



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 277 152**

⑮ Int. Cl.:

**C07D 249/18** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**C07D 403/06** (2006.01)

**A61K 31/4192** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

⑫

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **03808700 .3**

⑯ Fecha de presentación : **27.09.2003**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1554259**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **20.07.2005**

⑭ Título: **Nuevos inhibidores bicíclicos de la lipasa sensible a hormonas.**

⑯ Prioridad: **12.10.2002 DE 102 47 680**

⑮ Titular/es: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**  
**Brüningstrasse 50**  
**65929 Frankfurt am Main, DE**

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.07.2007**

⑯ Inventor/es: **Petry, Stefan;**  
**Baringhaus, Karl-Heinz;**  
**Tennagels, Norbert;**  
**Mueller, Guenter y**  
**Heuer, Hubert**

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.07.2007**

⑮ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 277 152 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

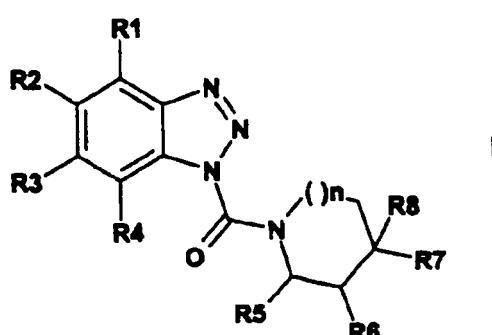
## DESCRIPCIÓN

Nuevos inhibidores bicíclicos de la lipasa sensible a hormonas.

5 Los benzotriazoles son ya conocidos en una amplia serie de campos, tales como, por ejemplo, la fotoquímica (US 4.225.510, Kodak) o como antagonistas de la orexina (WO 02/090355, SKB). También, la síntesis para preparar benzotriazoles ha sido descrita por Katritzky *et al.* en J. Org. Chem. 1997, 62, 4155-4158 y en J. Chem. Research (s) 1999, 230-231. También son conocidos los carbamatos para uso como inhibidores de la lipasa, según, por ejemplo, Shemkant Patkar *et al.* en Paul Woolley, Steffen B. Petterson (ed), Lipase (1994) 207-227 o WO 03/051842.

10 Sorprendentemente, ha sido posible ahora demostrar que los benzotriazoles de la presente invención presentan actividad con respecto a la HSL, lipasa sensible a hormonas.

15 La invención se refiere a benzotriazoles de la fórmula I,



30 en la cual, los significados son:

R1 a R8 H,

35 donde uno de estos radicales R2 o R3 puede representar:

Br, Cl, CH<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, fenoxi, benzoilo, CH(OH)-fenilo, S-ciclohexilo, CO-OCH<sub>3</sub>;

40 o  
40 dos sustituyentes de esta serie son:

R1 = Cl y R3 = CF<sub>3</sub> o

45 R2 = F y R3 = Cl;

n es un número entero entre 0, 1 ó 2; y

uno de los sustituyentes R6 o R7 puede representar:

50 R6 CH<sub>3</sub>;

R7 CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Br, Cl, bencilo o CO-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; o

55 R6 y R7 son ambos CH<sub>3</sub>; o

el anillo puede contener un doble enlace en lugar de R6 y R7, o

R5 y R6 o R6 y R7 pueden representar, junto con los átomos de carbono que los portan, un anillo benzocondensado o, en el caso de que n = 0, pueden representar también ciclohexanodiilo; donde en el caso del cierre del anillo R6/R7 este sustituyente puede estar eventualmente sustituido, una vez, con NH<sub>2</sub> o NO<sub>2</sub> o una o dos veces con OCH<sub>3</sub>; y

R7 y R8 juntos son, ciclopentilo, diazirina o =CH<sub>2</sub>;

65 donde están excluidos los compuestos con R1 a R5 y R8 = H, n = 1 y R6/R7 = anillo benzocondensado y R1, R3-R8 = H, R2 = CH<sub>3</sub> y n = 1.

## ES 2 277 152 T3

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

5 Los radicales alquilo pueden ser o de cadena lineal o ramificados. Halógeno representa flúor, cloro o bromo, en particular flúor o cloro.

Son preferibles los benzotriazoles de la fórmula I,

10 en la cual los significados son:

R1 a R8 H;

donde uno de estos radicales R2 o R3 puede representar:

15 R2 Br, Cl, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, fenoxi, benzoilo, CH(OH)-fenilo, S-ciclohexilo, CO-OCH<sub>3</sub>;

R3 CH<sub>3</sub>, CN, Br, Cl, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, benzoilo.

20 20 Son particularmente preferidos los benzotriazoles de la fórmula general I en la cual los significados son:

R1 a R8 H,

25 donde uno de estos radicales R2 o R3 puede representar:

R2 Br, Cl, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, fenoxi, CO-OCH<sub>3</sub>;

30 R3 NH<sub>2</sub>; o

30 dos sustituyentes de esta serie son:

R2 = F y R3 = Cl;

35 n un número entero de 1 ó 2; y

uno de los sustituyentes R5 o R6 puede representar:

R6 CH<sub>3</sub>;

40 R7 CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, o Br; o

el anillo puede contener un doble enlace en lugar de R6 y R7 o

45 R6 y R7 pueden combinarse con los átomos de C que los portan para representar un anillo benzocondensado que puede estar eventualmente sustituido, una vez, con NH<sub>2</sub> o individualmente o doblemente con OCH<sub>3</sub>; y

R7 y R8 juntos, son ciclopentilo, o

50 n es un número entero de 0; y

R6 y R7 junto con los átomos de carbono que los portan, pueden representar un anillo benzocondensado o ciclohexanodiilo; o

55 benzotriazoles de la fórmula general I, en la cual significan

R1 a R8 H,

donde uno de estos radicales R2 o R3 puede representar:

60 R2 Br, CN, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, fenoxi, benzoilo, CH(OH)-fenilo, S-ciclohexilo;

R3 CN, Br, Cl, NO<sub>2</sub>, benzoilo; o

65 dos sustituyentes de esta serie son:

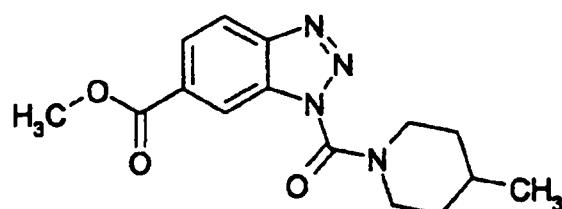
R1 = Cl y R3 = CF<sub>3</sub>;

ES 2 277 152 T3

- n es un número entero a partir de 1; y uno de los sustituyentes R6 y R7 puede representar:
- 5 R6 CH<sub>3</sub>;
- R7 CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, bencilo o CO-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; o
- R6 y R7 son ambos CH<sub>3</sub>; o
- 10 el anillo puede contener un doble enlace en lugar de R6 y R7 o R5 y R6 o R6 y R7, junto con los átomos de C que los portan, pueden representar un anillo benzocondensado;
- 15 donde están excluidos los compuestos con R1 a R5 y R8 = H, n = 1 y R6/R7 = anillo benzocondensado.

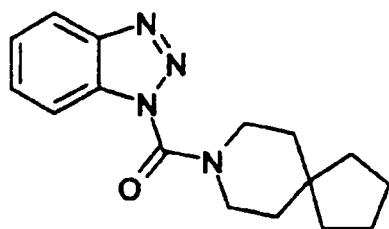
Son muy particularmente preferidos los benzotriazoles de las siguientes estructuras:

20



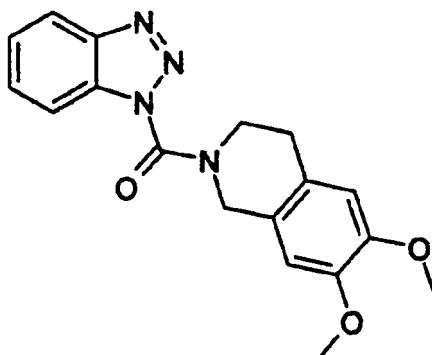
25

30



35

40



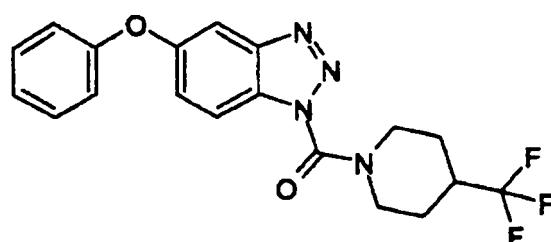
45

50

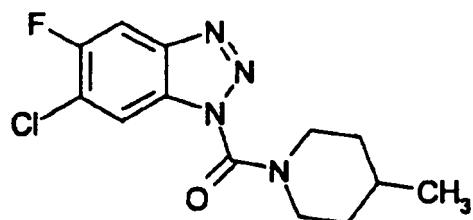
55

60

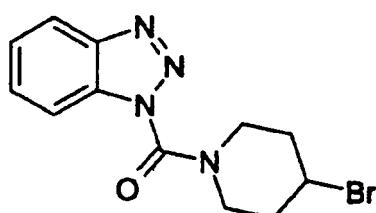
65



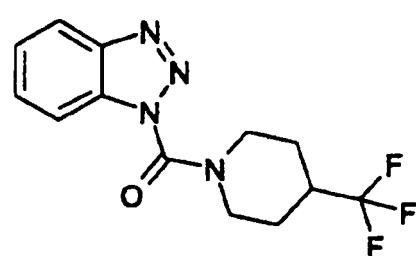
ES 2 277 152 T3



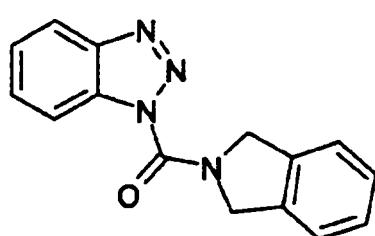
10



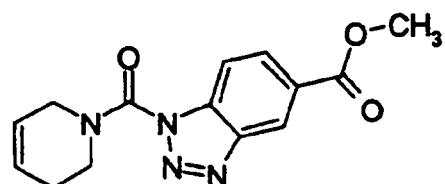
20



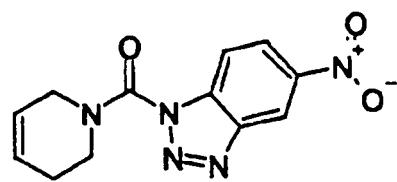
30



40



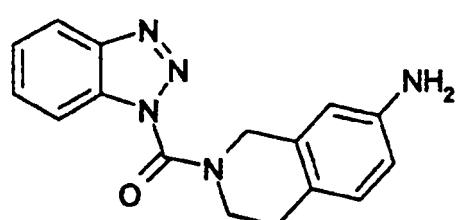
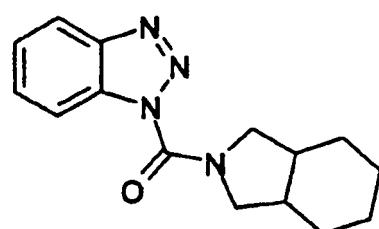
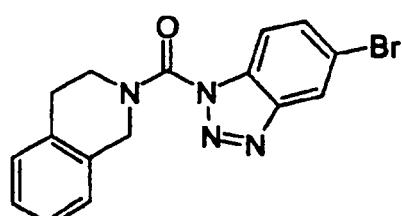
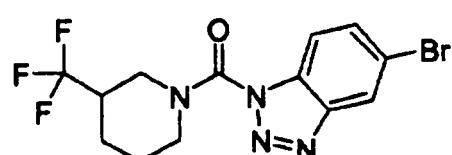
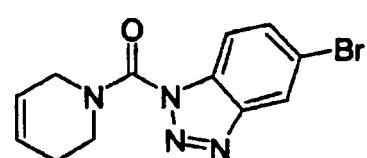
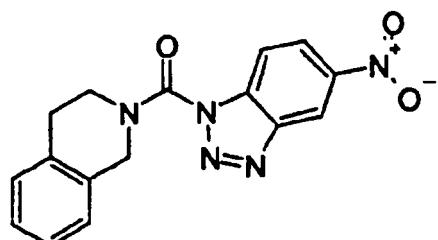
50



60

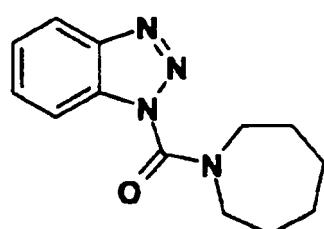
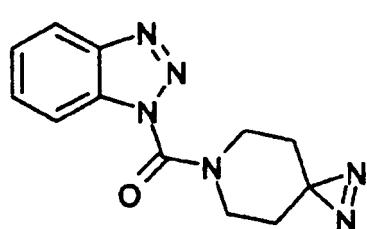
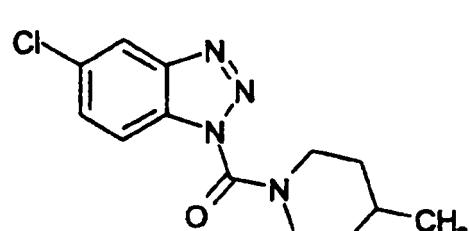
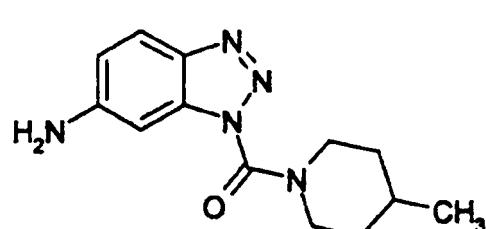
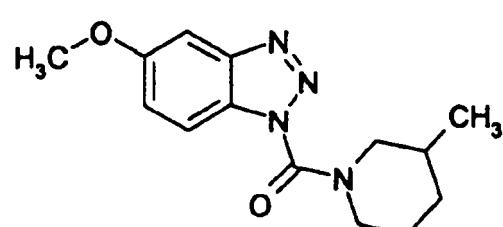
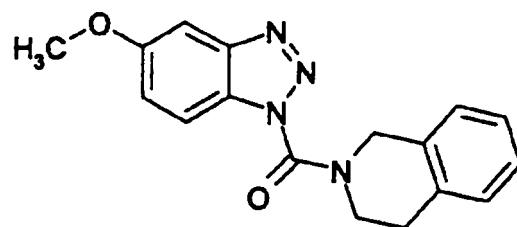
65

ES 2 277 152 T3



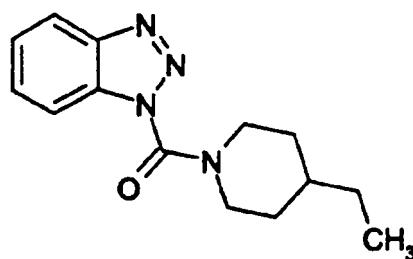
65

ES 2 277 152 T3



o los benzotriazoles de las siguientes estructuras:

