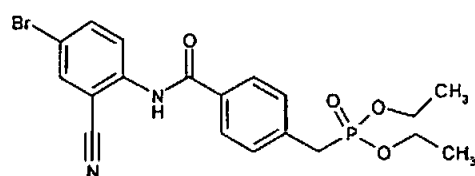
R-103757



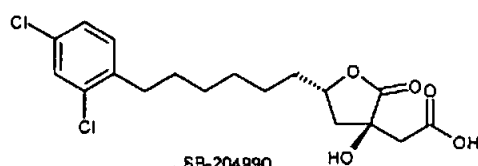
JTT-705



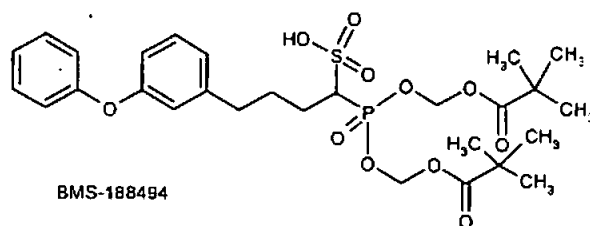
OPC-14117



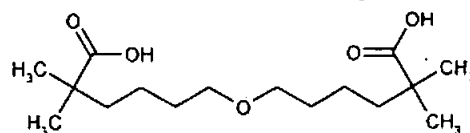
NO-1886



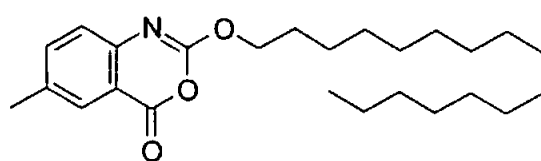
SB-204990



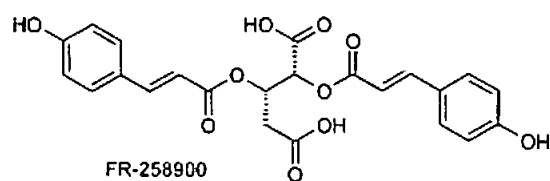
BMS-188494



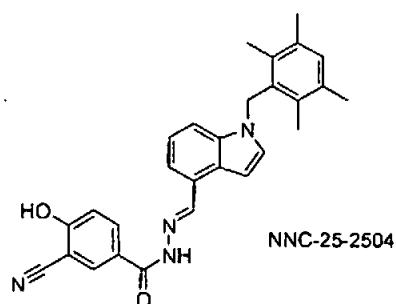
CI-1027



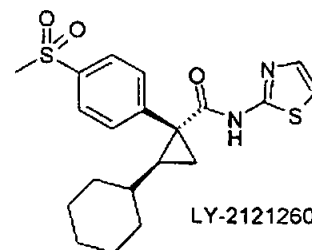
ATL-962



FR-258900

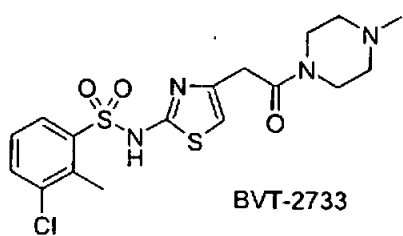
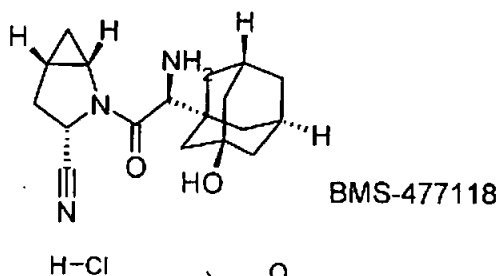
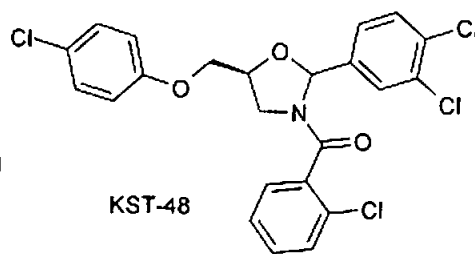
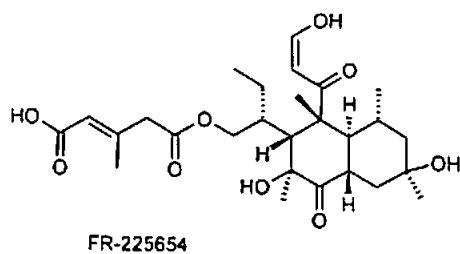
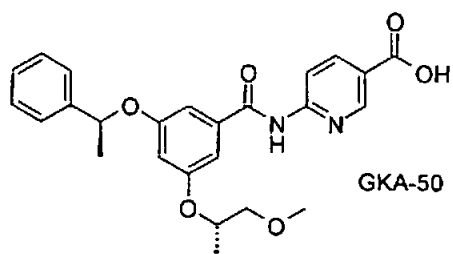


NNC-25-2504

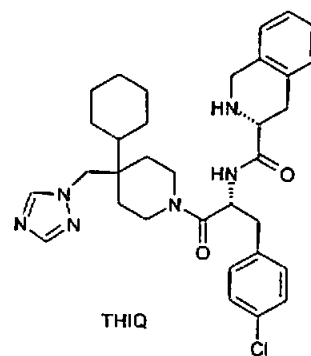
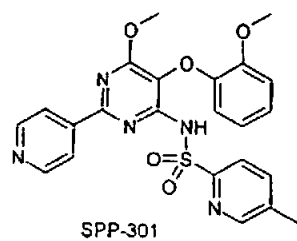
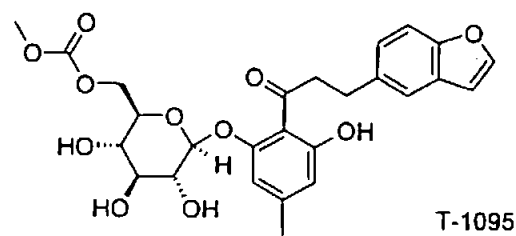


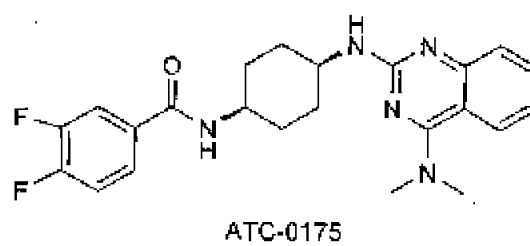
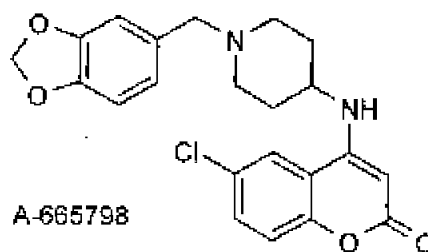
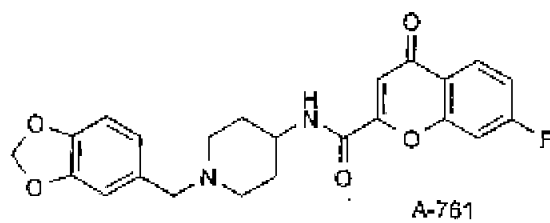
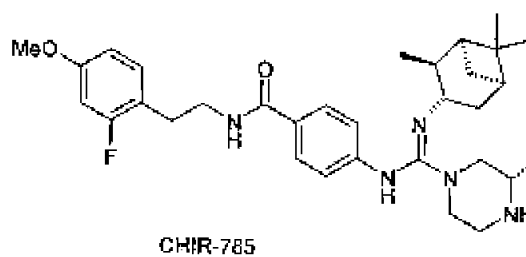
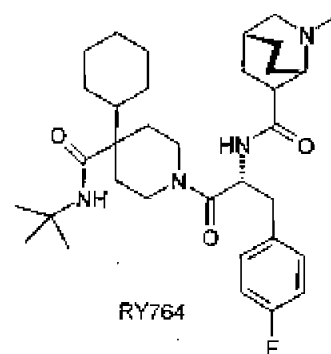
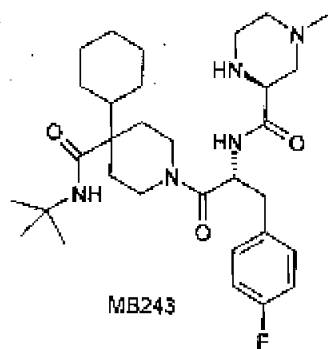
LY-2121260

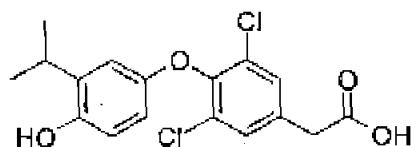
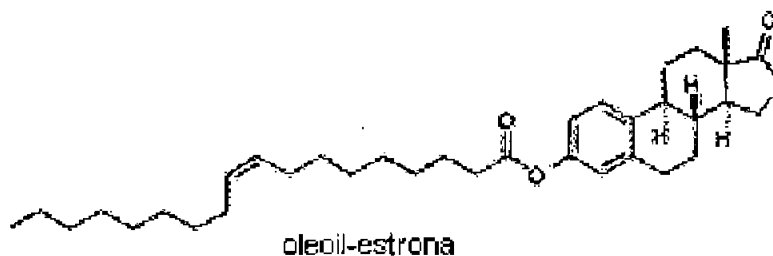
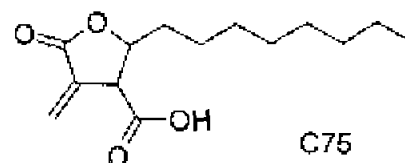
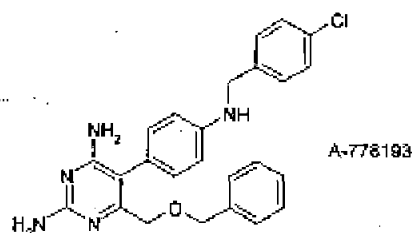
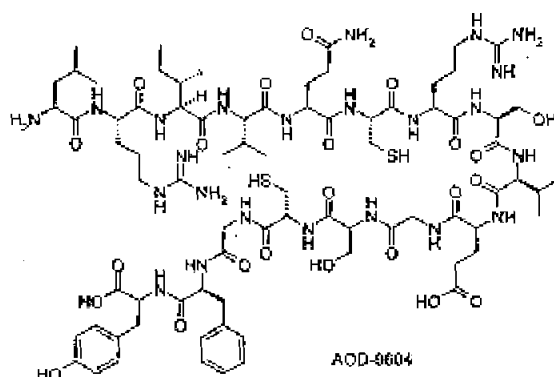
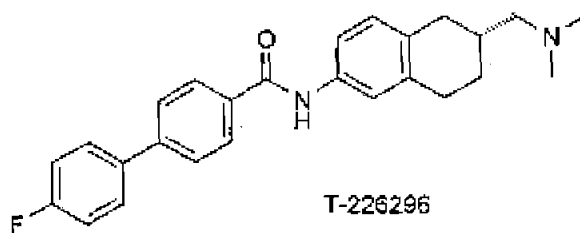
33



H-Cl







5

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

Ensayo de inhibición de EL:

Se libera lipasa endotelial como proteína secretora en alta concentración en medio de cultivo celular (medio condicionado) por líneas celulares 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 disolución de sustrato se prepara recogiendo 100 µg de 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-undecanoil)-sn-glicero-3-fosfocolina (fabricante Molecular Probes), 2,4 mg de tripalmitina (Sigma) y 7,9 mg de DOP – colina (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina) en 393 µL de cloroformo y luego transfiriendo 157 µL a un recipiente de reacción reciente. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla de lípidos se disuelve en 4 ml de TRIS-HCl 200 mM, cloruro de sodio 150 mM, pH = 7,4, mediante tratamiento con ultrasonidos dos veces. La subsiguiente reacción enzimática tiene lugar a 37°C durante 60 minutos. Para este fin, se incuban 45 µL de la disolución de sustrato con 1 µL de inhibidor de concentración apropiada (disueltos en DMSO, se utiliza disolución de DMSO pura como control) y con 5 µL de disolución enzimática (medio acondicionado). Luego se cargan 3 µl de la 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 usada, y la concentración de inhibidor en la que se observa un semimáximo de actividad enzimática se denomina IC₅₀.

En este ensayo, los compuestos de los ejemplos mostraron los siguientes valores de IC₅₀:

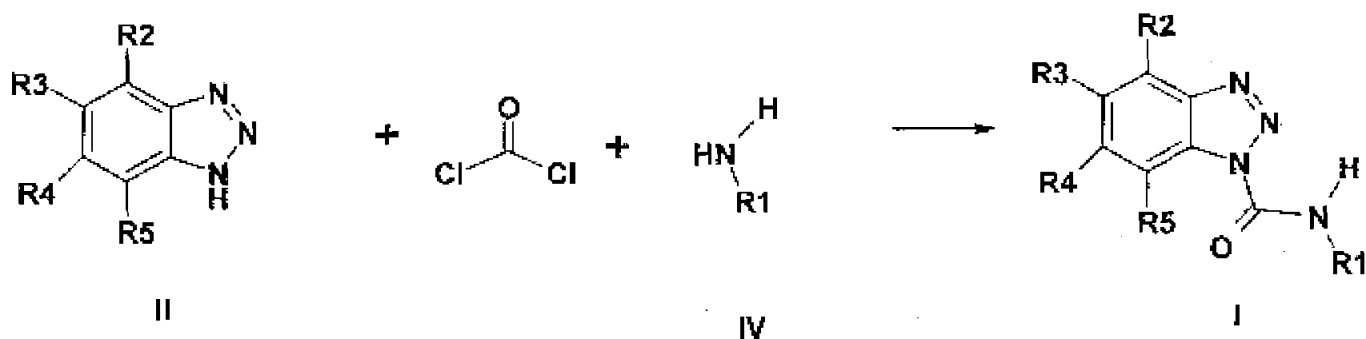
Ejemplo	IC ₅₀ [µM] de EL
1	0,02
9	0,08
10	0,51

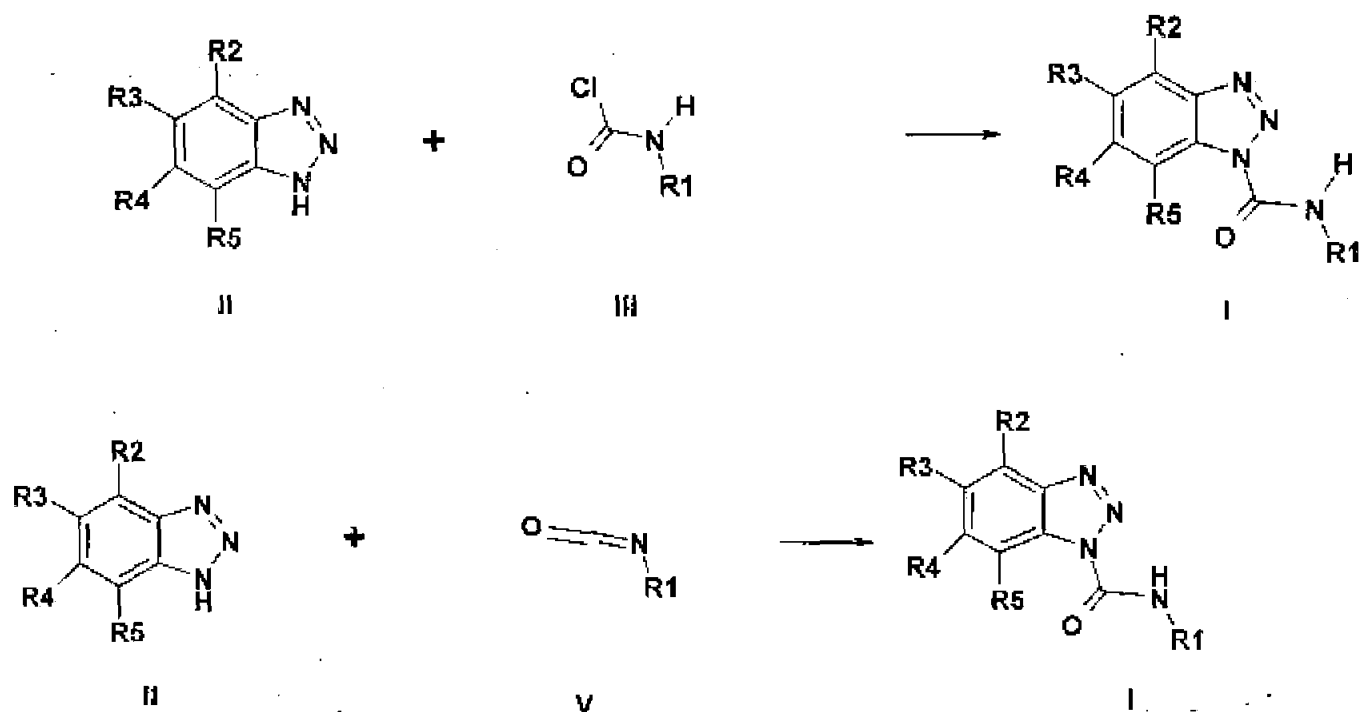
15	0,52
23	0,031
28	0,44
36	0,71
55 + 56	0,01*
59 + 60	0,169*
67 + 68	0,061*
75 + 76	0,052*
81 + 82	0,036*
89 + 90	0,015*
113 + 114	0,087*
135 + 136	0,127*
147 + 148	0,028*

* Valor IC_{50} de una mezcla de los regioisómeros indicados.

Procedimientos de preparación

Los compuestos de la invención de la fórmula I se preparan por medio de métodos conocidos *per se*, por ejemplo, por acilación de derivados de benzotriazol II sustituidos o no sustituidos con cloruros de carbamoilo III (método A), o en dos etapas al hacer reaccionar derivados de benzotriazol II con fosgeno o equivalentes tales como clorocarbonato de triclorometilo, carbonato de ditriclorometilo o cloroformiato de 4-nitrofenilo y posterior reacción del derivado de ácido benzotriazolcarboxílico resultante con aminas IV (método B). Asimismo es posible que los derivados de benzotriazol II también reaccionen con los isocianatos apropiados V $R1-N=C=O$ (método C).





Dado que en estas reacciones habitualmente se liberan ácidos, es aconsejable añadir bases tales como piridina, trietilamina, solución de hidróxido de sodio o carbonatos de metales alcalinos para mayor rapidez. Las reacciones se pueden llevar a cabo en amplios intervalos de temperaturas. Habitualmente, se ha demostrado que es ventajoso operar desde 0 °C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado. Ejemplos de disolventes empleados son cloruro de metileno, THF, DMF, tolueno, acetato de etilo, n-heptano, dioxano, 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.

Los derivados de benzotriazol empleados como compuestos de partida II están disponibles en comercios o se pueden preparar por medio de procesos conocidos de la literatura (por ejemplo, C. Flouzat, Y. Bresson, A. Mattio, J. Bonnet, G. Guillaumet J:Med.Chem. 1993, 36, 497-503; F. Mutterer, C.D. Weis, J. Hel. Chem. 1976, 13, 1103-1104; K. Bowden, G. Crank, W.J. Ross, J. Chem. Soc. 1968, 172-185).

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

Ejemplos

Método A:

Una solución del cloruro de carbamoilo apropiado (1 mmol) en diclorometano (10 ml) se añade a una solución de 2 mmol de 1H-benzotriazol en piridina (5 ml) y

diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agita a TA durante 16 h, luego se mezcla con EtOAc (15 ml) y se filtra a través de gel de sílice, y el filtrado se concentra. El producto se purifica por HPLC preparativa y se liofiliza.

Método B:

5 a) Preparación de solución de cloruro de benzotriazol-1-carbonilo

Una solución de benzotriazol (6 g, 50,4 mmol) y trietilamina (7 ml) en THF (100 ml) se añade gota a gota a una solución de fosgeno (20% en tolueno; 90 ml; 182 mmol) mientras se enfría en hielo. Se retira el baño de hielo y la solución se agita luego a TA durante 2 h. El disolvente se destila y el residuo se extrae en piridina hasta un volumen total de 25 ml.

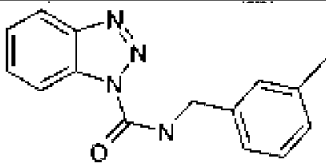
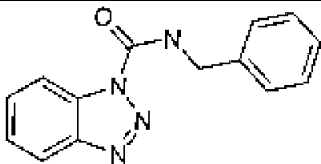
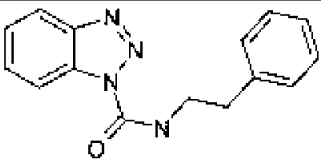
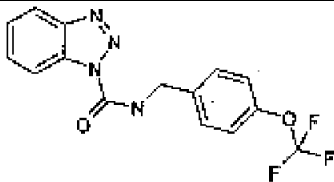
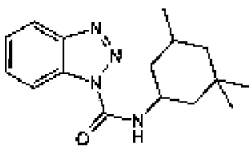
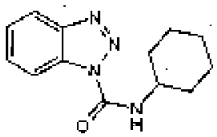
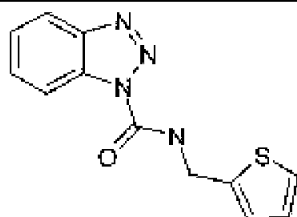
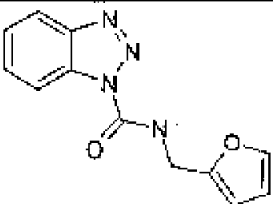
10 b) Reacción de los cloruros de benzotriazolcarbonilo para dar las correspondientes benzotriazol-1-carboxamidas.