5



10

15

20

25

30

35

40

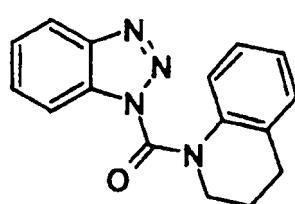
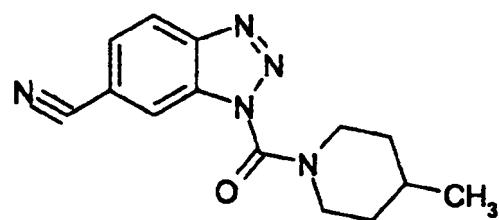
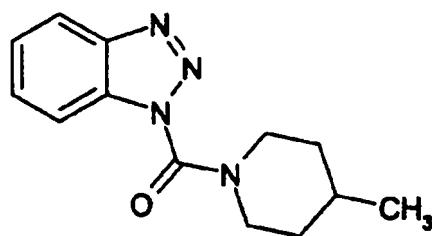
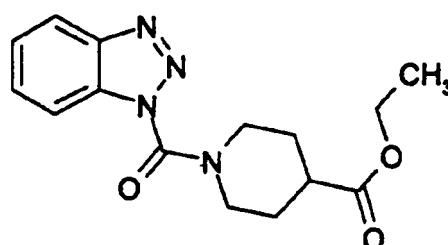
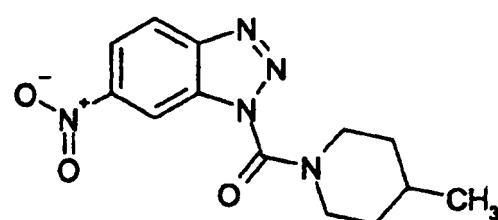
45

50

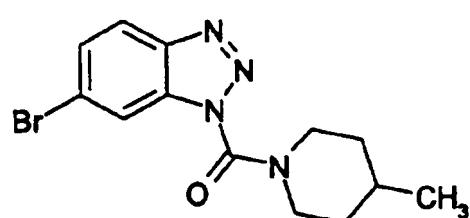
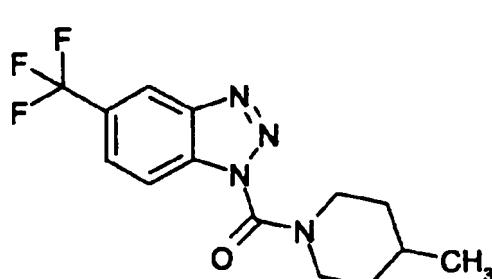
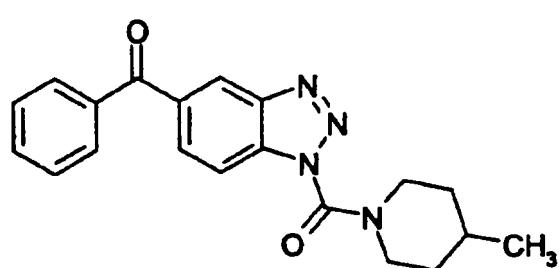
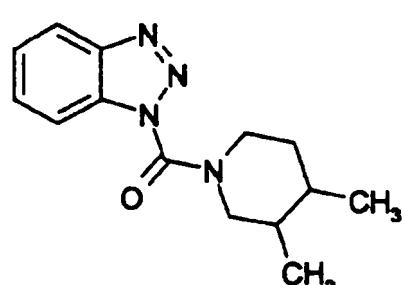
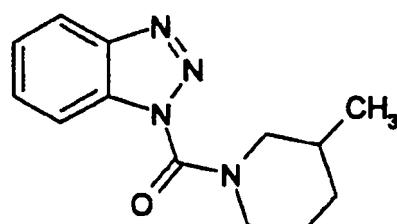
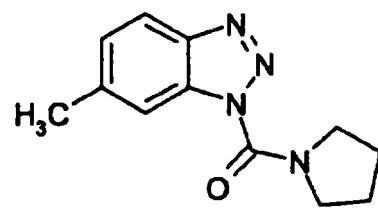
55

60

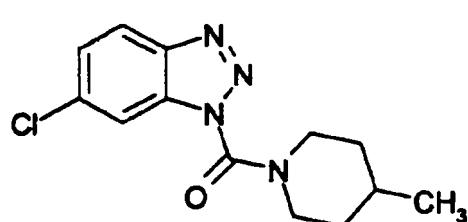
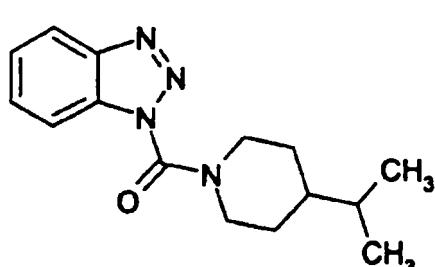
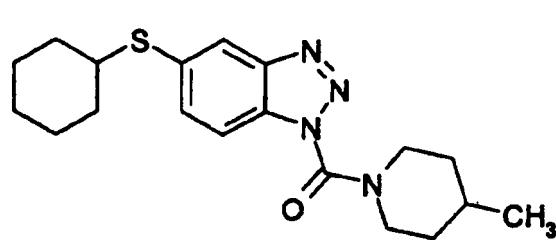
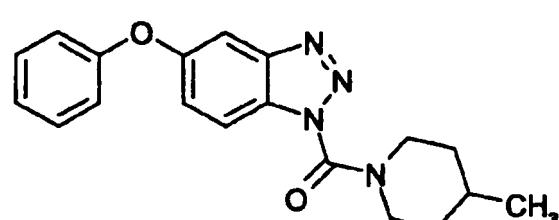
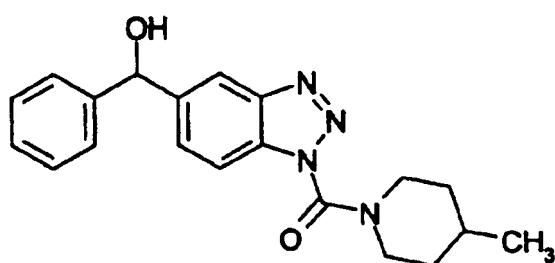
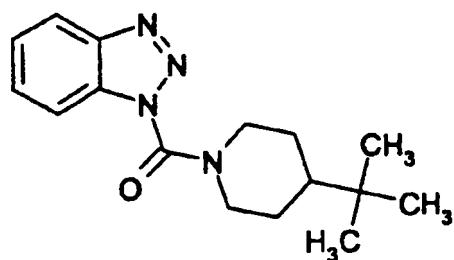
65



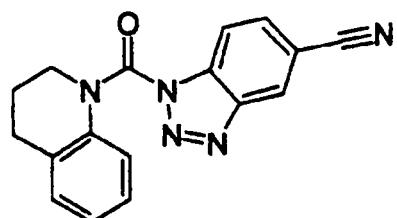
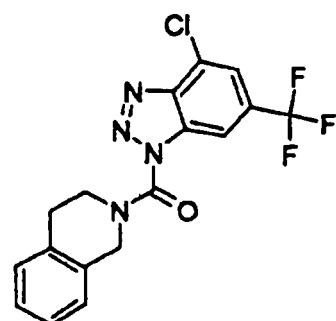
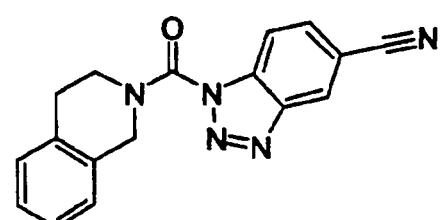
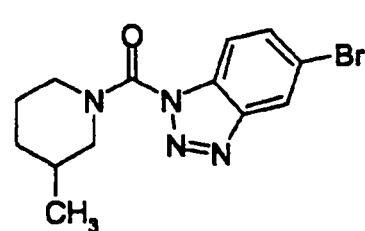
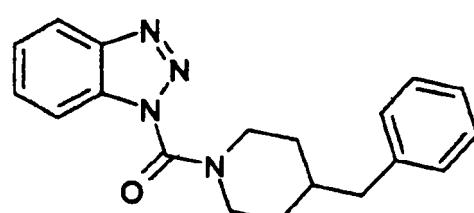
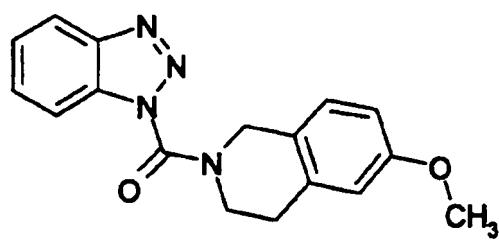
ES 2 277 152 T3



ES 2 277 152 T3

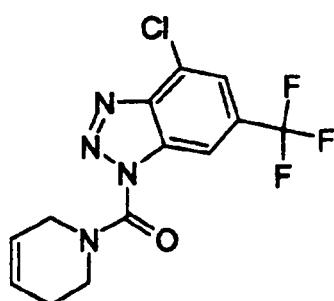


ES 2 277 152 T3



ES 2 277 152 T3

5



10

15

20

30

35

40

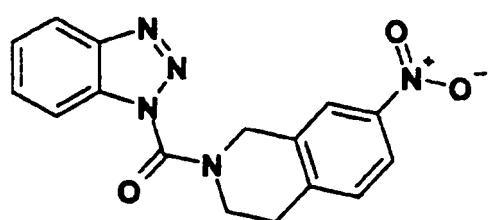
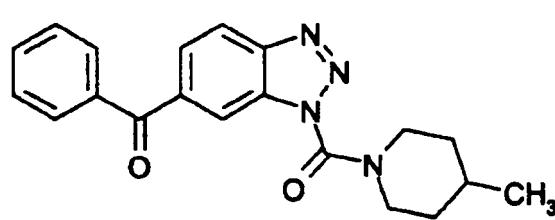
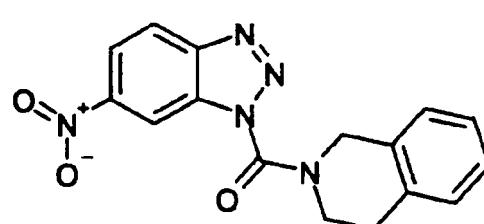
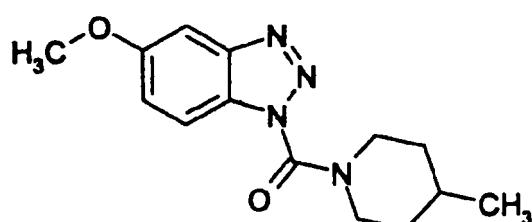
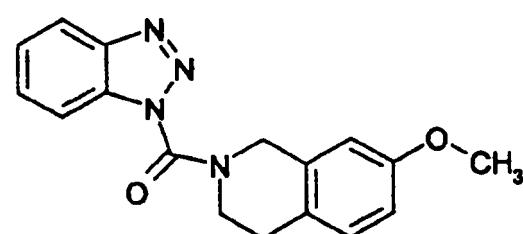
45

50

55

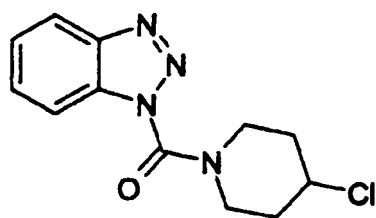
60

65



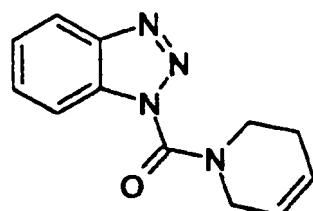
ES 2 277 152 T3

5



10

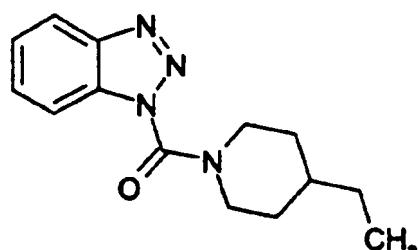
15



20

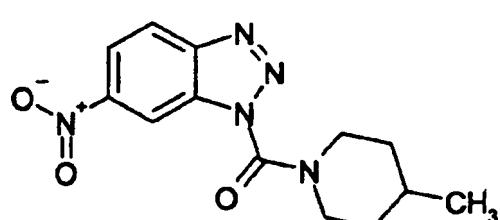
Adicionalmente, se da una preferencia muy particular a los benzotriazoles de las siguientes estructuras:

25



30

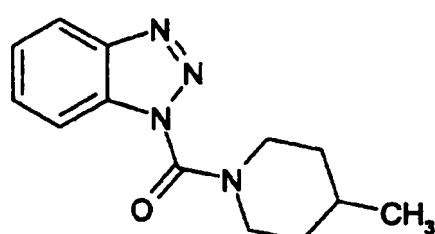
35



45

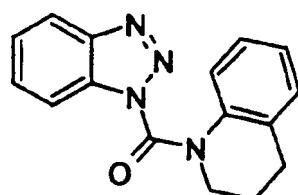
50

55

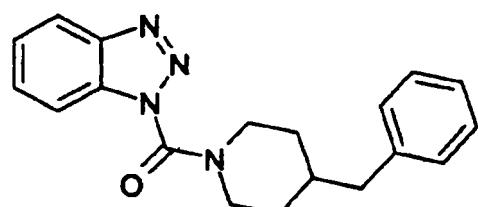
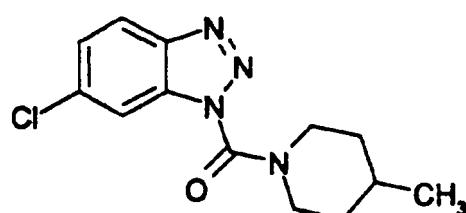
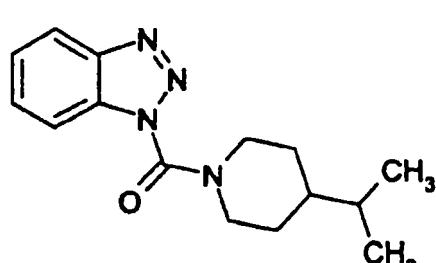
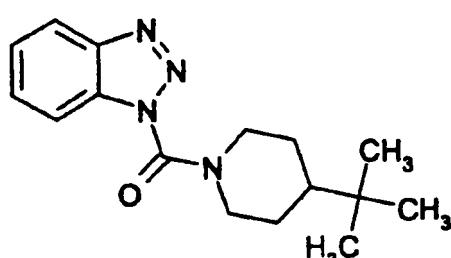
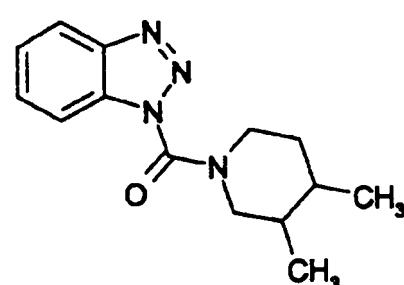
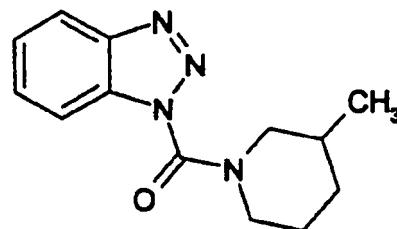


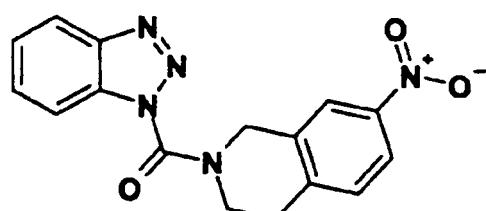
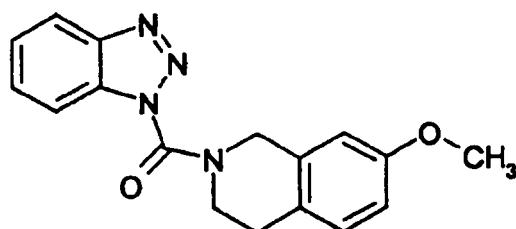
60