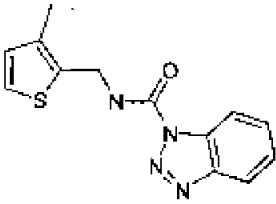
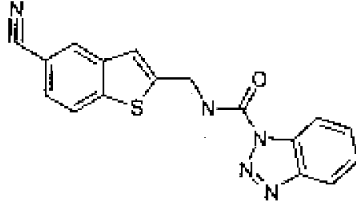
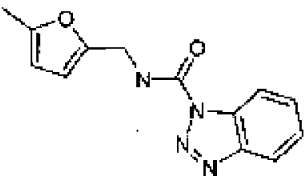
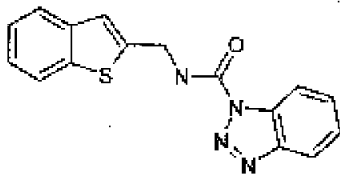
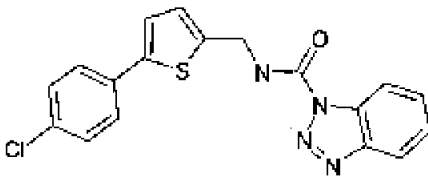
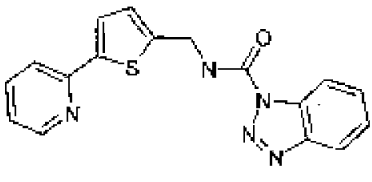
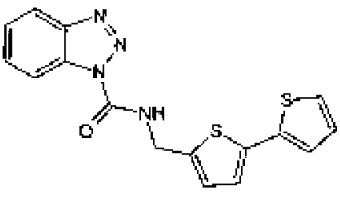
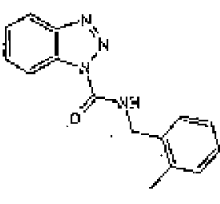
En cada caso, se disuelven 10 aminas (2 mmol) en piridina (5 ml). Las mezclas se incuban con solución de cloruro de benzotriazol-1-carbonilo (1 ml, ~ 2 mmol) y se agita a TA durante 16 h. El disolvente se destila, los residuos se toman en EtOAc y se filtran a través de gel de sílice y los filtrados se concentran hasta sequedad al vacío. Los productos crudos se purifican por cromatografía flash o HPLC preparativa.

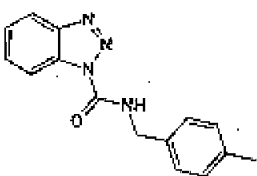
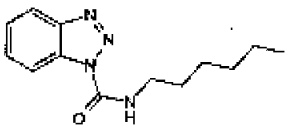
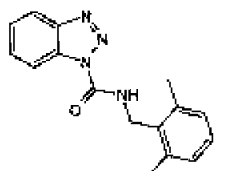
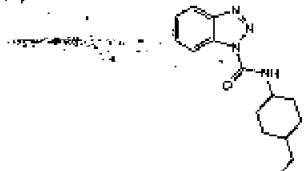
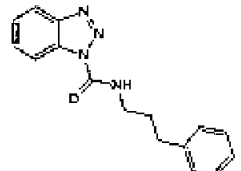
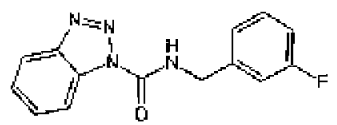
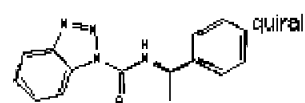
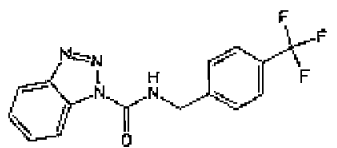
15 El producto se obtiene como una mezcla de los regioisómeros cuando R2 no es idéntico a R5 y R3 no es idéntico a R4, que se puede separar por medio de métodos conocidos, en particular por métodos cromatográficos.

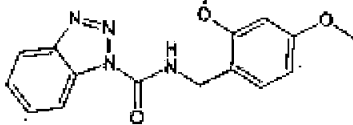
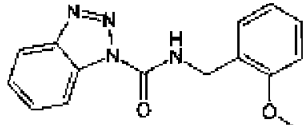
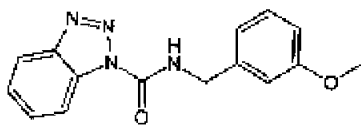
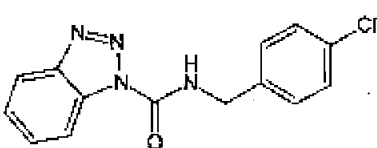
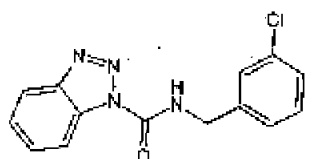
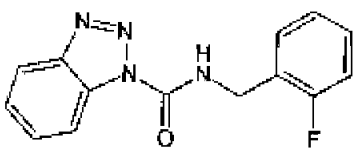
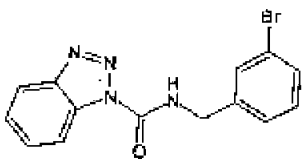
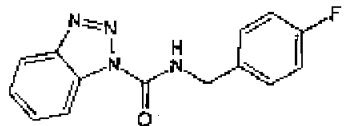
20 Los siguientes compuestos se prepararon preferentemente por medio del método B:

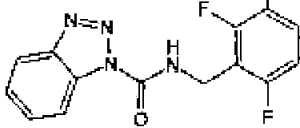
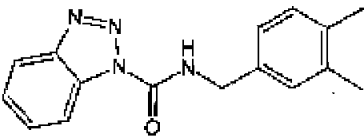
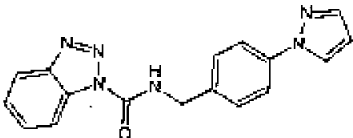
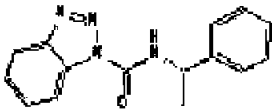
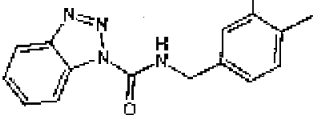
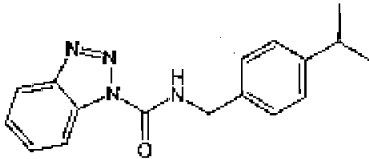
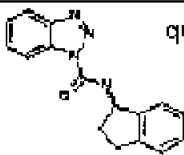
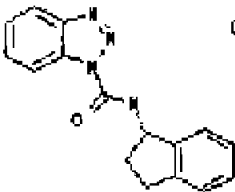
(Los compuestos se identificaron por espectrometría de masa y espectroscopia de RMN).

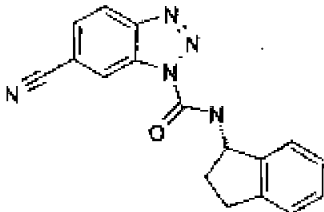
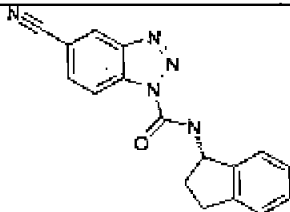
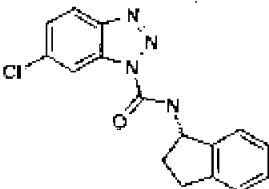
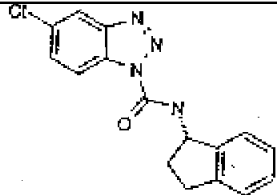
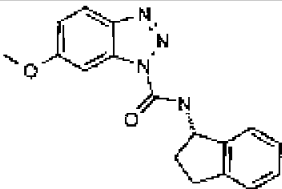
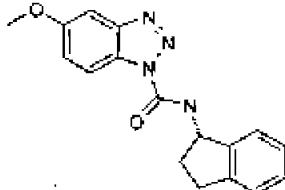
Ejemplo	Compuesto	Mw
1		266,31
2		252,28
3		266,31
4		336,28
5		286,38
6		244,30
7		258,30
8		242,24

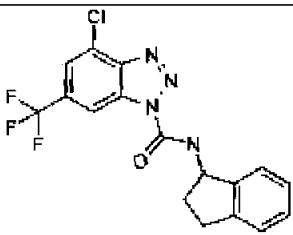
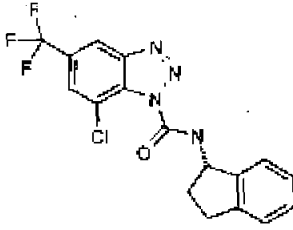
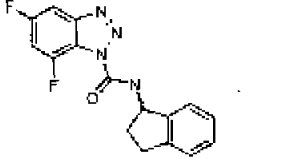
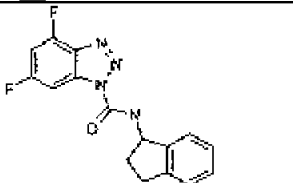
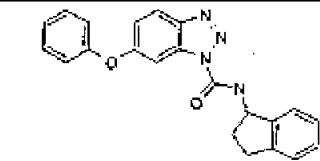
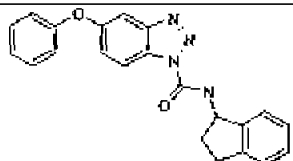
Ejemplo	Compuesto	Mw
9		272,33
10		333,37
11		256,27
12		308,36
13		368,85
14		335,39
15		340,43
16		266,31

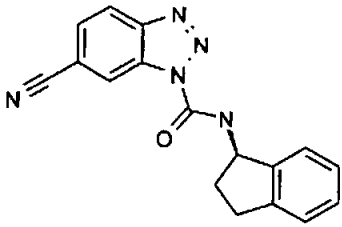
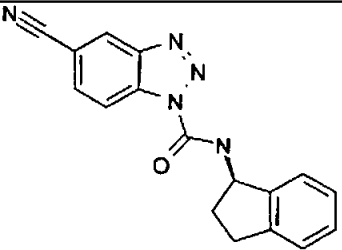
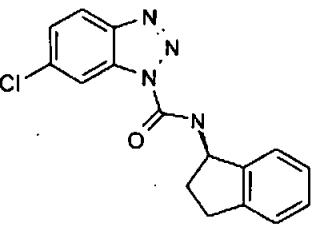
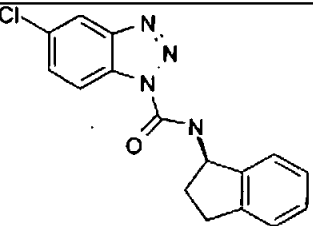
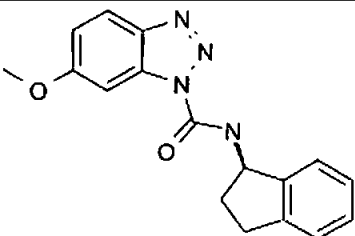
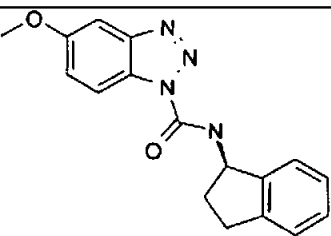
Ejemplo	Compuesto	Mw
17		266,31
18		246,31
19		280,33
20		272,35
21		280,33
22		270,27
23		266,31
24		320,28