65

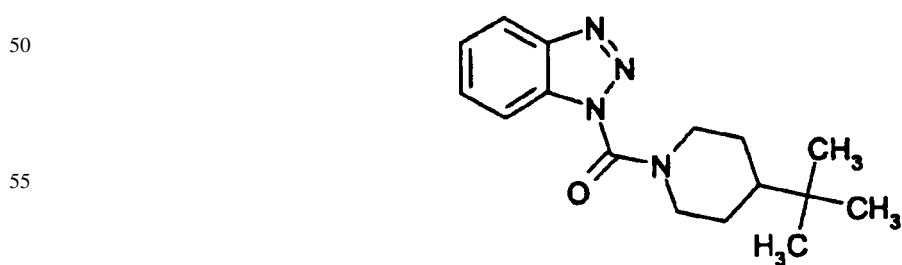
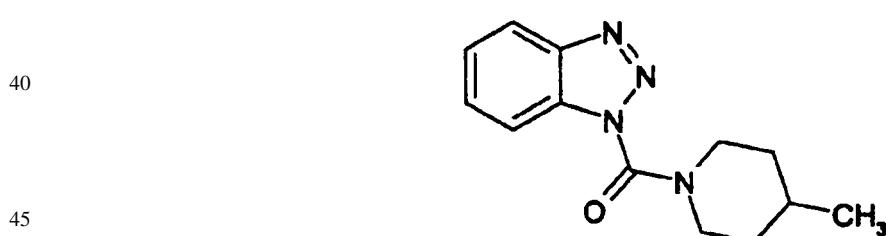
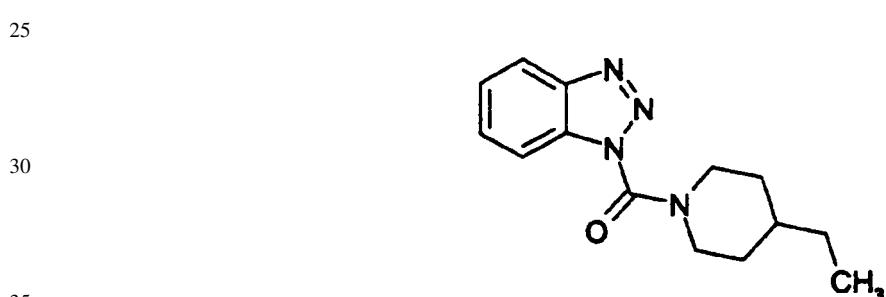


ES 2 277 152 T3



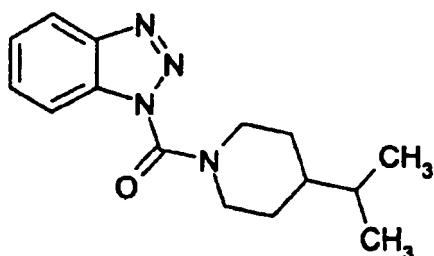


y a los benzotriazoles de las siguientes estructuras:



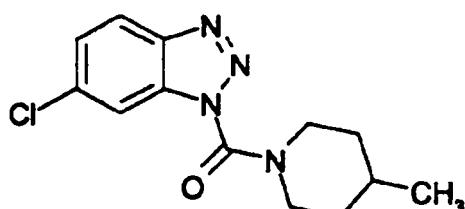
60

65



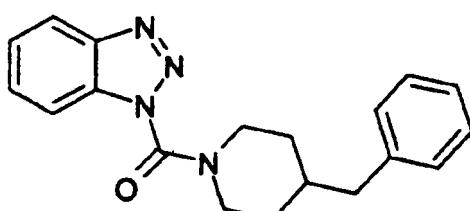
5

10



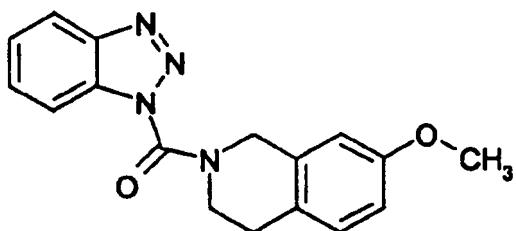
15

20



25

30



40

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

55 Sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, tal como, por ejemplo, trifluoroacetato, pertenecen asimismo al marco de la invención como intermedios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para uso en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo aplicaciones *in vitro*.

60 La expresión “derivado fisiológicamente funcional” usada aquí se refiere a cualquier derivado de un compuesto de acuerdo con la fórmula I fisiológicamente tolerado, por ejemplo un éster, que después de 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 uno de sus metabolitos activos.

65 A los derivados fisiológicamente funcionales pertenecen también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención, como se describe, por ejemplo, en H. Okada *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Tales profármacos se pueden metabolizar *in vivo* para formar un compuesto de acuerdo con la invención. Estos profármacos pueden ser por sí mismos activos o no.

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

5 Todas las referencias a “compuesto(s) conforme a la fórmula I” de aquí en adelante indican el o los compuestos de la fórmula I como se ha descrito antes, así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales como se describen aquí.

10 El o los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar también en combinación con otros principios activos.

15 La cantidad de un compuesto conforme a la fórmula I, necesaria para conseguir el efecto biológico deseado, depende de una serie de factores, por ejemplo del compuesto específico elegido, del uso a que se destina, del modo de administración y del estado clínico del paciente. La dosis diaria generalmente está en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg y 50 mg) al día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo, 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar adecuadamente como infusión de 10 ng a 100 ng por kilo y por minuto. Soluciones adecuadas para perfusión para estos propósitos pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis únicas pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del principio activo. Así, las ampollas para inyecciones pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de dosis únicas que se pueden administrar oralmente, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos, pueden contener por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. Para la terapia de los estados mencionados antes, los compuestos conforme a la fórmula I se pueden usar como el propio compuesto, pero preferiblemente se presentan en forma de una composición farmacéutica con un vehículo compatible. Naturalmente, el vehículo debe ser aceptable en el sentido de que sea compatible con los otros componentes de la composición y no sea perjudicial para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o 20 un líquido o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto como una dosis unitaria, por ejemplo como un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del principio activo. Otras sustancias farmacéuticamente activas pueden estar igualmente presentes, incluyendo otros compuestos conforme a la fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden producir por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los componentes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente 25 compatibles.

30 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son las adecuadas para administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo sublingual) y parenteral (por ejemplo subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque el modo de administración más adecuado depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad 35 de la enfermedad a ser tratada y de la naturaleza del compuesto de la fórmula I usado en cada caso. Las formulaciones recubiertas y las formulaciones recubiertas de liberación retardada también pertenecen al marco de la invención. Se da preferencia a las formulaciones resistentes a los ácidos y al jugo gástrico. Los recubrimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmelcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo.

40 Compuestos farmacéuticos adecuados para administración oral pueden estar en la forma de unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas, sellos, comprimidos para chupar o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad definida del compuesto conforme a la fórmula I; como polvos o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Estas composiciones 45 pueden ser preparadas, como ya se ha mencionado, por cualquier método farmacéutico adecuado que incluye una etapa en la que se ponen en contacto el principio activo y el vehículo (que puede constar de uno o más componentes adicionales). Las composiciones se producen generalmente mezclando de forma uniforme y homogénea el ingrediente activo con un vehículo líquido y/o un vehículo sólido finamente dividido, tras lo cual se moldea el producto si fuera necesario. Así, por ejemplo, un comprimido se puede producir por compresión o moldeo de un polvo o gránulos 50 del compuesto, como sea apropiado, con uno o más componentes adicionales. Los comprimidos se pueden producir comprimiendo el compuesto en una forma de libre fluidez, tal como, por ejemplo, un polvo o gránulos, eventualmente mezclado con un aglutinante, deslizante, diluyente inerte y/o uno (o más) agentes tensioactivos/dispersantes en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden producir moldeando el compuesto, que está en forma de polvo y se humedece con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

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

60 Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto conforme a la fórmula I, que son preferiblemente isotónicas con la sangre del receptor propuesto. Estas preparaciones se administran preferiblemente intravenosamente, aunque la administración también puede tener lugar por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones se pueden producir preferiblemente mezclando el compuesto con agua y esterilizando la solución resultante y haciéndola isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de acuerdo con la invención generalmente contienen de 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

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

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

10 También es posible una administración transdérmica. Composiciones farmacéuticas adecuadas para aplicaciones transdérmicas pueden estar en forma de emplastos unitarios que son adecuados para un estrecho contacto a largo plazo con la epidermis del paciente. Tales emplastos contienen adecuadamente el principio activo en una solución acuosa eventualmente tamponada, disueltos y/o dispersados en un adhesivo o dispersados en un polímero. Una concentración adecuada del principio activo es aproximadamente de 1% a 35%, preferiblemente de aproximadamente 3% a 15%.

15 Una posibilidad particular es que el principio activo sea liberado por electrotransporte o iontoporesis como se describe, por ejemplo, en *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

Como principios activos adicionales para los productos de combinación son adecuados: todos los antidiabéticos mencionados en la Rote Liste 2001, Capítulo 12. Estos se pueden combinar con los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, en particular para una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación del principio activo puede realizarse por administración separada de los principios activos al paciente o en forma de preparados de combinación en los que una pluralidad de ingredientes activos están presentes en una preparación farmacéutica. La mayor parte de los principios activos listados más adelante están descritos en el *USP Dictionary of USAN and International Drug Names*, *US Pharmacopeia*, Rockville 2001. Antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina tales como, por ejemplo, Lantus® (véase [www.lantus.com](http://www.lantus.com)) o HMR 1964, insulinas de acción rápida (véase el documento US 6.221.633), derivados GLP-1 tales como, por ejemplo, los descritos en el documento WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S, e ingredientes activos hipoglucémicos oralmente eficaces.

30 Los ingredientes activos hipoglucémicos oralmente eficaces incluyen, preferiblemente, sulfonilureas, biguanidinas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de la glucosidasa, antagonistas del glucagón, agonistas de GLP-1, abridores de 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, mejoradores de la sensibilidad a la insulina, inhibidores de las enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, moduladores de la absorción de la glucosa, compuestos que alteran el metabolismo lipídico, tales como los ingredientes activos antihiperlipidémicos y los ingredientes activos antilipidémicos, compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas de PPAR y PXR y principios activos que actúan sobre los canales de potasio ATP-dependientes en las células beta.

40 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la HMGCoA-reductasa tal como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol, tal como, por ejemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida.

45 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tal como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista de PPAR-alfa, tal como, por ejemplo, GW 9578, GW 7647.

50 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista mixto de PPAR-alfa/gamma, tal como, por ejemplo, GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, o como se describen en los documentos WO 00/64888, WO 00/64876, WO 03/020269.

55 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un fibrato, tal como, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato, bezafibrato.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de MTP, tal como, por ejemplo, implitapide, BMS-201038, R-103757.

60 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de los ácidos biliares (véase, por ejemplo, documento US 6.245.744 o US 6.221.897), tal como, por ejemplo, HMR 1741.

65 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de CETP, tal como, por ejemplo, JTT-705.

# ES 2 277 152 T3

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

5 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inductor del receptor LDL (véase el documento US 6.342.512), tal como, por ejemplo, HMR1171, HMR1586.

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

10 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un antioxidante, tal como, por ejemplo, OPC-14117.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la lipoproteína-lipasa, tal como, por ejemplo, NO-1886.

15 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la ATP-citrato-lisasa, tal como, por ejemplo, SB-204990.

20 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la escualeno-sintetasa, tal como, por ejemplo, BMS-188494.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista de la lipoproteína(a), tal como, por ejemplo, CI-1027 o ácido nicotínico.

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

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

30 En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una sulfonilurea, tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipicida o glimipirida.

35 En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una biguanida, tal como, por ejemplo, metformina.

En otra forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una meglitinida, tal como, por ejemplo, repaglinida.

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

45 En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, tal como, por ejemplo, miglitol o acarbosa.

50 En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un ingrediente activo que actúa sobre los canales de potasio ATP-dependientes en las células beta, tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipicida, glimepirida o repaglinida.

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

En otra forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. *et al.*, M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY (por ejemplo hidrocloruro de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]-ciclohexilmetil}amida del ácido naftalen-1-sulfónico (CGP 71683A)), agonistas de MC4 (por ejemplo [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-he-xahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico (WO 01/91752)), antagonistas de la orexina (por ejemplo, hidrocloruro de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A)), agonistas de H3 (sal de 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propanona con ácido oxálico (documento WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por ejemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]-dipropilamina (documento WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por ejemplo, urocortina), agonistas de la urocortina, agonistas de  $\beta$ 3 (por ejemplo, hidrocloruro de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]-etanol (documento WO

01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de los melanocitos), agonistas de CCK-A (por ejemplo, ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético, sal con ácido trifluoroacético (documento WO 99/15525)), inhibidores de la reabsorción de serotonina (por ejemplo, dexfenfluramina), mezcla de compuestos sertoninérgicos y noradrenérgicos (por ejemplo documento WO 00/71549), agonistas de 5 5HT, por ejemplo, sal de 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina con ácido oxálico (documento WO 01/09111), agonistas de la bombesina, antagonistas de la galanina, hormona del crecimiento (por ejemplo, la hormona del crecimiento humano), compuestos liberadores de la hormona del crecimiento (éster terc-butilico del ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (documento WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo, documento EP 0 462 884), moduladores del no acoplamiento de las proteínas 2 ó 3, agonistas 10 de la leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia, Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity, *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, Doprexin), inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo documento WO 00/40569), moduladores de PPAR (por ejemplo documento WO 00/78312), moduladores de RXR o agonistas de TR- $\beta$ .

15 En una forma de realización de la invención, el otro principio 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.

20 En una forma de realización, el otro principio activo es dexamfetamina o amfetamina.

25 En una forma de realización, el otro principio activo es fenfluramina o dexfenfluramina.

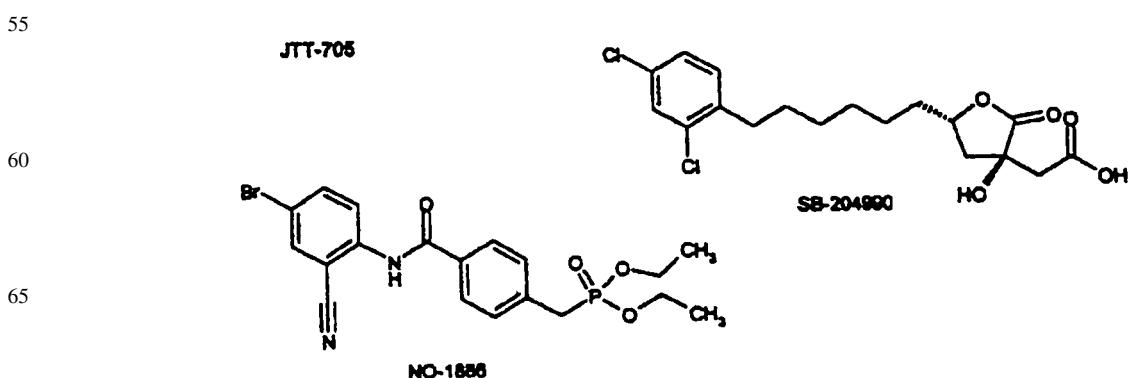
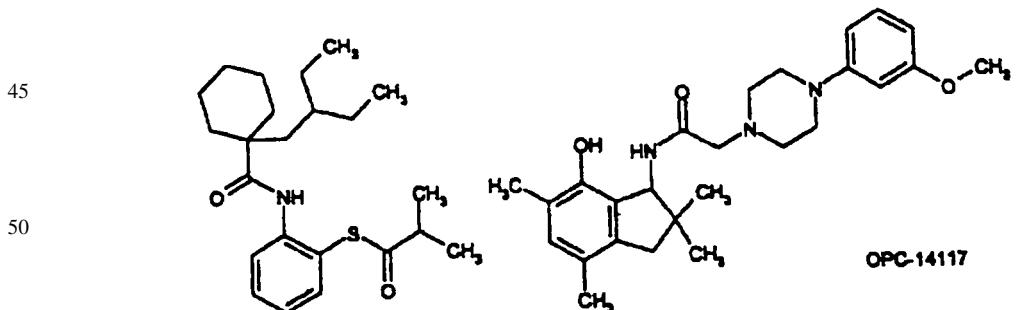
En otra forma de realización, el otro principio activo es sibutramina.