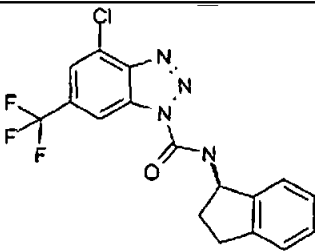
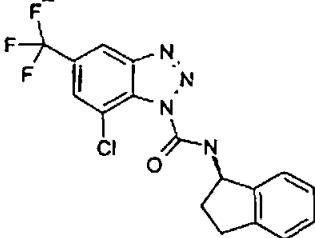
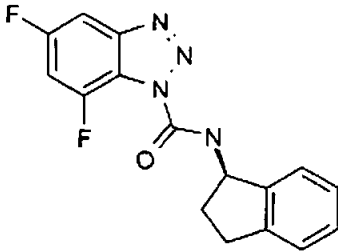
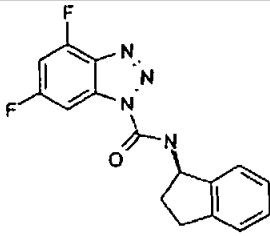
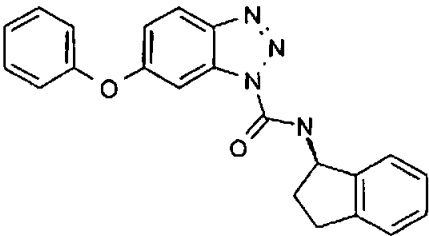
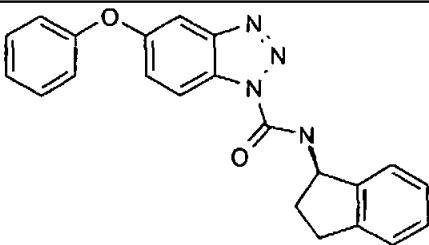
Ejemplo	Compuesto	Mw
25		312,33
26		282,30
27		282,30
28		286,72
29		286,72
30		270,27
31		331,17
32		270,27

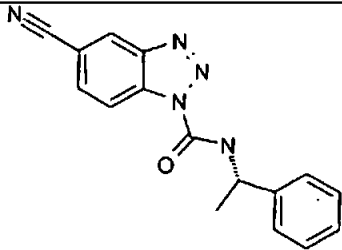
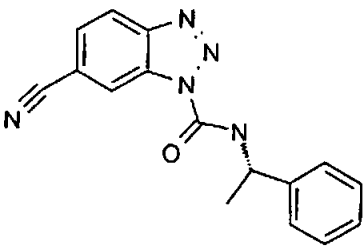
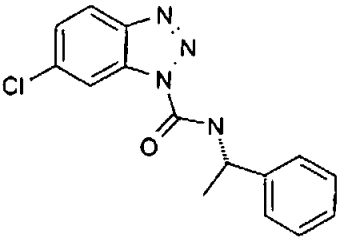
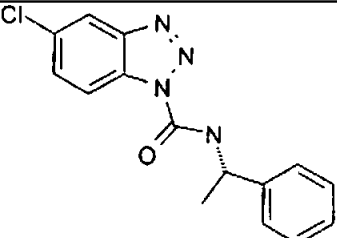
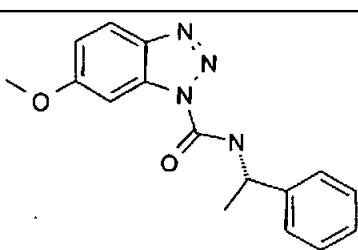
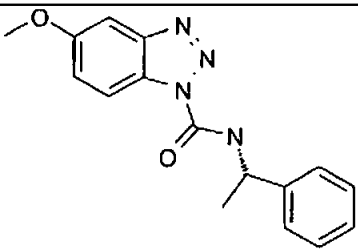
Ejemplo	Compuesto	Mw
33		302,29
34		280,33
35		318,34
36	 quiral	266,31
37		300,75
38		294,36
39	 quiral	278,32
40	 quiral	278,32

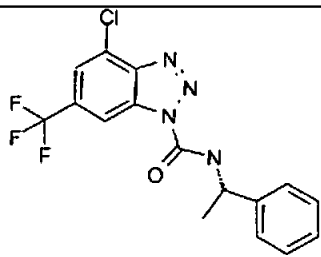
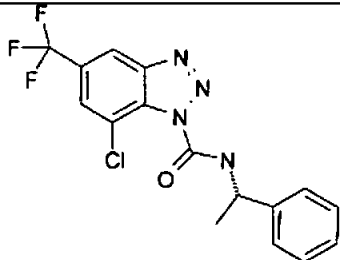
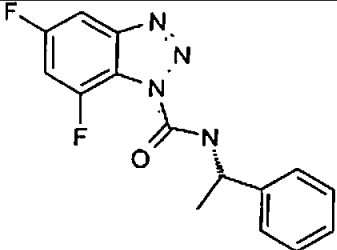
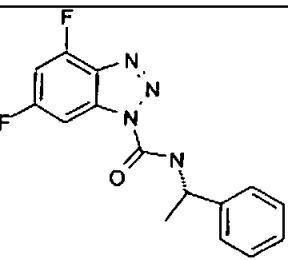
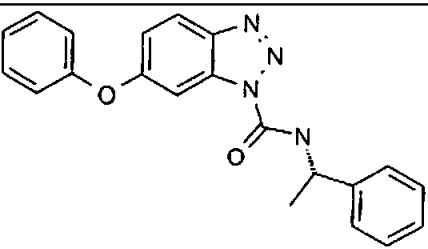
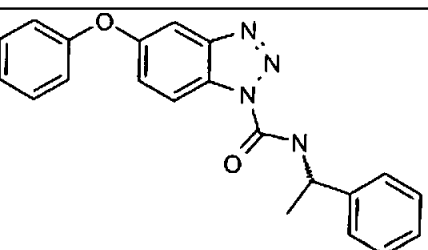
Ejemplo	Compuesto	Mw
41		303,33
42		303,33
43		312,76
44		312,76
45		308,34
46		308,34

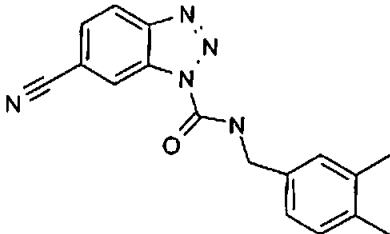
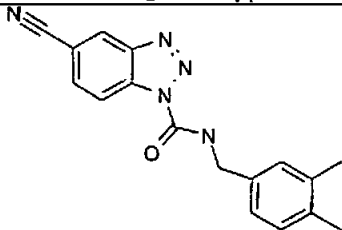
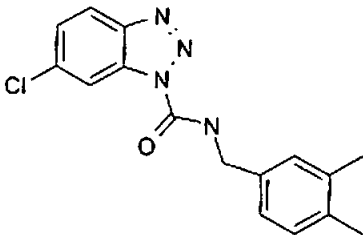
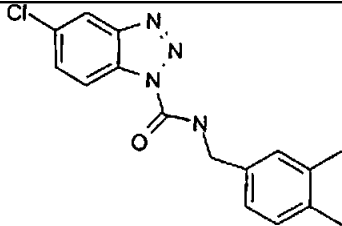
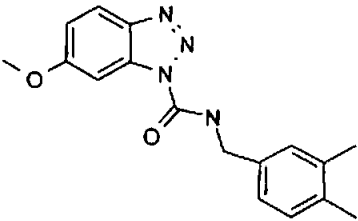
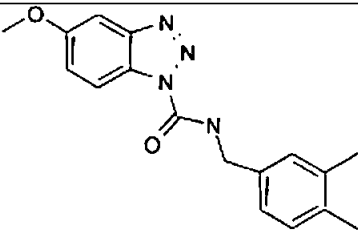
Ejemplo	Compuesto	Mw
47		380,76
48		380,76
49		314,30
50		314,30
51		370,41
52		370,41

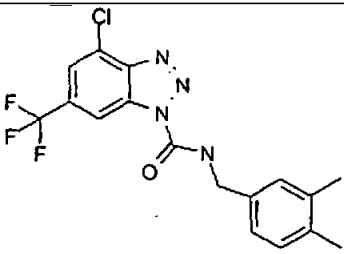
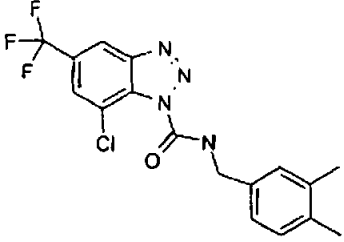
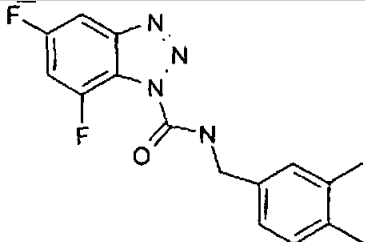
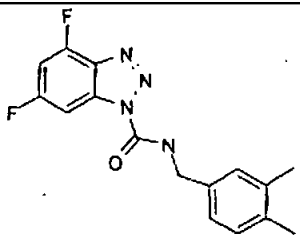
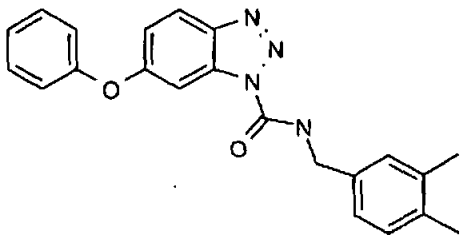
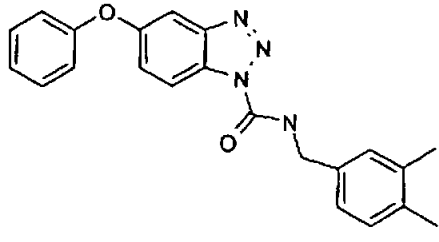
Ejemplo	Compuesto	Mw
53		303,33
54		303,33
55		312,76
56		312,76
57		308,34
58		308,34

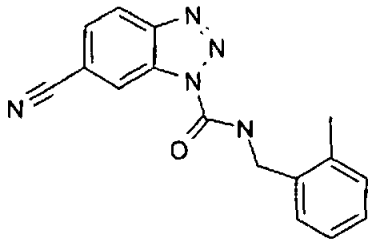
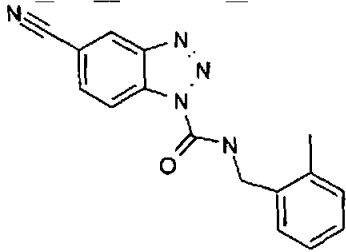
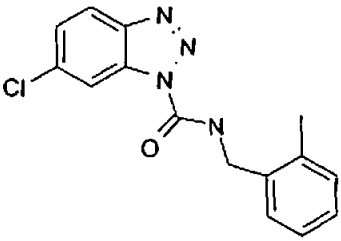
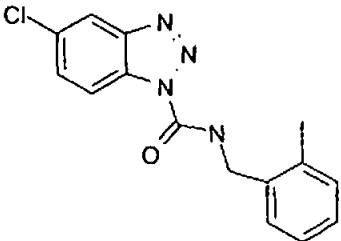
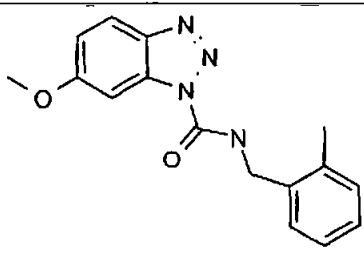
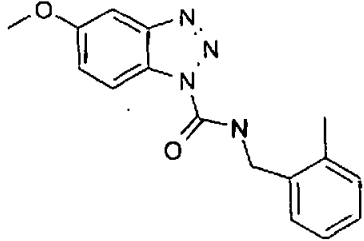
Ejemplo	Compuesto	Mw
59		380,76
60		380,76
61		314,30
62		314,30
63		370,41
64		370,41