30 En una forma de realización, el otro principio activo es orlistat.

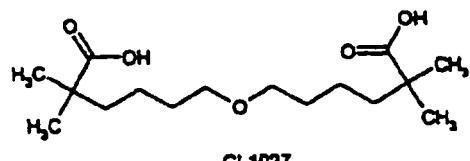
35 En una forma de realización, el otro principio activo es mazindol o fentermina.

40 En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con agentes aumentadores del volumen, preferiblemente agentes aumentadores de volumen insolubles (véase, por ejemplo, algarroba/Caromax® (Zunft H. J; *et al.*, Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THE-RAPY (2001 sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax es un producto que contiene algarroba fabricado por Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). La combinación con Caromax® es posible en una preparación o por administración separada de los compuestos de la fórmula I y Caromax®. 45 Caromax® puede, a este respecto, ser administrado también en forma de productos alimenticios tales como, por ejemplo, en productos de panadería o barras de muesli.

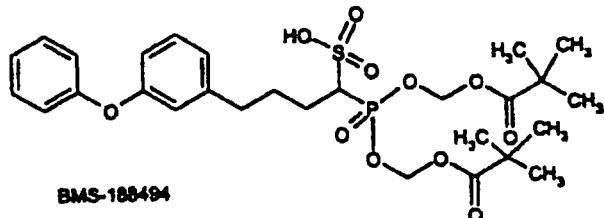
50 Se entiende que todas las combinaciones adecuadas de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos mencionados y opcionalmente con una o mas de otras sustancias farmacológicamente activas se consideran incluidas dentro de la protección conferida por la presente invención.



5

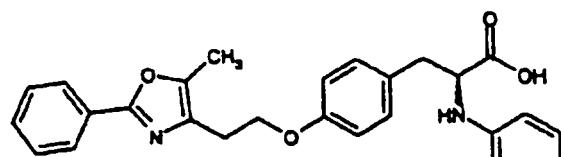


10

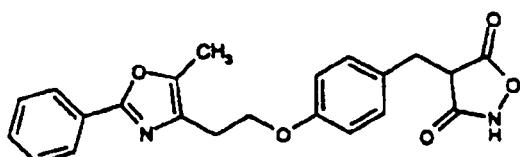


15

20



25

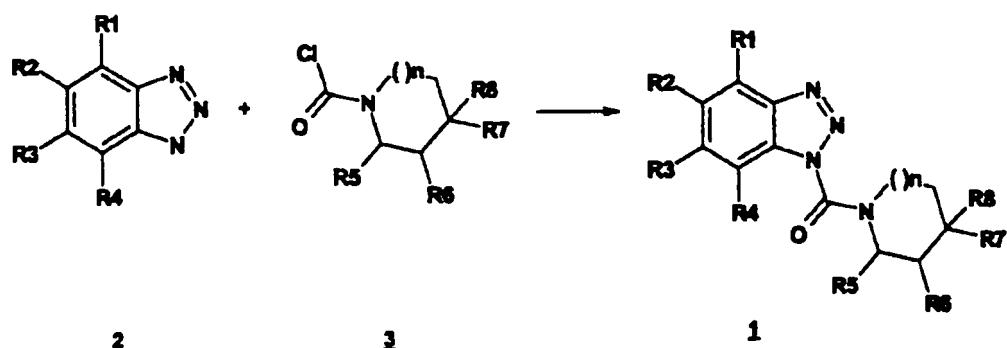


30

La preparación de los benzotriazoles de acuerdo con la invención de la fórmula general I se efectúa por métodos que son conocidos *per se*, por ejemplo por acilación del benzotriazol 2 sustituido o sin sustituir, con cloruros de carbamoilo 3 (método A) o en dos etapas haciendo reaccionar los benzotriazoles con fosgeno y posterior reacción del cloruro de benzotriazolcarbonilo resultante con aminas (método B).

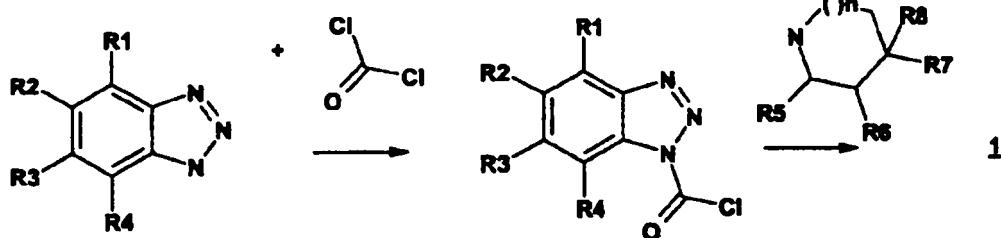
35

40



45

50



65

21

Puesto que usualmente se liberan ácidos en estas reacciones, es aconsejable añadir bases tales como piridina, trietilamina, lejía de sosa o carbonatos de metales alcalinos para aumentar la velocidad. Las reacciones se pueden llevar a cabo en amplios intervalos de temperatura. Usualmente se ha demostrado que es ventajoso operar desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado. Ejemplos de disolventes empleados son cloruro de metileno, THF, 5 DMF, tolueno, acetato de etilo, *n*-heptano, dioxano, éter dietílico.

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I poseen un sorprendente efecto inhibidor sobre la lipasa sensible a hormonas, HSL, una enzima alostérica de los adipocitos, que es inhibida por la insulina y es responsable de la degradación de las grasas en las células grasas y, en consecuencia, de la transferencia de los 10 constituyentes de las grasas al torrente sanguíneo. Por tanto, una inhibición de esta enzima corresponde a un efecto tipo insulina de los compuestos de acuerdo con la invención que, en última instancia, conduce a una reducción de los ácidos grasos libres en la sangre y de la glucosa en la sangre. Se pueden emplear por tanto estos compuestos en desviaciones del metabolismo tales como, por ejemplo, en la diabetes mellitus no insulino-dependiente, en el síndrome diabético, en el síndrome X y en las lesiones pancreáticas directas.

15 Una inhibición de HSL en las células beta debería conducir a una recuperación directa de la liberación de insulina (M. Winzell *et al.*, Diabetes, Vol. 52, Agosto 2003, 2057-2065). Por consiguiente, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención pueden ser usados también para la liberación de insulina.

20 El efecto de los compuestos conforme a la invención de la fórmula I fue ensayado con el siguiente sistema de ensayo enzimático.

#### *Preparación del sustrato*

##### *Preparación del sustrato de NAG (NBD monoacil-glicérido)*

Se disolvieron 6 mg de fosfatidilcolina y 6 mg de fosfatidilinositol, cada uno en 1 ml de cloroformo. Se disolvieron 10 mg de NAG en 1 ml de cloroformo. Se pipetearon conjuntamente dos partes de la solución de fosfatidilinositol (por ejemplo, 83,5  $\mu$ l) y una parte de la solución de fosfatidilcolina (por ejemplo, 41,5  $\mu$ l) y 100  $\mu$ l de la solución de NAG a 30 viales de centelleo de plástico (concentración final en el ensayo: 0,0375 mg de fosfolípidos/ml; 0,05 mg de NAG/ml). Se separa completamente el cloroformo (volumen total de 225  $\mu$ l) haciendo pasar una corriente de N<sub>2</sub>. El sustrato seco se puede mantener a 4°C durante un máximo de 3 días. Para preparar las vesículas/micelas de fosfolípido con NAG intercalado (el día del ensayo), se recoge el sustrato seco en 20 ml del tampón de ensayo (Tris/HCl 25 mM, pH 7,4; NaCl 150 mM) y se llevan a cabo dos tratamientos por ultrasonidos con una sonda ultrasónica (Branson Sonifier Type II, micropipeta estándar); 1<sup>er</sup> tratamiento, ajuste 2, 2 x 1 min, con 1 min de tiempo en hielo en medio de cada tiempo; 2<sup>o</sup> tratamiento, ajuste 4, 2 x 1 min, con 1 min de tiempo en hielo en medio de cada tiempo. Durante este proceso, el color de la solución del sustrato cambia de amarillo (máximo de extinción a 481 nm) a rojo (máximo de extinción a 550 nm) debido a la intercalación de NAG entre las moléculas de fosfolípido en las vesículas/micelas. Antes del uso como sustrato (dentro de las 2 h siguientes), se incuba la solución sobre hielo durante 15 minutos adicionales.

##### *Ensayo indirecto en NAG*

El ensayo se realiza en tubos Eppendorf de 1,5 ml o en placas de 96 pocillos a 36°C durante 60 min. Para encontrar los inhibidores de HSL, se introducen 10  $\mu$ l de la sustancia de ensayo en tampón de ensayo (Tris/HCl 25 mM, pH 7,4; NaCl 150 mM) en presencia de DMSO al 16,6%. Se añaden 180  $\mu$ l de la solución del sustrato (20  $\mu$ g/ml de fosfatidilcolina, 10  $\mu$ g/ml de fosfatidilinositol, 50  $\mu$ g/ml de NAG en tampón de ensayo). Despues de una preincubación a 30°C durante 15 min, se añaden con pipeta 20  $\mu$ l de la solución de la enzima en tampón de ensayo (diluida de 1 a 4 veces) y se mide inmediatamente la extinción a 480 nm en un fotómetro con cubeta (cubeta de 0,5 ml) o en un lector de placas de microtitulación. Despues de incubación a 30°C durante 60 min, se mide de nuevo la extinción. El 50 aumento de la extinción a 480 nm es una medida de la actividad enzimática. En condiciones estándar, 20  $\mu$ g de HSL parcialmente purificada produce un cambio en la extinción de 0,4 = 4000 unidades arb.

##### *Ensayo directo en NAG*

55 Como alternativa a la medida del cambio en la extinción de la solución del sustrato, se investigan los productos de la reacción con HSL por separación de fases y cromatografía en capa fina. Para este propósito, se añaden 1,3 ml de metanol/cloroformo/heptano (10:9:7) y despues 0,4 ml de NaOH 0,1 M a la tanda de incubación (volumen total 200  $\mu$ l, véase el ensayo indirecto en NAG) en tubos Eppendorf de 2 ml. Despues de mezclar intensamente (10 s), se inicia la separación de fases por centrifugación (800 x g, 20 min, temperatura ambiente). Se toman volúmenes equivalentes (por ejemplo 0,4 ml) de la capa superior acuosa, y se determina la extinción a 481 nm en un fotómetro. Para la cromatografía en capa fina, se seca la capa acuosa (SpeedVac) y se recoge despues en 50  $\mu$ l de tetrahidrofurano. Se aplican muestras de 5  $\mu$ l a placas de gel de sílice Si-60 (Merck). La cromatografía se realiza con 78 ml de éter dietílico/22 ml de éter de petróleo/1 ml de ácido acético glacial como fase móvil. La cantidad de ácido graso con NBD fluorescente liberada se determina por Phosphorimaging (Molecular Dynamics, Storm 840 y Software ImageQuant) a una longitud de onda 60 de excitación de 460 nm y una longitud de onda de emisión de 540-560 nm.

*Preparación de la enzima**Preparación de la HSL parcialmente purificada*

5 Se obtienen células grasas aisladas de rata a partir del tejido adiposo epidídimo de ratas machos no tratadas (Wistar, 220-250 g), por tratamiento con colagenasa de acuerdo con los métodos publicados (por ejemplo, S. Nilsson *et al.*, Anal. Biochem. 158, 1986, 399-407; G. Fredrikson *et al.*, J. Biol. Chem. 256, 1981, 6311-6320; H. Tornquist *et al.*, J. Biol. Chem. 251, 1976, 813-819). Las células grasas de 10 ratas se lavan tres veces por flotación con 50 ml de tampón de homogeneización (Tris/HCl 25 mM, pH 7,4, sacarosa 0,25 M, EDTA 1 mM, DTT 1 mM, 10 µg/ml de leupeptina, 10 µg/ml de antipaína, 20 µg/ml de pepstatina) cada vez y finalmente se recogen en 10 ml de tampón de homogenización. Las células grasas se homogenizan en un homogenizador de Teflon y vidrio (Braun-Melsungen) mediante 10 carreras a 1500 rpm y 15°C. Se centrifuga el homogeneizado (tubos Sorvall SM24, 5000 rpm, 10 min, 4°C). Se separa el sobrenadante que hay entre la capa de grasa en la parte superior y el sedimento y se repite la centrifugación. El sobrenadante resultante de ésta, se centrifuga de nuevo (tubos Sorvall SM24, 20.000 rpm, 45 min, 4°C). Se separa el sobrenadante, y se añade 1 g de heparina-sefarosa (Pharmacia-Biotech, CL-6B, lavado 5x con Tris/HCl 25 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM). Despues de incubación a 4°C durante 60 min (agitando a intervalos de 15 min), se centrifuga la mezcla (tubitos Sorvall SM24, 3.000 rpm, 10 min, 4°C). El sobrenadante se ajusta a pH 5,2 añadiendo ácido acético glacial y se incuba a 4°C durante 30 min. Se recogen los precipitados por centrifugación (Sorvall SS34, 12.000 rpm, 10 min, 4°C) y se suspenden en 2,5 ml de Tris/HCl 20 mM, pH 7,0, EDTA 1 mM, NaCl 65 mM, sacarosa al 13%, 20 DTT 1 mM, 10 µg/ml de leupeptina/pepstatina/antipaína. Se dializa la suspensión frente a Tris/HCl 25 mM, pH 7,4, glicerol al 50%, DTT 1 mM, 10 µg/ml de leupeptina, pepstatina, antipaína a 4°C durante la noche y después se carga en una columna de hidroxiapatito (0,1 g por 1 ml de suspensión, equilibrada con fosfato de potasio 10 mM, pH 7,0, glicerol al 30%, DTT 1 mM). Se lava la columna con cuatro volúmenes de tampón de equilibrio con un caudal de 20 a 30 ml/h. La HSL se eluye con un volumen de tampón de equilibrio que contiene fosfato de potasio 0,5 M, y después se dializa (véase anteriormente) y se concentra de 5 a 10 veces por ultrafiltración (Amicon Diaflo PM 10 Filter) a 4°C. La HSL parcialmente purificada se puede mantener a -70°C durante 4 a 6 semanas.