Ejemplo	Compuesto	Mw
65		291,31
66		291,31
67		300,75
68		300,75
69		296,33
70		296,33

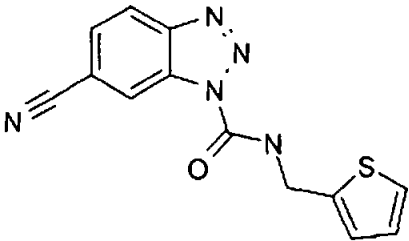
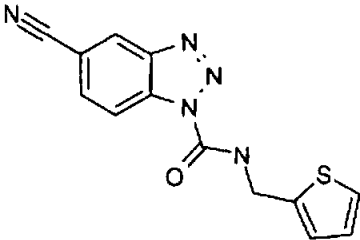
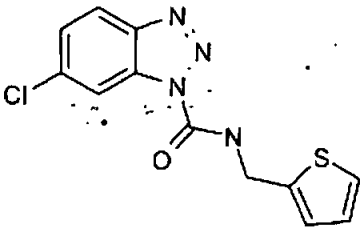
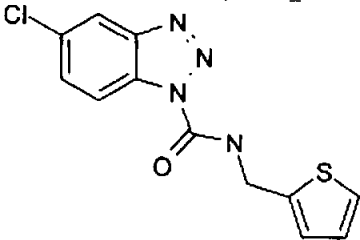
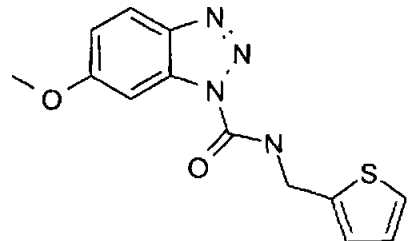
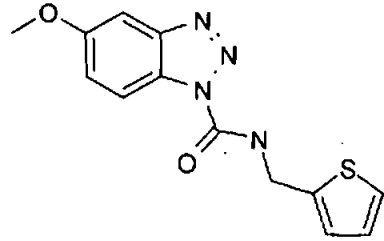
Ejemplo	Compuesto	Mw
71		368,75
72		368,75
73		302,29
74		302,29
75		358,40
76		358,40

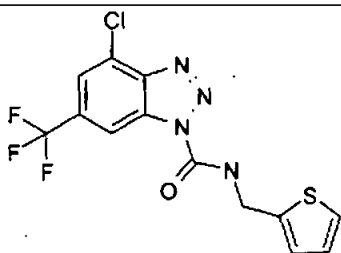
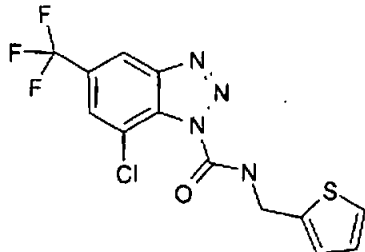
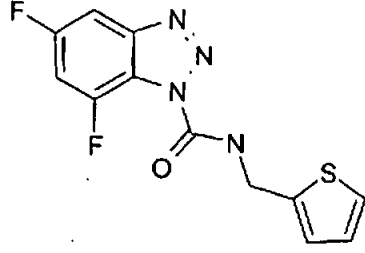
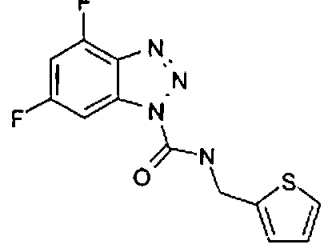
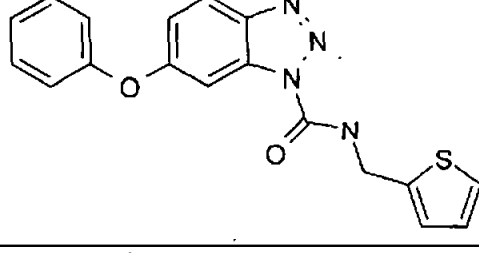
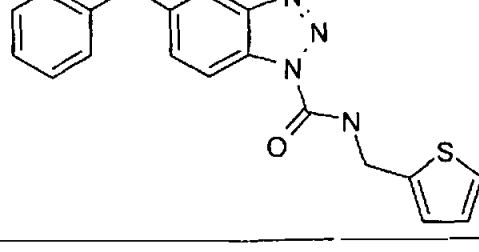
Ejemplo	Compuesto	Mw
77		305,34
78		305,34
79		314,78
80		314,78
81		310,36
82		310,36

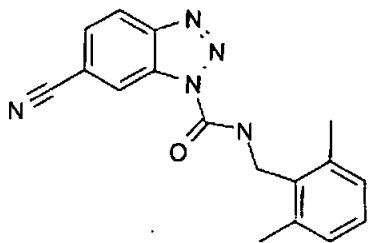
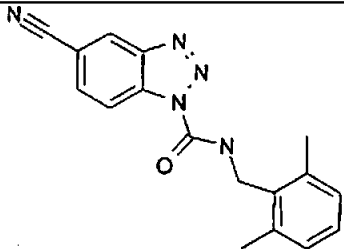
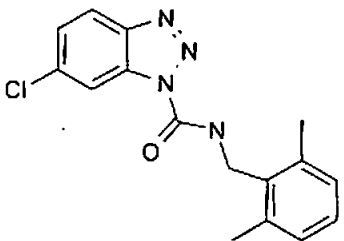
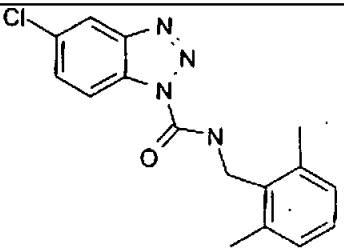
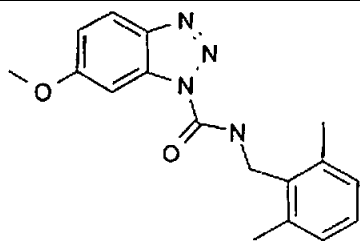
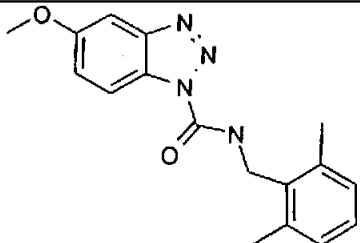
Ejemplo	Compuesto	Mw
83		382,78
84		382,78
85		316,31
86		316,31
87		372,43
88		372,43

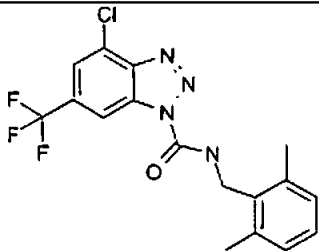
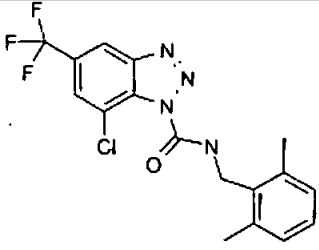
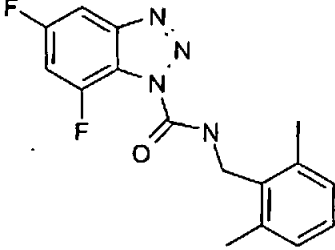
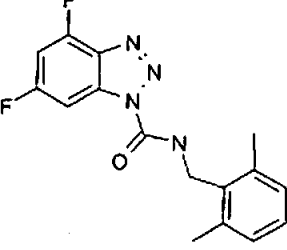
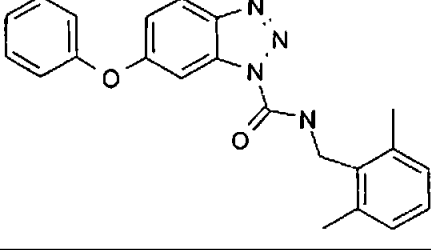
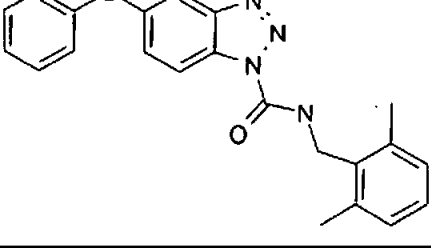
Ejemplo	Compuesto	Mw
89		291,31
90		291,31
91		300,75
92		300,75
93		296,33
94		296,33

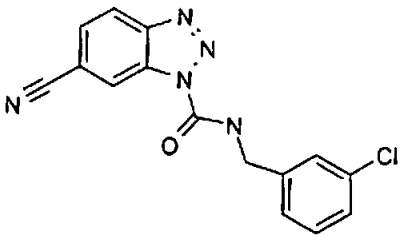
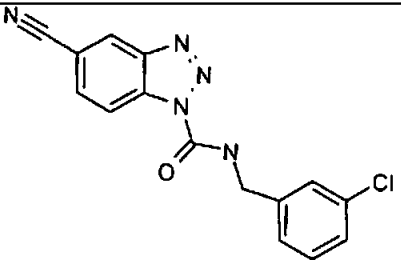
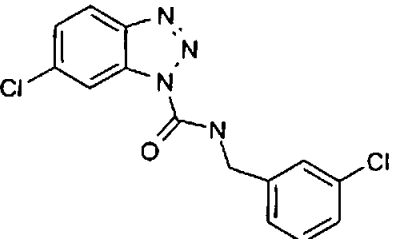
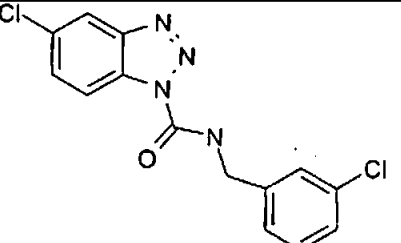
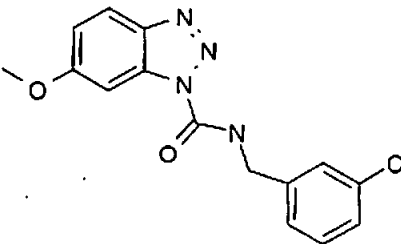
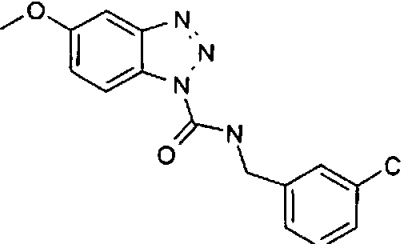
Ejemplo	Compuesto	Mw
95		368,75
96		368,75
97		302,29
98		302,29
99		358,40
100		358,40