*Ensayo*

30 Para preparar el sustrato, se mezclan 25-50 µCi de [<sup>3</sup>H]trioleoilglicerol (en tolueno), 6,8 µmol de trioleoilglicerol sin marcar y 0,6 mg de fosfolípidos (fosfatidilcolina/fosfatidilinositol 3:1 p/v), se secan sobre N<sub>2</sub> y después de recogen en 2 ml de KPi 0,1 M (pH 7,0) por tratamiento con ultrasonidos (Branson 250, micropunta, ajuste 1-2, 2 x 1 min con un intervalo de 1 min). Despues de la adición de 1 ml de KPi y nuevo tratamiento con ultrasonidos (4 x 30 s sobre hielo con intervalos de 30 s), se añade 1 ml de BSA al 20% (en KPi) (concentración final de trioleoilglicerol 1,7 mM). 35 Para la reacción, se pipetean 100 µl de la solución del sustrato sobre 100 µl de la solución de HSL (HSL preparada como anteriormente, diluida en KPi 20 mM, pH 7,0, EDTA 1 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,02%, 20 µg/ml de pepstatina, 10 µg/ml de leupeptina) y se incuba a 37°C durante 30 min. La adición de 3,25 ml de metanol/cloroformo/heptano (10:9:7) y de 1,05 ml de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,1 M, ácido bórico 0,1 M (pH 10,5) es seguida por una mezcladura vigorosa y finalmente por centrifugación (800 x g, 20 min). Despues de la separación de fases, se separa un equivalente de la fase 40 superior (1 ml) y se determina la radiactividad por medida del centelleo líquido.

*Evaluación*

45 Las sustancias se ensayan normalmente en cuatro tandas independientes. La inhibición de la actividad enzimática de HSL por parte de una sustancia de ensayo se determina comparando con la reacción de un testigo sin inhibir. El valor IC<sub>50</sub> se calcula a partir del gráfico de inhibición con 10 concentraciones como mínimo de la sustancia de ensayo. Para analizar los datos se usa el software GRAPHIT de Elsevier-BIOSOFT.

50 Los compuestos de los ejemplos 1 a 55 mostraron en este ensayo inhibiciones en el intervalo de IC<sub>50</sub> de 0,04-5 µM.

55 Los siguientes ejemplos describen la invención con más detalle, sin limitarla.

**Ejemplos**

55 Los ejemplos que siguen se prepararon de acuerdo con los métodos que se describen a continuación:

**Método A**

60 A una solución de 2 mmol de 1H-benzotriazol en piridina (5 ml) y diclorometano (10 ml) se añade una solución del correspondiente cloruro de carbamoilo (1 mmol) en diclorometano (10 ml). Se agita la mezcla de reacción a TA (temperatura ambiente) durante 16 h, después se mezcla con EtOAc (15 mL) y se filtra a través de gel de sílice y el filtrado se concentra. Se purifica el producto por HPLC preparativa y se liofiliza.

**Método B**

65 a) *Preparación de una solución de cloruro de ácido benzotriazol-1-carboxílico*

Se añade gota a gota a una solución de fosgено (al 20% en tolueno; 90 ml; 182 mmol) una solución de benzotriazol

## ES 2 277 152 T3

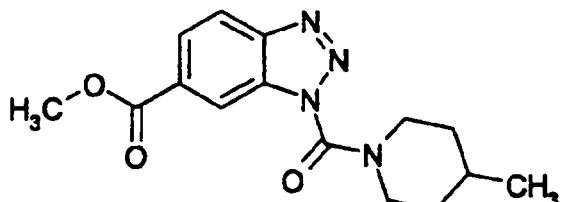
(6 g, 50,4 mmol) en THF (100 ml), a la vez que se enfriá en hielo. Se separa el baño de hielo y después se agita la solución a TA durante 2 h más. Se separa el disolvente por destilación y se recoge el residuo en THF para dar un volumen total de 25 mL.

5 b) *Reacción de los cloruros de ácido benzotriazolcarboxílico para dar las correspondientes amidas y anilidas de ácido benzotriazol-1-carboxílico*

En cada caso se introducen 10 aminas o anilinas (2 mmol) en THF (1 ml) y se añade piridina (0,2 mL). Se incuban las muestras con solución de cloruro de ácido benzotriazol-1-carboxílico (1 mL, ~ 2 mmol) y se agita a TA durante 16 10 h. Se diluyen entonces las tandas con acetato de etilo (5 mL), se filtran a través de gel de sílice y el filtrado se evapora a sequedad en vacío. Los productos brutos se purifican por cromatografía instantánea.

Ejemplo 1

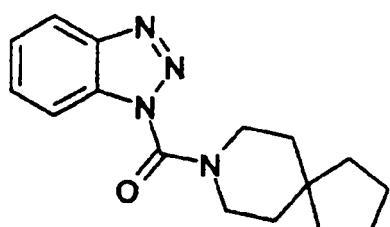
15 *Éster metílico de ácido 3-(4-metil-piperidin-1-carbonil)-3H-benzotriazol-5-carboxílico*



$M+H^+$ : 303,14

Ejemplo 2

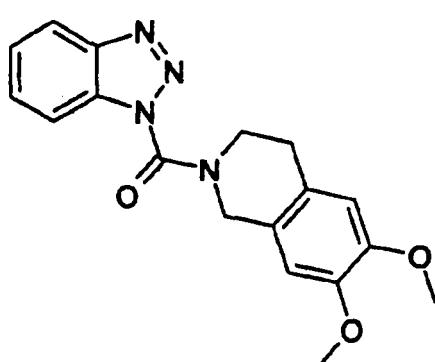
30 *(8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-benzotriazol-1-il-metanona*



$M+H^+$ : 285,16

Ejemplo 3

45 *Benzotriazol-1-il-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona*

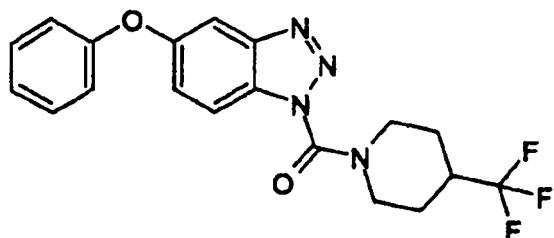


$M+H^+$ : 339,13

Ejemplo 4

*(5-fenoxi-benzotriazol-1-il)-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona*

5



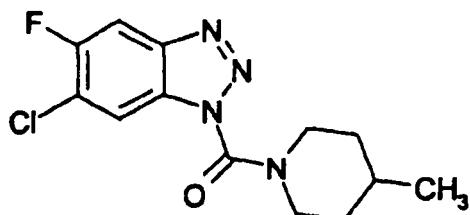
15

 $M+H^+: 391,13$ 

Ejemplo 5

*(6-cloro-5-fluoro-benzotriazol-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona*

20



25

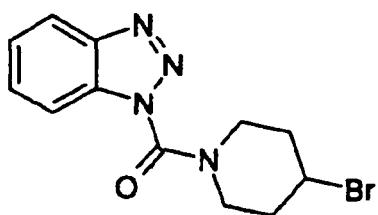
 $M+H^+: 297,74$ 

35

Ejemplo 6

*Benzotriazol-1-il-(4-bromo-piperidin-1-il)-metanona*

40



45

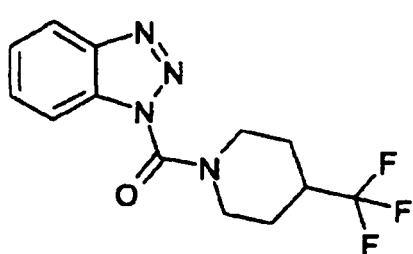
 $M+H^+: 310,3$ 

50

Ejemplo 7

*Benzotriazol-1-il-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona*

55

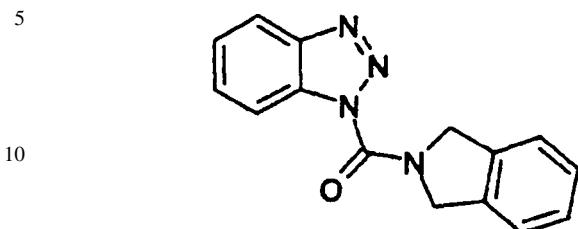


60

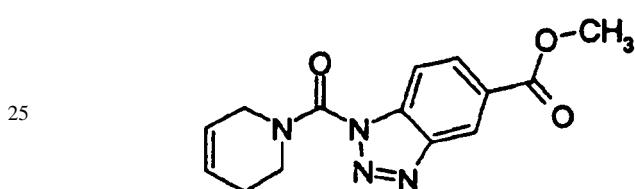
 $M+H^+: 299,18$ 

65

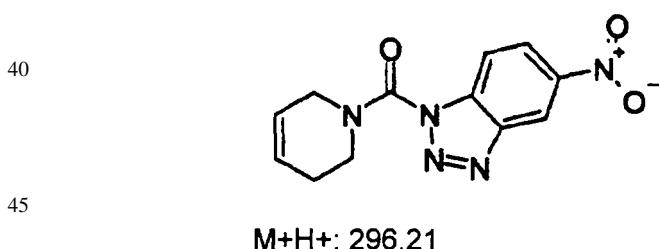
Ejemplo 8

*Benzotriazol-1-il-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona*

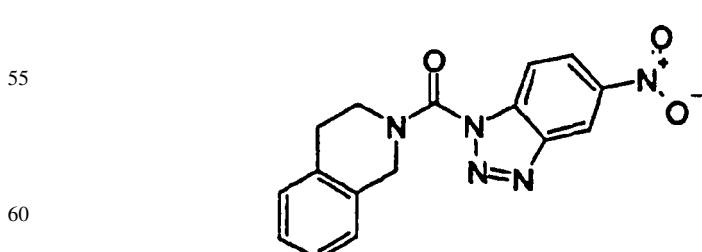
Ejemplo 9

*Éster metílico de ácido 1-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-carbonil)-1H-benzotriazol-5-carboxílico*

Ejemplo 10

*(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-(5-nitro-benzotriazol-1-il)-metanona*

Ejemplo 11

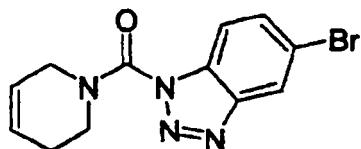
*(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(5-nitro-benzotriazol-1-il)-metanona*

Ejemplo 12

*(5-bromo-benzotriazol-1-il)-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-metanona*

5

10

**M+H<sup>+</sup>: 306,98**

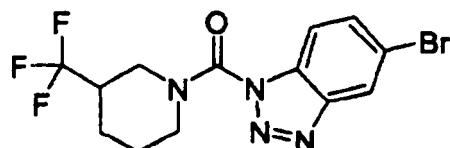
15

Ejemplo 13

*(5-bromo-benzotriazol-1-il)-(3-trifluorometilpiperidin-1-il)-metanona*

20

25

**M+H<sup>+</sup>: 377,30**

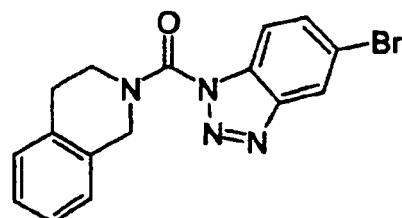
30

Ejemplo 14

*(5-bromo-benzotriazol-1-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona*

35

40

**M+H<sup>+</sup>: 357,04**

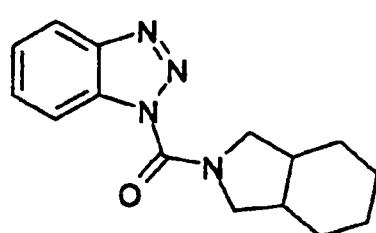
45

Ejemplo 15

*Benzotriazol-1-il-(octahidro-isoindol-2-il)-metanona*

50

55

**M+H<sup>+</sup>: 271,15**

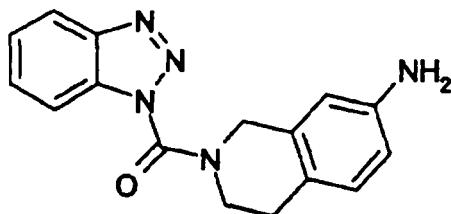
60

65

Ejemplo 16

(7-amino-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-benzotriazol-1-ilmetanona

5



10

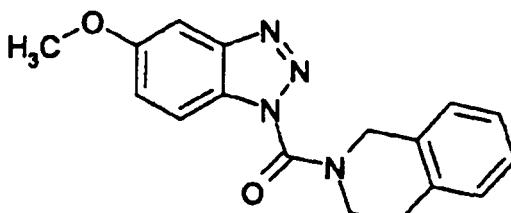
M+H<sup>+</sup>: 294,0

15

Ejemplo 17

(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-(5-metoxi-benzotriazol-1-il)-metanona

20



25

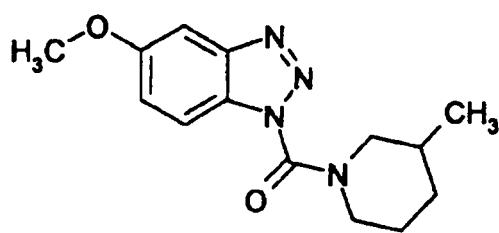
M+H<sup>+</sup>: 309,04

30

Ejemplo 18

(5-metoxi-benzotriazol-1-il)-(3-metil-piperidin-1-il)metanona

40



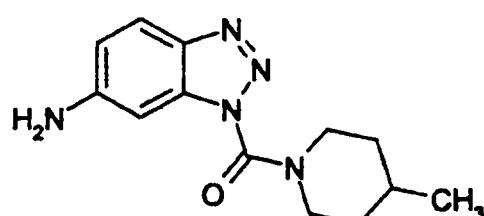
45

M+H<sup>+</sup>: 275,5

Ejemplo 19

(6-amino-benzotriazol-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona

55



60

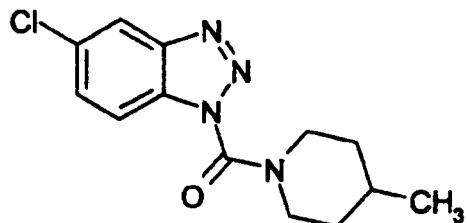
M+H<sup>+</sup>: 260,1

65

Ejemplo 20

*(5-cloro-benzotriazol-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona*

5



10

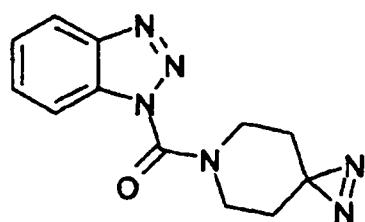
**M+H<sup>+</sup>: 279,6**

15

Ejemplo 21

*Benzotriazol-1-il-(1,2,6-triaza-espiro[2,5]oct-1-en-6-il)-metanona*

20



25

**M+H<sup>+</sup>: 279,19**

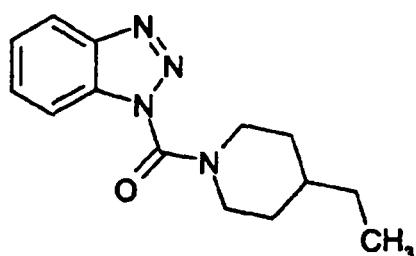
30

Ejemplo 22

35

*Benzotriazol-1-il-(4-etil-piperidin-1-il)-metanona*

40



45

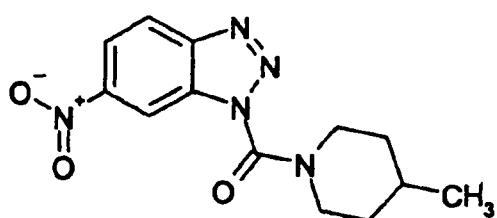
**M+H<sup>+</sup>: 259,04**

50

Ejemplo 23

*(4-metil-piperidin-1-il)-(6-nitro-benzotriazol-1-il)-metanona*

55



60

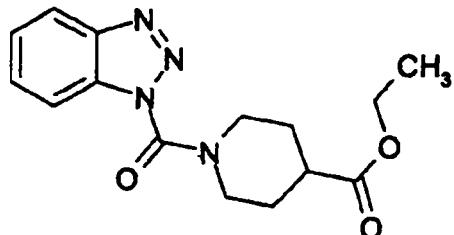
**M+H<sup>+</sup>: 290,4**

65

Ejemplo 24

*Éster etílico de ácido 1-(benzotriazol-1-carbonil)-piperidin-4-carboxílico*

5



10

**M+H<sup>+</sup>: 303,13**

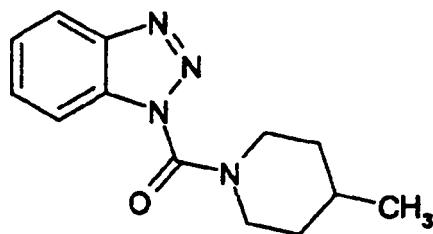
15

Ejemplo 25

*Benzotriazol-1-il-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona*

20

25



30

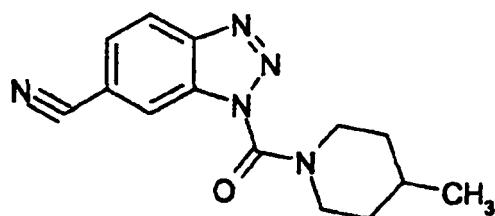
**M+H<sup>+</sup>: 245,0**

Ejemplo 26

*3-(4-metil-piperidin-1-carbonil)-3H-benzotriazol-5-carbonitrilo*

40

45



50

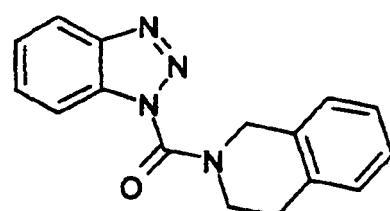
**M+H<sup>+</sup>: 270,12**

55

Ejemplo 27

*Benzotriazol-1-il-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1-il)-metanona*

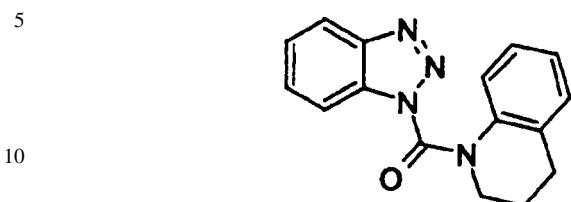
60



65

**M+H<sup>+</sup>: 279,11**

Ejemplo 28

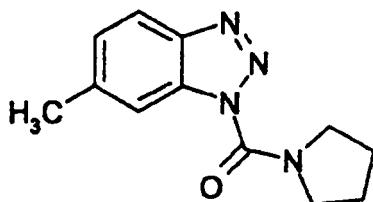
*Benzotriazol-1-il-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona***M+H<sup>+</sup>: 279,2**

15

Ejemplo 29

*(6-metil-benzotriazol-1-il)-pirrolidin-1-il-metanona*

20



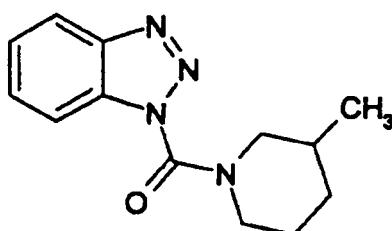
30

**M+H<sup>+</sup>: 231,11**

Ejemplo 30

35 *Benzotriazol-1-il-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona*

40



45

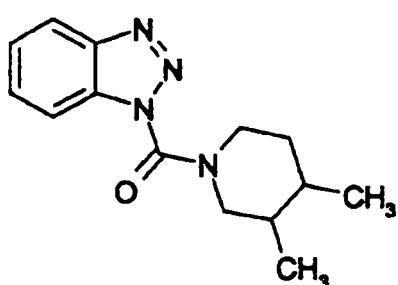
**M+H<sup>+</sup>: 245,13**

50

Ejemplo 31

*Benzotriazol-1-il-(3,4-dimetil-piperidin-1-il)-metanona*

55



60

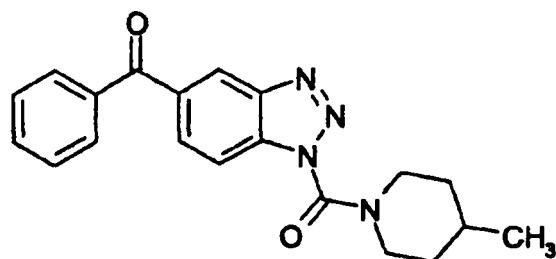
**M+H<sup>+</sup>: 259,14**

65

Ejemplo 32

*[1-(4-metil-piperidin-1-carbonil)-1H-benzotriazol-5-il]-fenil-metanona*

5



10

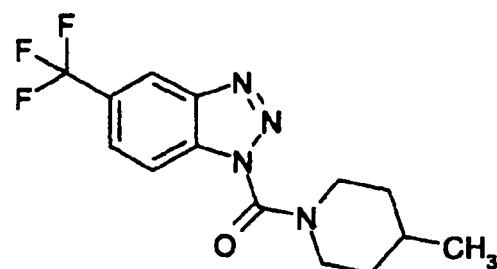
15

**M+H<sup>+</sup>: 349,15**

Ejemplo 33

20 *(4-metil-piperidin-1-il)-(5-trifluorometil-benzotriazol-1-il)-metanona*

25



30

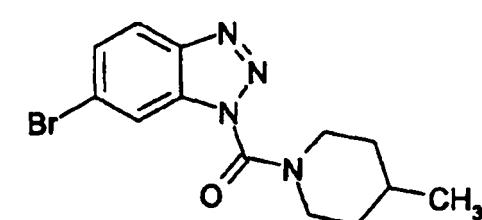
**M+H<sup>+</sup>: 313,5**

35 Ejemplo 34

*(6-bromo-benzotriazol-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona*

40

45



50

**M+H<sup>+</sup>: 324,0**

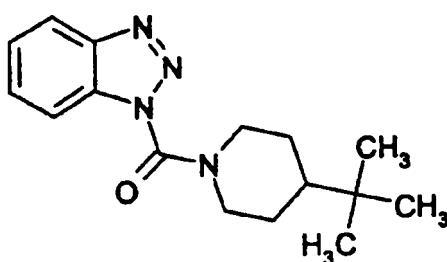
Ejemplo 35

*Benzotriazol-1-il-(4-terc-butil-piperidin-1-il)-metanona*

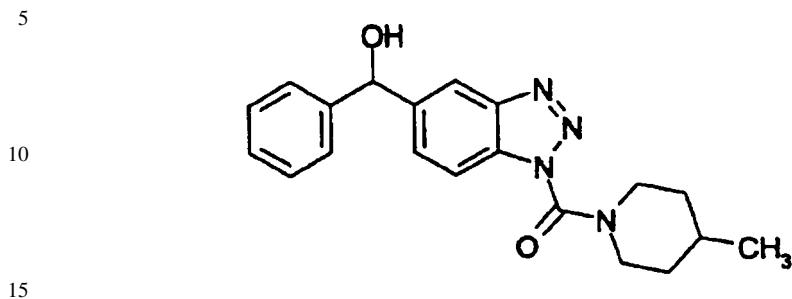
55

60

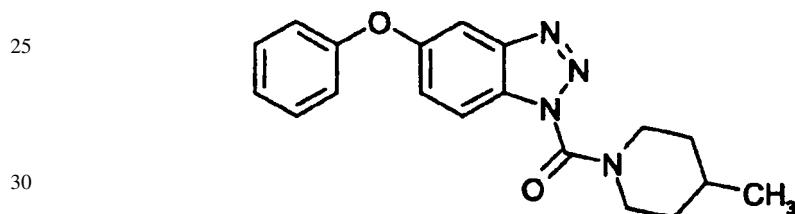
65

**M+H<sup>+</sup>: 287,17**

Ejemplo 36

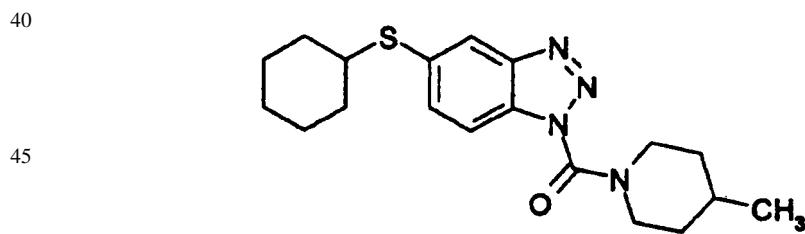
*[5-(hidroxi-fenil-metil)-benzotriazol-1-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona***M+H<sup>+</sup>: 350,17**

20 Ejemplo 37

*(4-metil-piperidin-1-il)-(5-fenoxy-benzotriazol-1-il)-metanona***M+H<sup>+</sup>: 337,3**

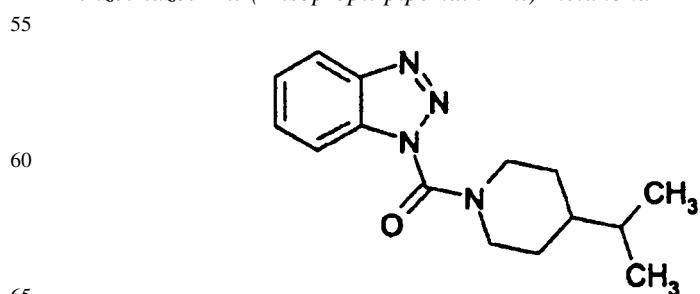
35

Ejemplo 38

*(5-ciclohexilsulfanil-benzotriazol-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona***M+H<sup>+</sup>: 359,17**

50

Ejemplo 39

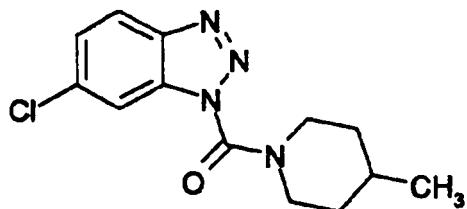
*Benzotriazol-1-il-(4-isopropil-piperidin-1-il)-metanona***M+H<sup>+</sup>: 273,3**

Ejemplo 40

*(6-cloro-benzotriazol-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona*

5

10



15

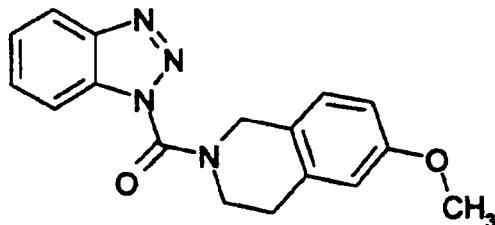
**M+H<sup>+</sup>: 279,5**

Ejemplo 41

*Benzotriazol-1-il-(6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona*

25

30

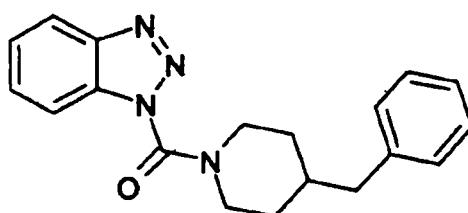
**M+H<sup>+</sup>: 309,3**

35 Ejemplo 42

*Benzotriazol-1-il-(4-bencil-piperidin-1-il)-metanona*

40

45

**M+H<sup>+</sup>: 321,1**

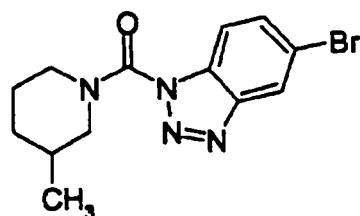
50

Ejemplo 43

*(5-bromo-benzotriazol-1-il)-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona*

55

60



65

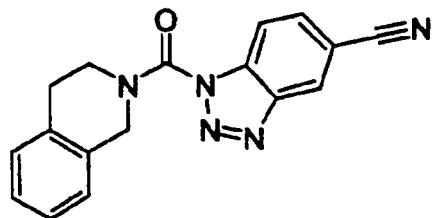
**M+H<sup>+</sup>: 325,31**

Ejemplo 44

*1-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carbonil)-1*H*-benzotriazol-5-carbonitrilo*

5

10



15

**M+H<sup>+</sup>: 270,12**

Ejemplo 45

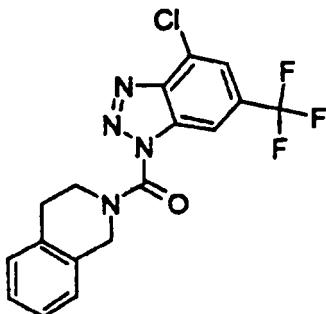
20

*(4-cloro-6-trifluorometil-benzotriazol-1-il)-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)metanona*

25

30

35

**M+H<sup>+</sup>: 381,06**

40

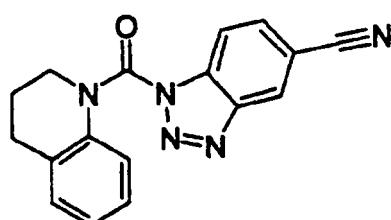
Ejemplo 46

45

*1-(3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carbonil)-1*H*-benzotriazol-5-carbonitrilo*

50

55

**M+H<sup>+</sup>: 304,11**

60

65

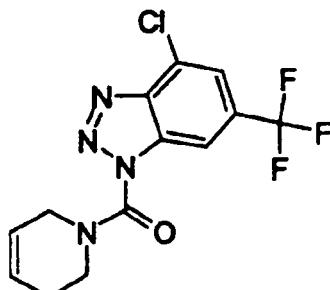
Ejemplo 47

*(4-cloro-6-trifluorometil-benzotriazol-1-il)-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-metanona*

5

10

15

 $M+H^+: 331,04$ 

20

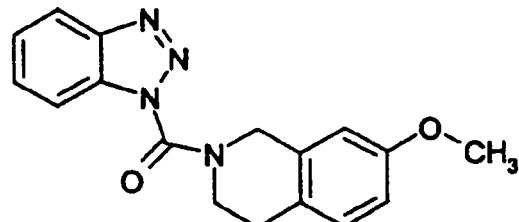
Ejemplo 48

*Benzotriazol-1-il-(7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona*

25

30

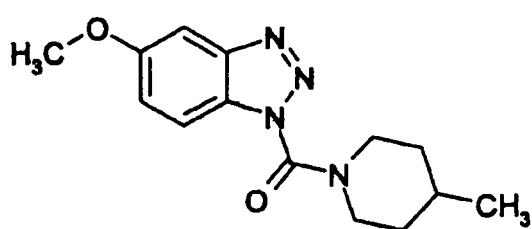
35

 $M+H^+: 309,1$ 

40

45

50

 $M+H^+: 275,3$ 

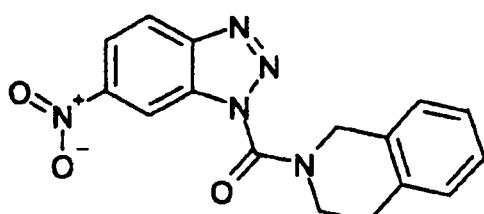
Ejemplo 50

55

*(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(6-nitro-benzotriazol-1-il)-metanona*