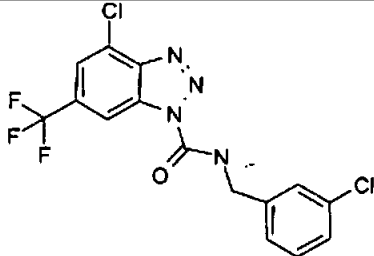
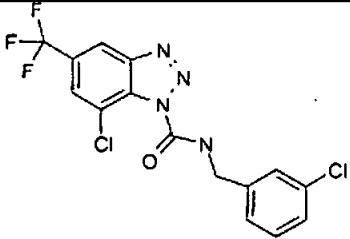
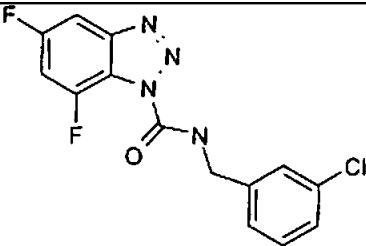
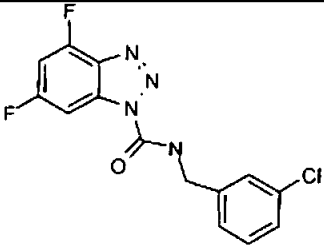
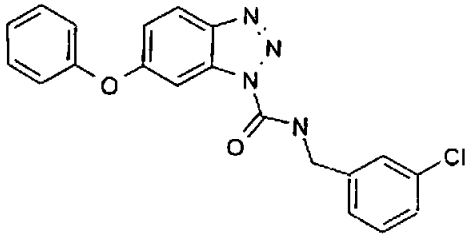
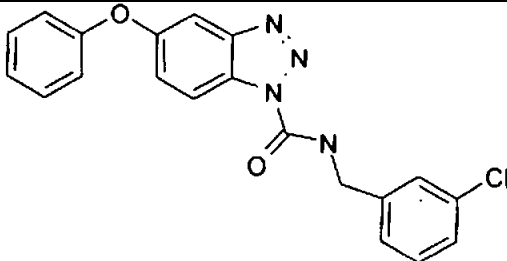
Ejemplo	Compuesto	Mw
101		283,31
102		283,31
103		292,75
104		292,75
105		288,33
106		288,33

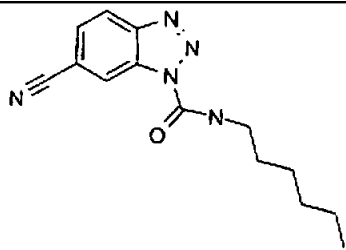
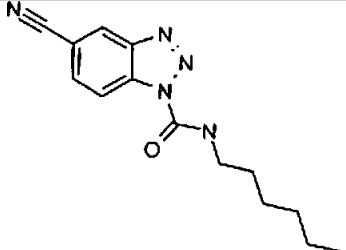
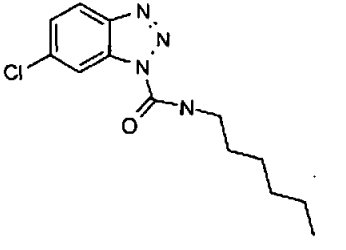
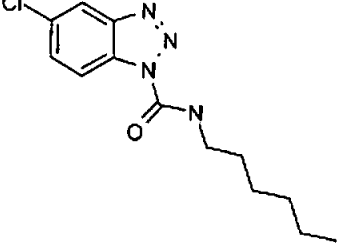
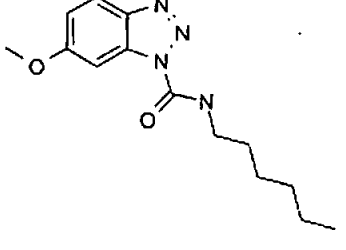
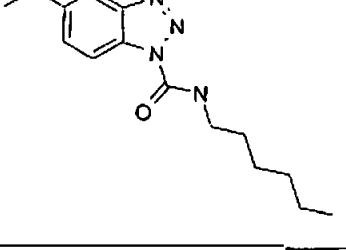
Ejemplo	Compuesto	Mw
107		360,75
108		360,75
109		294,28
110		294,28
111		350,40
112		350,40

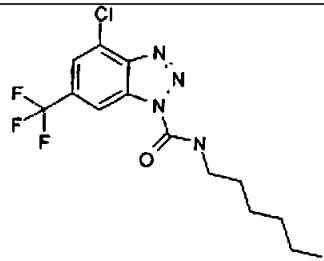
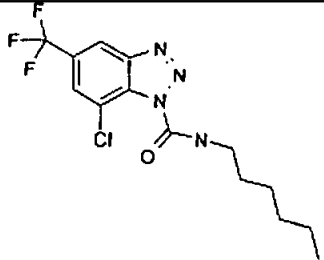
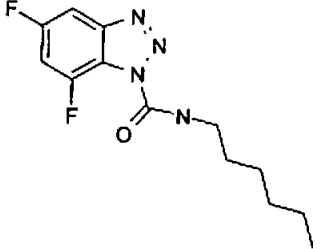
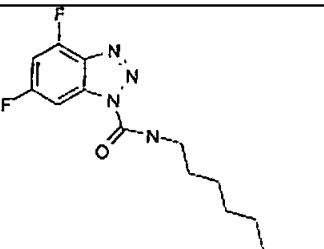
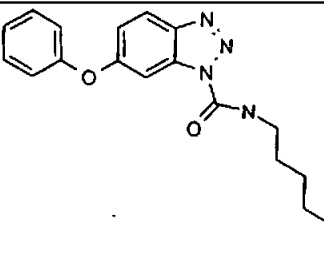
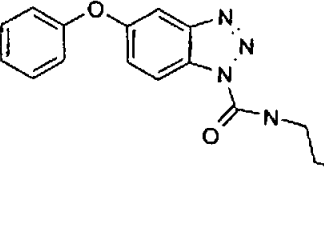
Ejemplo	Compuesto	Mw
113		305,34
114		305,34
115		314,78
116		314,78
117		310,36
118		310,36

Ejemplo	Compuesto	Mw
119		382,78
120		382,78
121		316,31
122		316,31
123		372,43
124		372,43

Ejemplo	Compuesto	Mw
125		311,73
126		311,73
127		321,17
128		321,17
129		316,75
130		316,75

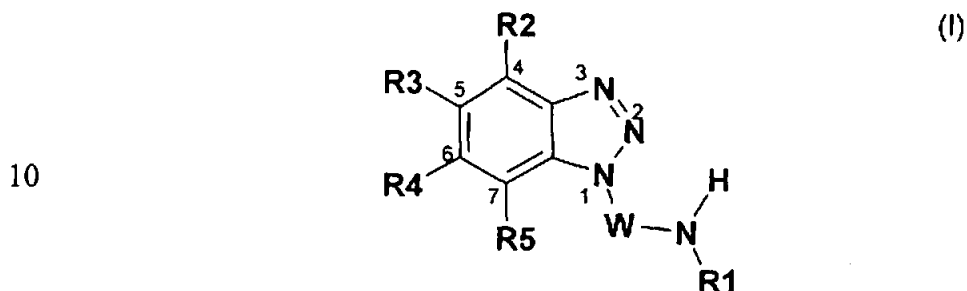
Ejemplo	Compuesto	Mw
131		389,17
132		389,17
133		322,70
134		322,70
135		378,82
136		378,82

Ejemplo	Compuesto	Mw
137	 <chem>CCCCCN(C(=O)c1nnnc1C#N)c2ccc(C#N)cc2</chem>	271,32
138	 <chem>CCCCCN(C(=O)c1nnnc1C#N)c2ccc(C#N)cc2</chem>	271,32
139	 <chem>CCCCCN(C(=O)c1nnnc1Cl)c2ccc(Cl)cc2</chem>	280,76
140	 <chem>CCCCCN(C(=O)c1nnnc1Cl)c2ccc(Cl)cc2</chem>	280,76
141	 <chem>CCCCCN(C(=O)c1nnnc1OC)c2ccc(OC)cc2</chem>	276,34
142	 <chem>CCCCCN(C(=O)c1nnnc1OC)c2ccc(OC)cc2</chem>	276,34

Ejemplo	Compuesto	Mw
143		348,76
144		348,76
145		282,30
146		282,30
147		338,41
148		338,41

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula I



en la cual

W es $-(C=O)-$, $-SO-$, $-SO_2-$;

- 15 R1 es alquilo (C_5-C_{16}), cicloalquilo (C_5-C_{12}), X-arilo, X-heteroarilo, X-cicloalquilo (C_5-C_{12}) o biciclo (C_8-C_{14}), donde arilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo pueden estar sustituidos una o varias veces preferentemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi, 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, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, aminosulfonilo, y pueden estar monosustituidos con Y-arilo, Y-heteroarilo, Y-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en donde arilo, heteroarilo o
- 20
- 25 cicloalquilo pueden estar mono- a trisustituidos preferentemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi, 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, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, aminosulfonilo;
- 30 X es alquilenos (C_1-C_3) que puede estar sustituido una o varias veces con halógeno, alquilo (C_1-C_3), hidroxí o trifluorometilo;
- Y es un enlace, alquilenos (C_1-C_3), $-O-$, $-NH-$;

- R2, R3, R4, R5 son, de forma idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi-alquilenos (C_1-C_3), hidroxí, fenoxi, NR6R7,
- 35

ciano, nitro, COOR₆, CO-NR₆R₇, -S-R₆, -SO-R₆, -SO₂-R₆, aminosulfonilo, pentafluorosulfanilo, arilo, heteroarilo, O-heteroarilo, cicloalquilo (C₃-C₁₂), CO-R₆, CO-NR₆R₇, O-CO-NR₆R₇, O-CO-alquilen (C₁-C₆)-CO-O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilen (C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen (C₁-C₆)-CO-NR₆R₇ o alquil (C₁-C₆)-oxi no sustituido o

5 mono- o poli-F-sustituido;

R₆, R₇ son, de forma idéntica o diferente, hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), bencilo; las formas tautoméricas de los compuestos y sus sales fisiológicamente toleradas.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que:
10 W es -(C=O)-.