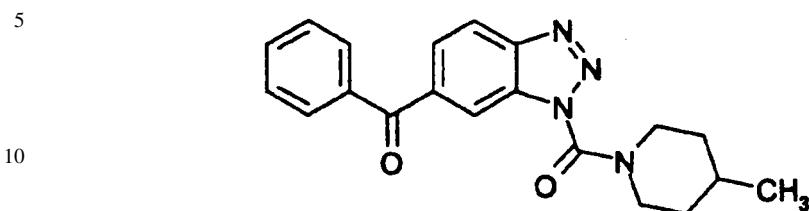
60

65

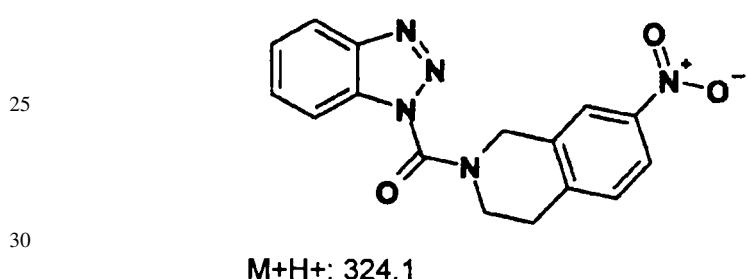
 $M+H^+: 324,3$

Ejemplo 51

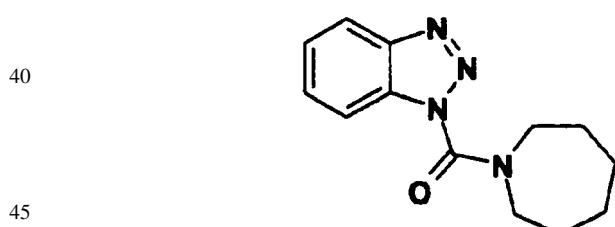
(6-benzoil-benzotriazol-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona



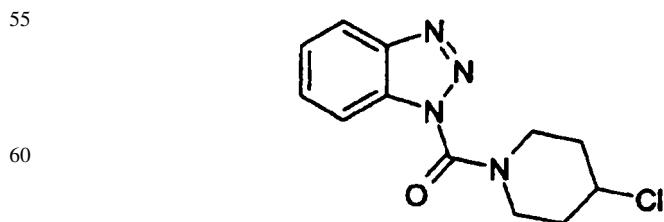
Ejemplo 52

20 *Benzotriazol-1-il-(7-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona*

Ejemplo 53

35 *Azepan-1-il-benzotriazol-1-ilmetanona***M+H<sup>+</sup>: 245,3**

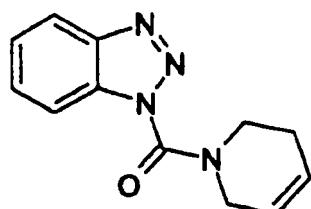
50 Ejemplo 54

*Benzotriazol-1-il-(4-cloro-piperidin-1-il)-metanona***M+H<sup>+</sup>: 265,7**

Ejemplo 55

*Benzotriazol-1-il-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-metanona*

5



10

**M+H<sup>+</sup>: 229,2**

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

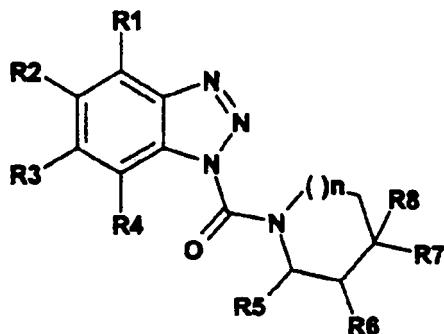
## REIVINDICACIONES

1. Benzotriazoles de la fórmula general I,

5

10

15



20 en la cual los significados son:

R1 a R8 H,

donde uno de estos radicales R2 o R3 puede representar:

25

Br, Cl, CH<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, fenoxi, benzoilo, CH(OH)-fenilo, S-ciclohexilo, CO-OCH<sub>3</sub>;

o

30 dos sustituyentes de esta serie son:

R1 = Cl y R3 = CF<sub>3</sub> o

R2 = F y R3 = Cl;

35

n es un número entero de 0, 1 ó 2; y

uno de los sustituyentes R6 o R7 puede representar:

40 R6 CH<sub>3</sub>;R7 CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Br, Cl, bencilo o CO-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; o45 R6 y R7 son ambos CH<sub>3</sub>; o

45

el anillo puede contener un doble enlace en lugar de R6 y R7, o

R5 y R6 o R6 y R7 pueden representar, junto con los átomos de C que los portan, un anillo benzocondensado o, caso de que n = 0, pueden representar también ciclohexanodiilo; donde en el caso del cierre del anillo R6/R7 este sustituyente puede estar eventualmente sustituido, una vez, con NH<sub>2</sub> o NO<sub>2</sub> o una a dos veces con OCH<sub>3</sub>; y50 R7 y R8 juntos son, ciclopentilo, diazepina o =CH<sub>2</sub>;donde están excluidos los compuestos con R1 a R5 y R8 = H, n = 1 y R6/R7 = anillo benzocondensado y R1, R3-55 R8 = H, R2 = CH<sub>3</sub> y n = 1.

2. Benzotriazoles de la fórmula general I según la reivindicación 1,

en la cual los significados son:

60

R1 a R8 H;

donde uno de estos radicales R2 o R3 puede representar:

65 R2 Br, Cl, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, fenoxi, benzoilo, CH(OH)-fenilo, S-ciclohexilo, CO-OCH<sub>3</sub>;R3 CH<sub>3</sub>, CN, Br, Cl, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, benzoilo.

# ES 2 277 152 T3

3. Benzotriazoles de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 ó 2, en la cual los significados son:

R1 a R8 H,

5 donde uno de estos radicales R2 o R3 puede representar:

R2 Br, Cl, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, fenoxi, CO-OCH<sub>3</sub>;

R3 NH<sub>2</sub>; o

10 dos sustituyentes de esta serie son:

R2 = F y R3 = Cl;

15 n es un número entero de 1 ó 2; y

uno de los sustituyentes R5 o R6 puede representar:

R6 CH<sub>3</sub>;

20 R7 CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, o Br; o

el anillo puede contener un doble enlace en lugar de R6 y R7 o

25 R6 y R7 pueden representar, junto con los átomos de C que los portan, un anillo benzocondensado que puede estar eventualmente sustituido, una vez, con NH<sub>2</sub> o, una vez o dos veces, con OCH<sub>3</sub>; y

R7 y R8 juntos, son ciclopentilo, o

30 n es un número entero de 0; y

R6 y R7 pueden representar, junto con los átomos de C que los portan, un anillo benzocondensado o ciclohexanodiilo.

4. Benzotriazoles de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 2, en donde

35 R1 a R8 son H,

donde uno de estos radicales R2 o R3 puede representar:

40 R2 Br, CN, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, fenoxi, benzoilo, CH(OH)-fenilo, S-ciclohexilo;

R3 CN, Br, Cl, NO<sub>2</sub>, benzoilo; o

dos sustituyentes de esta serie son:

45 R1 = Cl y R3 = CF<sub>3</sub>;

n es un número entero de 1; y

50 uno de los sustituyentes R6 y R7 puede representar:

R6 CH<sub>3</sub>;

R7 CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, bencilo o CO-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; o

55 R6 y R7 son ambos CH<sub>3</sub>; o

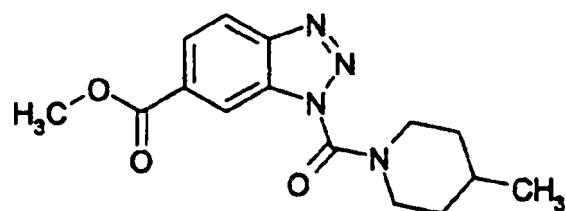
el anillo puede contener un doble enlace en lugar de R6 y R7 o

60 R5 y R6 o R6 y R7 pueden representar, junto con los átomos de C que los portan, un anillo benzocondensado;

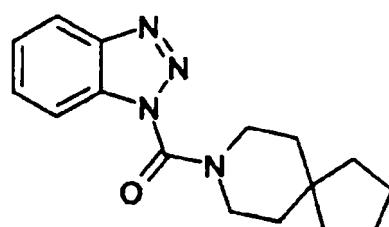
donde están excluidos los compuestos con R1 a R5 y R8 = H, n = 1 y R6/R7 = anillo benzocondensado.

5. Benzotriazoles según la reivindicación 1 de las siguientes estructuras:

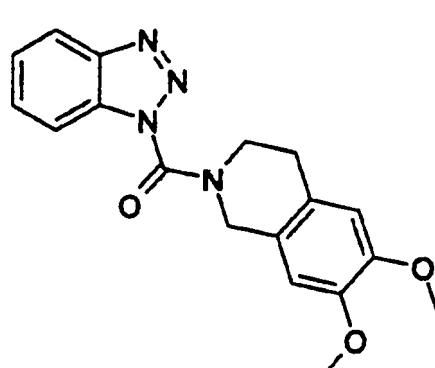
ES 2 277 152 T3



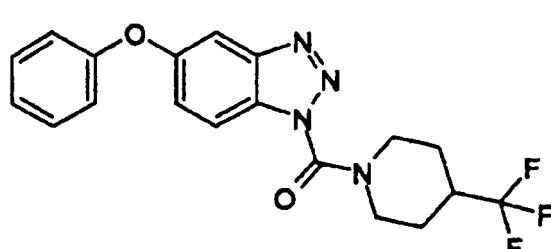
10



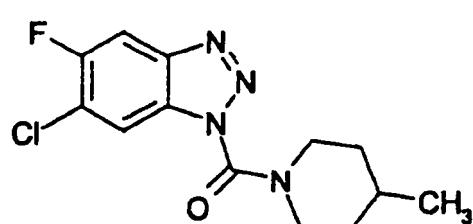
15



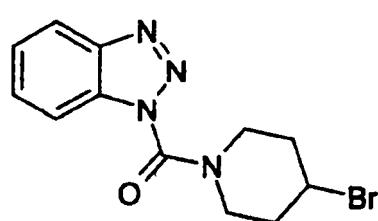
25



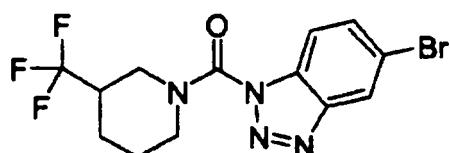
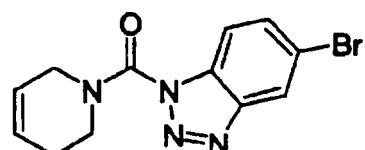
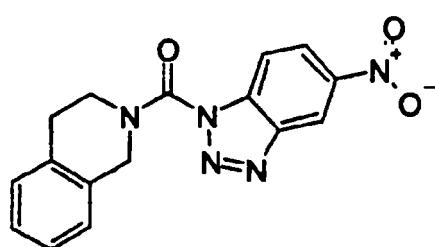
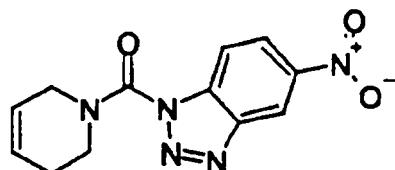
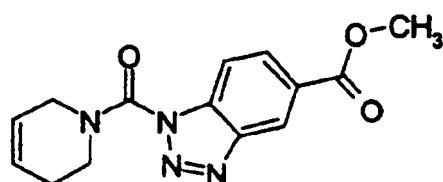
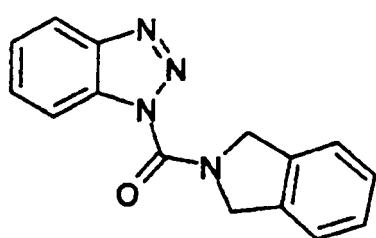
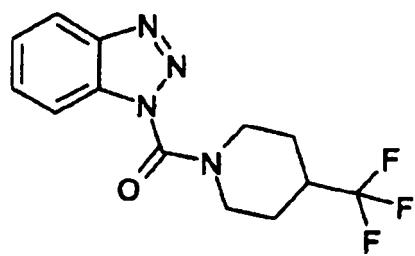
35



45

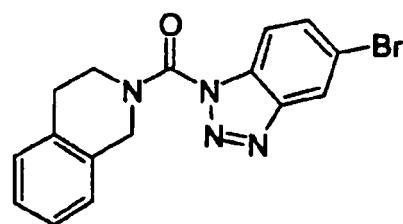


55



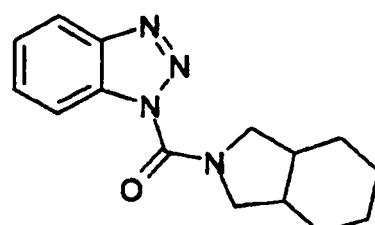
ES 2 277 152 T3

5



10

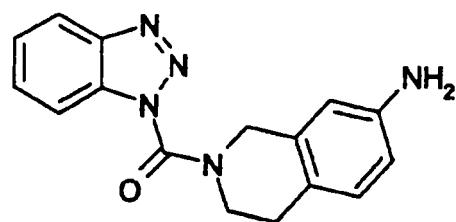
15



20

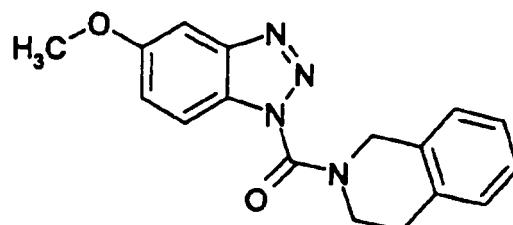
25

30



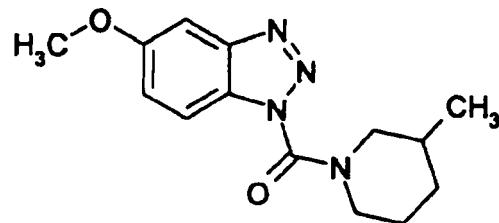
35

40



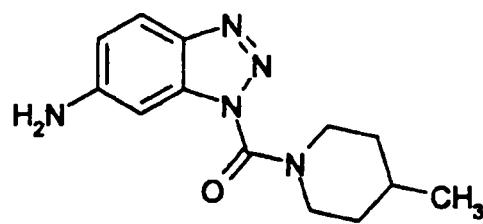
45

50

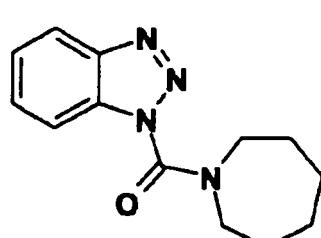
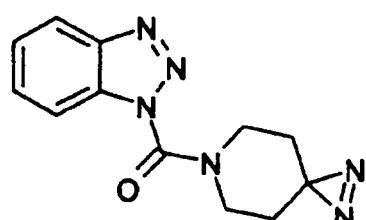
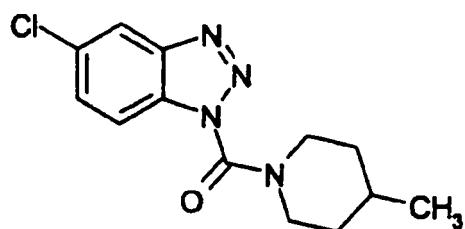