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

W es -(C=O)-;
15 R₁ es alquilo (C₅-C₁₆), cicloalquilo (C₅-C₁₂), X-arilo, X-heteroarilo o biciclo (C₈-C₁₄), donde arilo, heteroarilo, cicloalquilo o biciclo pueden estar sustituidos una o varias veces preferentemente con halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-oxi, hidroxilo, alquil (C₁-C₆)-mercapto, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, di-alquil (C₂-C₁₂)-amino, mono-alquil (C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-alquil (C₂-C₈)-aminocarbonilo, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, alquil (C₁-C₆)-carbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, aminosulfonilo, y pueden estar monosustituidos con Y-arilo, Y-heteroarilo, Y-cicloalquilo (C₃-C₁₂), en donde arilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar mono- o disustituidos preferentemente con halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-oxi, hidroxilo, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, di-alquil (C₂-C₁₂)-amino, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, alquil (C₁-C₆)-carbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxi;

X es -CH₂- que puede estar monosustituido con halógeno, metilo o
30 hidroxilo;

Y es un enlace, -O-, -NH-;

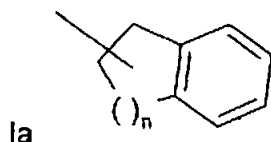
R₂, R₃, R₄, R₅ son, de forma idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, hidroxilo, amino, ciano, fenoxi, alquil (C₁-C₆)-carbonilo, alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, pentafluorosulfanilo, o alquil (C₁-C₃)-oxi no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;

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

4. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en la que:
- 5 W es $-(C=O)-$;
- R1 es alquilo (C_6-C_{12}), X-fenilo, X-heteroarilo, o biciclo, en donde arilo, heteroarilo o biciclo pueden estar sustituidos una o varias veces preferentemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi, hidroxí, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, nitro,
- 10 trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, aminosulfonilo y pueden estar monosustituidos con Y-fenilo, Y-heteroarilo, en donde fenilo o heteroarilo pueden estar mono- o disustituidos preferentemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi, hidroxí, amino, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi;
- 15 X es $-CH_2-$ que puede estar sustituido con flúor, metilo o hidroxí;
- Y es un enlace;
- R2, R3, R4, R5 son, de forma idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), trifluorometilo, hidroxí, amino, ciano, fenoxi, alquil (C_1-C_6)-carbonilo o alquil (C_1-C_3)-oxi no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;
- 20 las formas tautoméricas de los compuestos y sus sales fisiológicamente toleradas.

5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en donde

- 25 W es $-(C=O)-$;
- R1 es alquilo (C_6-C_{12}), X-fenilo, X-heteroarilo, o biciclo de la fórmula la



- , con $n = 1$ ó 2 , en donde fenilo, heteroarilo o biciclo de la fórmula la pueden estar sustituidos una o varias veces preferentemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi, hidroxí, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, aminosulfonilo, y pueden estar monosustituidos con Y-fenilo, Y-heteroarilo, en donde fenilo o heteroarilo pueden estar mono- o disustituidos preferentemente con
- 30

halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi, hidroxilo, amino, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi;

X es $-CH_2-$ que puede estar sustituido con flúor, metilo o hidroxilo;

5 Y es un enlace;

R2, R3, R4, R5 son, de forma idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), trifluorometilo, hidroxilo, amino, ciano, fenoxi, alquil (C_1-C_6)-carbonilo o alquil (C_1-C_3)-oxi no sustituido o mono- o poli-F-sustituido;

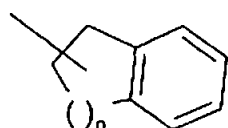
las formas tautoméricas de los compuestos y sus sales fisiológicamente toleradas.

10

6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en donde

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

R1 es alquilo (C_6-C_8), X-fenilo, X-heteroarilo o biciclo de la fórmula Ia



15

Ia, con $n = 1$ ó 2 , donde fenilo, heteroarilo o biciclo de la

fórmula Ia pueden estar sustituidos una o varias veces preferentemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxi, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, aminosulfonilo y pueden estar monosustituidos con Y-fenilo, Y-heteroarilo, en donde fenilo o heteroarilo pueden estar mono- o disustituidos preferentemente con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-oxi, hidroxilo, amino, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi;

20

25 X es $-CH_2-$ que puede estar sustituido con metilo;

Y es un enlace;

R2, R3, R4, R5 son, de forma idéntica o diferente, hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), trifluorometilo, hidroxilo, amino, ciano, fenoxi, alquil (C_1-C_6)-carbonilo o alquil (C_1-C_3)-oxi no sustituido o mono- o poli-F-sustituido.

30

7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en donde

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

- R1 es alquilo (C_6-C_8), X-fenilo, X-tienilo, X-furano, X-benzotienilo, indanilo o tetrahidronaftilo, donde fenilo, tienilo, furilo, benzotienilo, indanilo o tetrahidronaftilo pueden estar mono-, di- o trisustituidos con F, Cl, Br, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, hidroxilo, $CO-OCH_3$, $CO-CH_3$, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometiloxi y pueden estar monosustituidos con Y-fenilo, Y-tienilo, Y-piridilo, Y-pirazolilo, en donde fenilo, tienilo, piridilo o pirazolilo pueden estar mono- o disustituidos preferentemente con F, Cl, Br, metilo, metoxi, hidroxilo, amino, $CO-OCH_3$, $CO-CH_3$, ciano, trifluorometilo, trifluorometiloxi;
- 5
- 10 X es $-CH_2-$ que puede estar sustituido con metilo;
Y es un enlace;
- R2, R3, R4, R5 son, de forma idéntica o diferente, hidrógeno, F, Cl, metoxi, trifluorometilo, ciano, fenoxi.
- 15 8. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en donde
- W es $-(C=O)-$;
- R1 es hexilo, X-fenilo, X-tienilo, X-furano, X-benzotienilo o indanilo, donde fenilo, tienilo, X-furano, X-benzotienilo pueden estar mono- o
- 20 disustituidos con F, Cl, Br, metilo, isopropilo, metoxi, ciano, trifluorometilo y pueden estar monosustituidos con Y-fenilo, Y-tienilo, Y-piridilo, Y-pirazolilo, en donde fenilo puede estar sustituido con Cl;
- X es $-CH_2-$ que puede estar sustituido con metilo;
- 25 Y es un enlace;
- R2 es hidrógeno, F, Cl;
- R3 es hidrógeno, F, Cl, metoxi, trifluorometilo, ciano, fenoxi;
- R4 es hidrógeno, F, Cl, metoxi, trifluorometilo, ciano, fenoxi;
- R5 es hidrógeno, F, Cl.
- 30
9. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en donde
- R2, R3, R4, R5 son hidrógeno.

10. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8,
en donde
R2, R3, R5 son hidrógeno;
y
5 R4 no es hidrógeno; o
R2, R4, R5 son hidrógeno;
y
R3 no es hidrógeno.
- 10 11. Un medicamento que comprende uno o varios compuestos de la
fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10.
- 15 12. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las
reivindicaciones 1 a 10 para producir un medicamento para el tratamiento y/o la
prevención de trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y trastornos de
utilización de la glucosa.
- 20 13. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las
reivindicaciones 1 a 10 para producir un medicamento para el tratamiento y/o la
prevención de trastornos en donde está implicada la resistencia a la insulina.
- 25 14. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las
reivindicaciones 1 a 10 para producir un medicamento para el tratamiento y/o la
prevención de diabetes mellitus y las secuelas asociadas con ella.
- 30 15. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las
reivindicaciones 1 a 10 para producir un medicamento para el tratamiento y/o la
prevención de dislipidemias y sus secuelas.
16. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las
reivindicaciones 1 a 10 para producir un medicamento para el tratamiento y/o la
prevención de condiciones patológicas asociadas con el síndrome metabólico.

17. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10 para producir un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de condiciones patológicas asociadas con un nivel reducido de HDL.

5 18. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10 para producir un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos ateroscleróticos.

10 19. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10 en combinación con al menos otro ingrediente activo para producir un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos en donde está implicada la resistencia a la insulina.

15 20. Un proceso para producir un medicamento que comprende uno o varios de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, que comprende mezclar los últimos con un vehículo farmacéuticamente apropiado, y convertir esta mezcla en una forma apropiada para administrar.

20 21. Un proceso para preparar compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, que comprende derivados de benzotriazol de la fórmula II

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

o

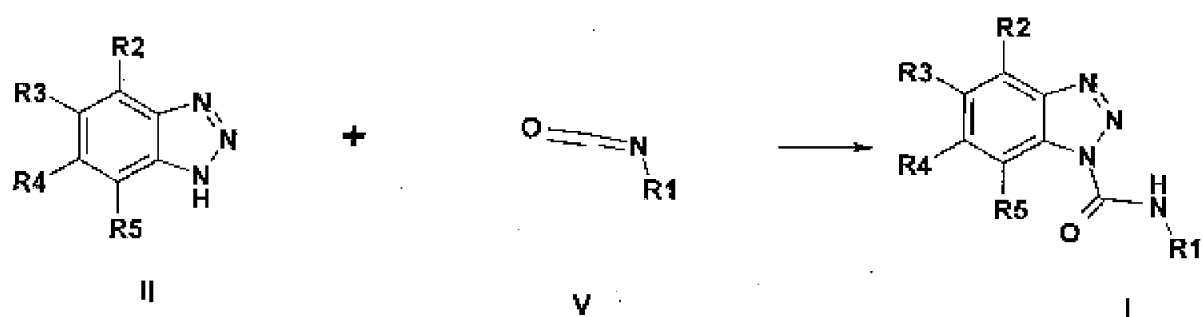
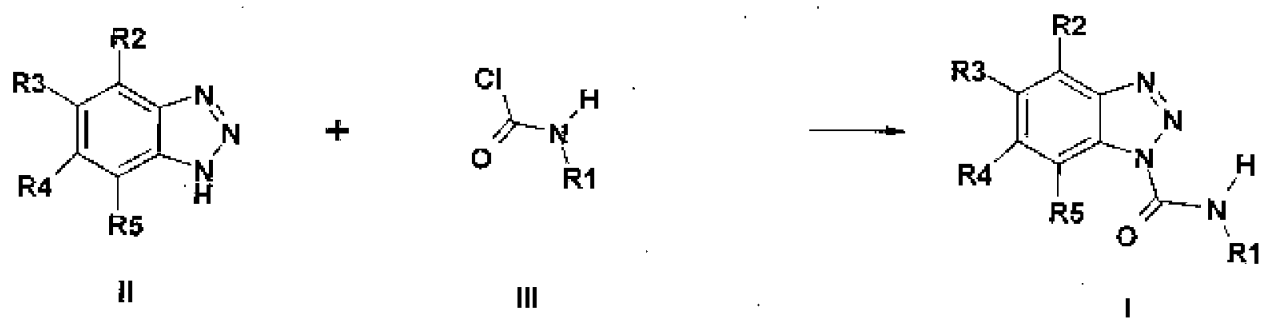
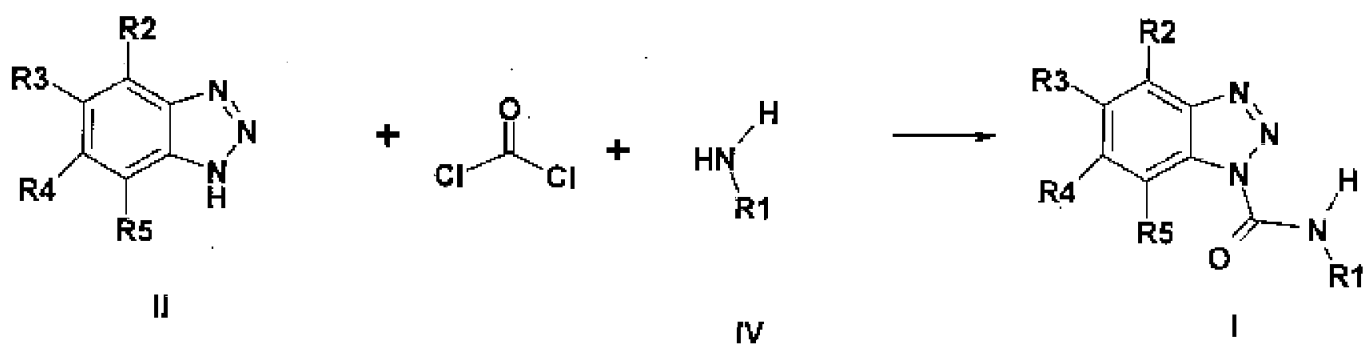
b) se hacen reaccionar en dos etapas, primero con fosgeno o con equivalentes tales como clorocarbonato de triclorometilo, carbonato de ditriclorometilo o cloroformato de 4-nitrofenilo, y en una segunda etapa con aminas de fórmula IV,

o

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

en donde los sustituyentes tienen los significados antes mencionados, y

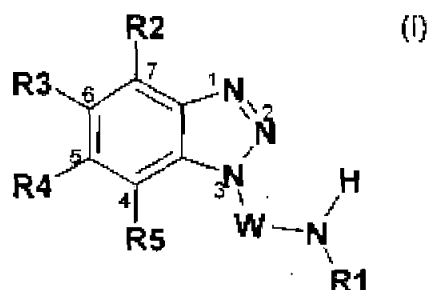
30 donde sea apropiado, se separan los regioisómeros resultantes por medio de métodos conocidos, en particular por métodos cromatográficos



Resumen

DERIVADOS DE CARBAMOILBENZOTRIAZOL COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS

- 5 La invención se refiere a derivados de benzotriazol de la fórmula general (I) con los significados indicados en la descripción, a sus sales de uso farmacéutico y a su uso como medicamentos.



169


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

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

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

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

 (72) Inventor(es) **STEFAN PETRY, GERHARD ZOLLER, NORBERT TENNAGELS, GÜNTHER MÜLLER**

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

(30) Prioridad

(31) N° Prioridad

32) Fecha

(33) País

10 2005 049

19/10/2005

DE

953.8

(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 2007/045393 A1

N° de solicitud PCT/EP2006/009857

 (84) Título: **DERIVADOS DE CARBAMOILBENZOTRIAZOL COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung K 501
Vorg.
Eing.: 08. Aug. 2007
☐ WV
☐ ablegen
☐ Vert. wie Vorg./angegeg.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/009857

171

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

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

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

Date of mailing (day/month/year) 25 July 2007 (25.07.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference DE2005/054	
International application No. PCT/EP2006/009857	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

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

SANOFI-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



No. 08-039499- -00000-0000

Fecha: 2008-04-18 14:56:44 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 171

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICADOR
	(X)	()
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()		
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	()
- Descripción de la invención	(X)	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	()
COMPLETA (X) INCOMPLETA ()		
 DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		
 EZQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		

Firma responsable: _____

Fecha: _____

711)

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

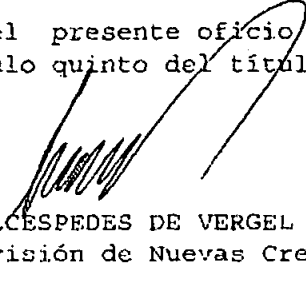
REFERENCIA	Radicación No.	8 39499
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/009857
	Fecha inicio fase nacional	19/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6764

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 Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpall 23 MAYO 2008.

CASTELLANOS & Co.

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

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-039499- -00002-0000

Fecha: 2008-06-16 15:26:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 5

Expediente No **08.039.499**

Solicitud de Patente de Invención Fase Nacional para: **DERIVADOS DE CARBAMOILBENZOTRIAZOL COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS**

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS**

RESPUESTA A EXAMEN DE FORMA

LUIS PATIÑO LEIVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pie de mi firma, en atención a su oficio No.6764 notificado el 23 de mayo de 2008 atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

Establece el funcionario examinador que:

"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".

Con el objeto de atender a las anteriores observaciones, me permito presentar el siguiente documento:

- Copia del documento de cesión de los inventores a la sociedad **SANOFI-AVENTIS**, debidamente notariado y Apostillado.

175

CASTELLANOS & Co.

A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Cumplido así con lo dispuesto, atentamente solicito a Ud. se continúe con el trámite correspondiente a esta solicitud de Patente de Invención.

Del Señor Jefe,



C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P.A. No.2698 del C. Sup. de la Judicatura

Calle 94 A No. 7 A - 09 - Bogotá

Teléfonos: 610 74 20

Bogotá,

16 JUN. 2008

PATENTES/LUIS PATIÑO/P20210/PRESENTACION CESION

176

ASSIGNMENT

20230

Los suscritos

(We, the undersigned)

- 1) Dr. Stefan Petry, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania
- 2) Dr. Gerhard Zoller, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania
- 3) Dr. Norbert Tennagels, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania
- 4) Dr. Günter Müller, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania

Los Inventores son ciudadanos de: 1) - 4) Alemania

(The inventors are citizens of: 1) - 4) Germany)

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

Carbamoylbenzotriazole derivatives as inhibitors of lipases and phospholipases
Derivados de carbamoylbenzotriazol como inhibidores de lipasas y fosfolipasas
 y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios y
 (and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its
 privileges and

anexidades a favor de **sanofi-aventis**, domiciliada en **174 avenue de France, 75013 Paris, France**

(attachments, to **sanofi-aventis** domiciled in **174 avenue de France, 75013 Paris, France**)

Firma de los cedentes

Signatures of Assignors

Firmado en _____

Signed at _____

El _____

on _____

Inventors:1st.

Stefan Petry
(Stefan PETRY)

2nd.

Gerhard Zoller
(Gerhard ZOLLER)

3rd.

Norbert Tennagels
(Norbert TENNAGELS)

4th.

Günter Müller
(Günter MÜLLER)

sanofi-aventis

Dieter Breuer
(Dieter Breuer - Approved Signatory)

Signature of Assignee

Signed at **Frankfurt am Main, Germany**

On _____

Firma del Cesionario

Firmado en

el _____

Nummer 526/2008 der Urkundenrolle

Der Notar versichert, dass er die Beteiligten nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Satz 1 Nr. 7 BeurkG gefragt hat. Die Frage wurde verneint.

The Notary Public confirms, that he has asked the participants, if there has been a prior involvement in the meaning of § 3 section 1 sentence 1 No. 7 BeurkG (Law on Notarization). This question was answered in the negative.

Die vorstehenden, heute vor mir anerkannten Unterschriften von

It is officially certified that

1. Handlungsbevollmächtigter Dieter Breuer, Frankfurt,
2. Dr. Stefan Petry, Kelkheim,
3. Dr. Gerhard Zoller, Schöneck,
4. Dr. Norbert Tennagels, Siegburg,
5. Dr. Günter Müller, Sulzbach,

werden hiermit beglaubigt.

have signed this document.

Sie sind mir persönlich bekannt.

They are personally known to me.

Gleichzeitig wird bestätigt, dass Dieter Breuer allein zeichnungs- und vertretungsberechtigt ist für die

At the same time it is confirmed that Dieter Breuer is entitled to sign and represent in legally binding manner the

sanofi-aventis in Paris/Frankreich

laut mir vorliegender Vollmacht.

according to the letter of authorization, which is before me.

Frankfurt am Main, den 28. April 2008



Friedrich, Notar

Kostenrechnung :

Wert : 10.000,-- EUR

Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.

Gebühr § 150 Kost.O.

Steuer 19 %

13,50 EUR

13,-- EUR

5,04 EUR

31,54 EUR

=====


Notar

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Klaus Peter Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der) Notars

Bestätigt

5. in Frankfurt/Main
6. am 30.04.08
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 4267
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift


i.V. Franke



Traducción Oficial del Alemán de la Certificación, la Nota de Gastos y la Apostilla que se encuentran adjuntas al documento de cesión mediante el cual los inventores ceden la invención titulada "Derivados de carbamoilbenzotriazol como inhibidores de lipasas y fosfolipasas" a la compañía sanofi-aventis, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013 París, Francia.

Registro Notarial No. 526/2008

El Notario confirma que él preguntó a los participantes acerca de un eventual impedimento previo en el sentido del Artículo 3 Sección 1 Inciso 1 Numeral 7 de la Ley de Notarización. La pregunta fue respondida negativamente.

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, las cuales fueron reconocidas en mi presencia el día de hoy como las suyas propias por:

1. Apoderado Dieter Breuer, domiciliado en Frankfurt,
2. Doctor Stefan Petry, domiciliado en Kelkheim,
3. Doctor Gerhard Zoller, domiciliado en Schönek,
4. Doctor Norbert Tennagels, domiciliado en Sieburg,
5. Dr. Günter Müller, domiciliado en Sulzbach.

Todos ellos son conocidos personalmente por el suscrito Notario.

Al mismo tiempo, se certifica que el Señor Dieter Breuer se encuentra autorizado para actuar individualmente de forma legalmente vinculante en nombre y representación de la compañía

sanofi-aventis domiciliada en París, Francia,

según consta en el poder que me ha sido presentado.

Frankfurt am Main, 28 de Abril de 2008

Klaus Peter Friedrich, Notario en Frankfurt am Main

(Firma y Sello Oficial)

Nota de gastos

Valor del negocio: 10.000,-- EUROS

Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos	13,50 EUROS
Impuesto Artículo 150 Disposición de Impuestos	13,-- EUROS
IVA 19%	5,04 EUROS
Total	31,54 EUROS

Klaus Peter Friedrich, Notario (firma)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

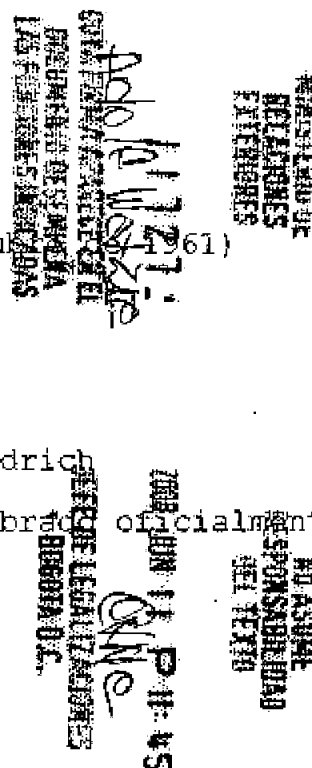
1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por: Klaus Peter Friedrich
3. En su calidad de: Notario Público nombrado oficialmente
4. Y lleva el sello oficial: del Notario

Confirmado

5. En: Frankfurt/Main
6. El día: 30.04.08
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional
8. Bajo el No. 91 Ea A 4267
9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL
FRANKFURT AM MAIN
10. Firma: En representación: Franke



Adolf Watzke

Adolf Watzke

Traductor oficial

Res. 2433 Min. Justicia

THE SECRETARY OF THE ARMY
WASHINGTON, D.C.
OFFICE OF THE SECRETARY

115517

WASHINGTON
RECEIVED
OFFICE OF THE SECRETARY

WASHINGTON, D.C.
OFFICE OF THE SECRETARY

115517

WASHINGTON
RECEIVED
OFFICE OF THE SECRETARY

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 178

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	8 39499
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/009857
	Fecha inicio fase nacional	19/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	8023
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

23 ABR 2009

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

adpall