55

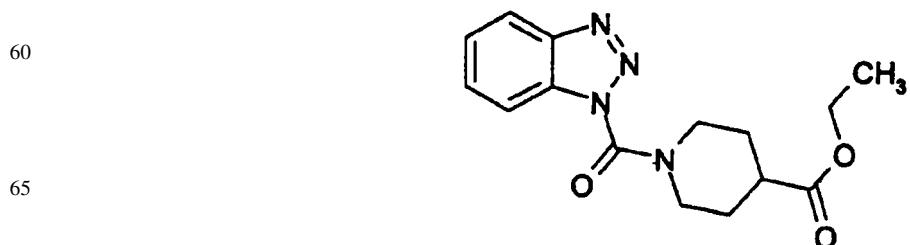
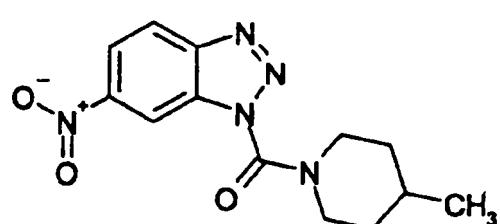
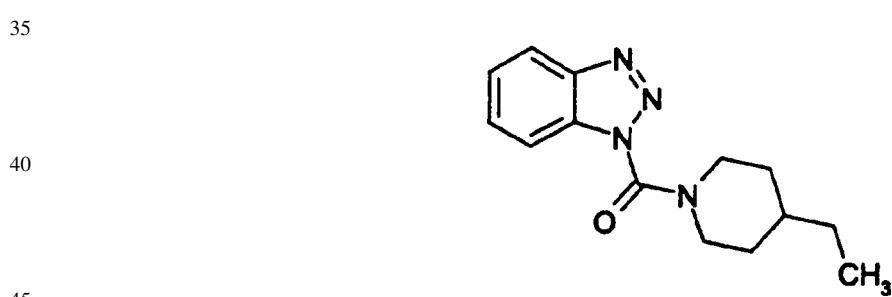
60



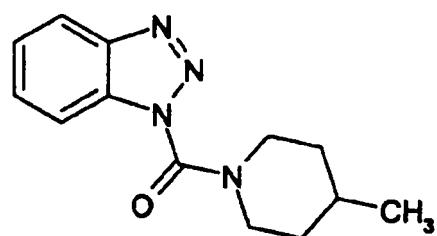
65



6. Benzotriazoles según la reivindicación 1 de las siguientes estructuras:

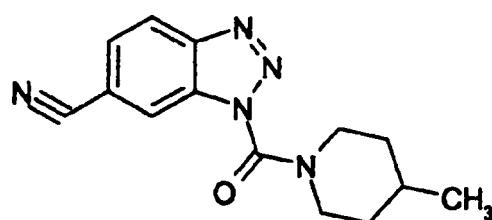


ES 2 277 152 T3



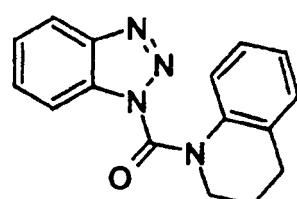
5

10



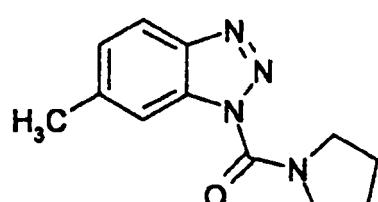
15

20



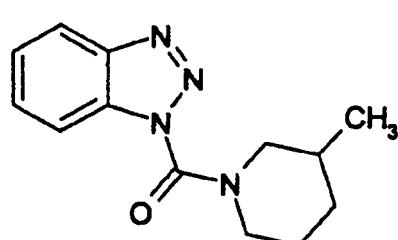
25

30



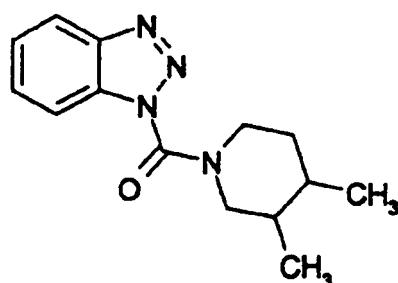
35

40



45

50

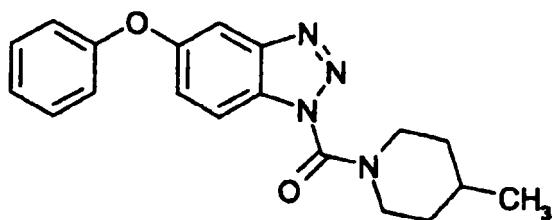
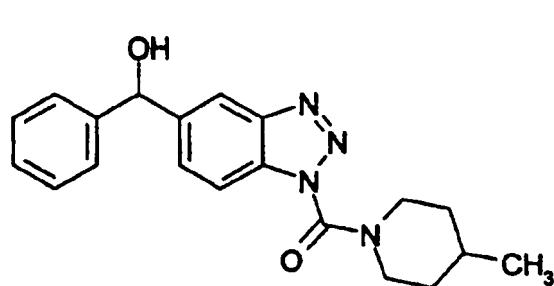
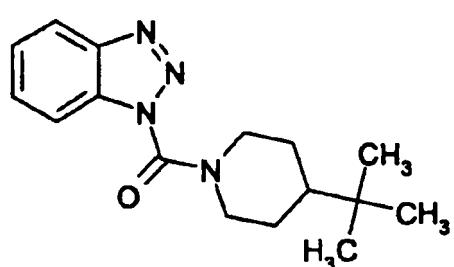
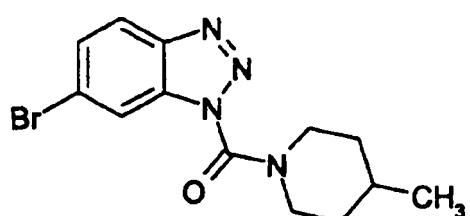
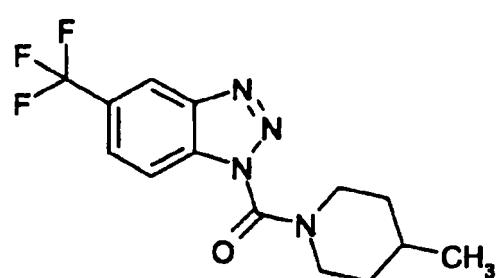
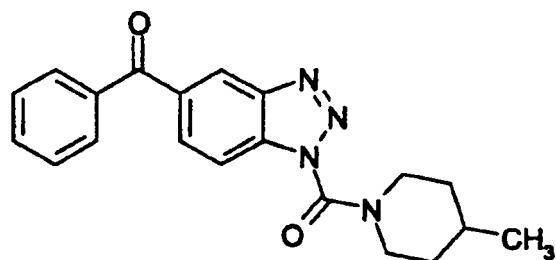


55

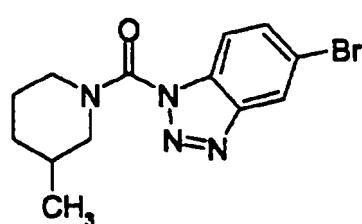
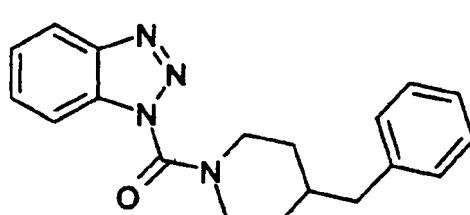
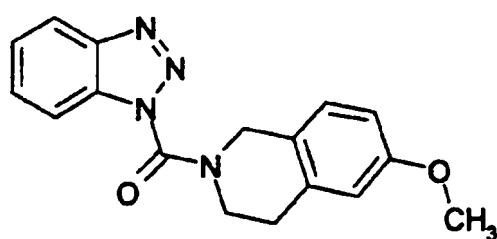
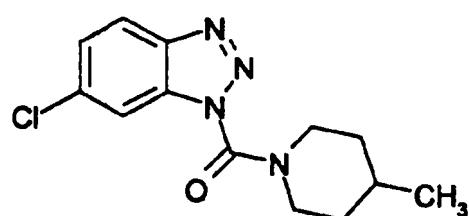
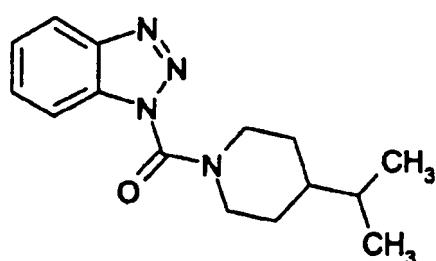
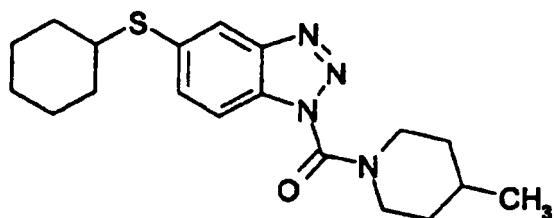
60

65

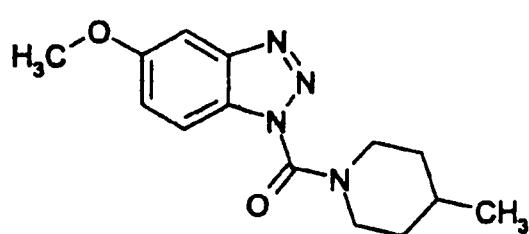
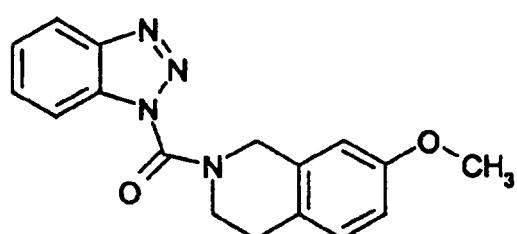
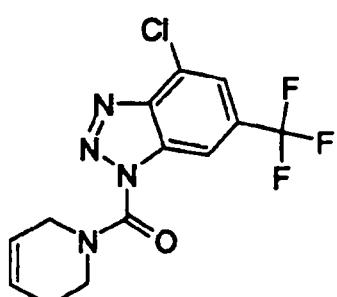
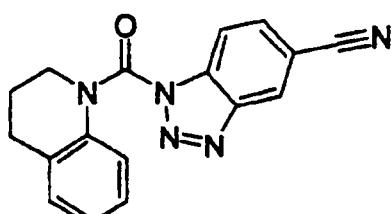
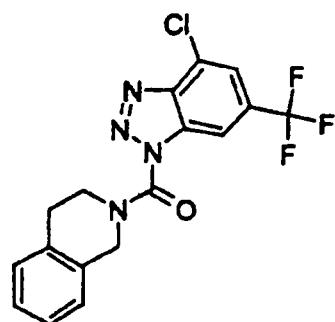
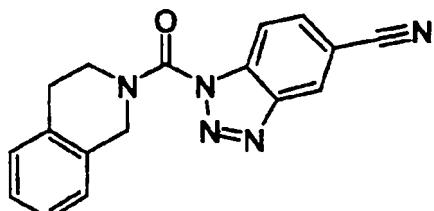
ES 2 277 152 T3



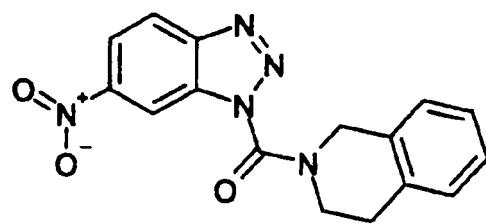
ES 2 277 152 T3



ES 2 277 152 T3

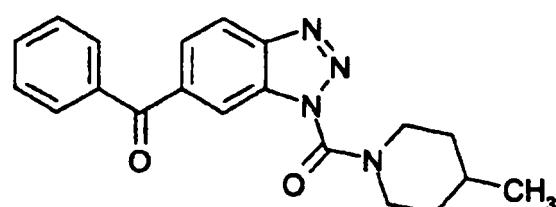


5



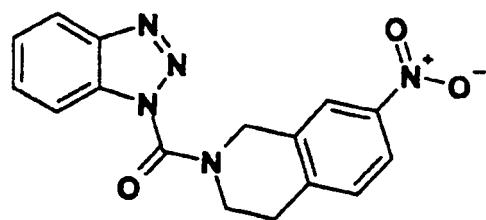
10

15



20

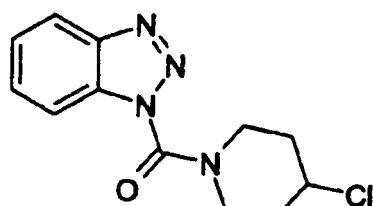
25



30

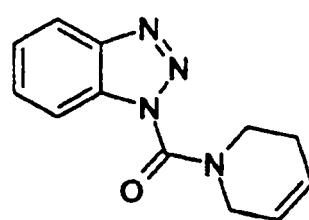
35

40



50

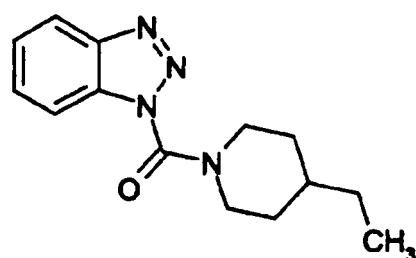
45



55

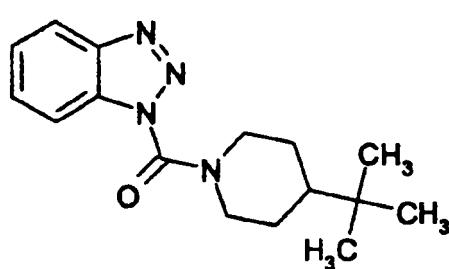
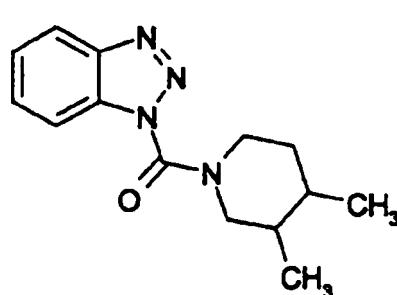
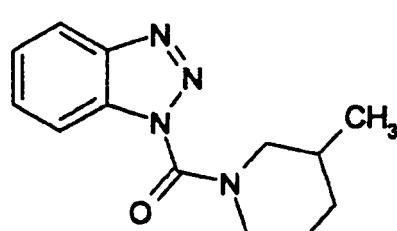
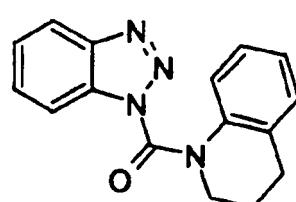
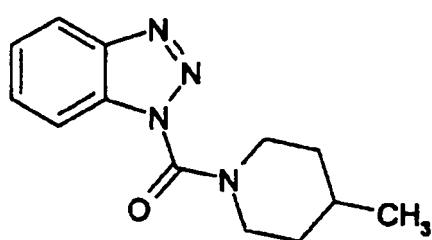
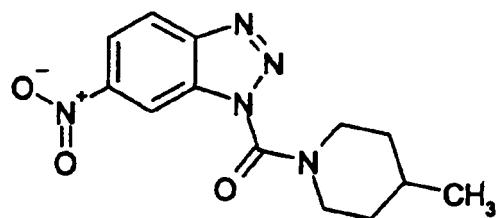
60

65



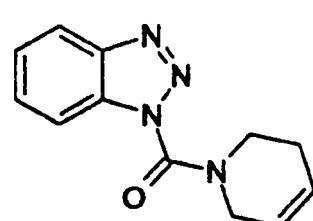
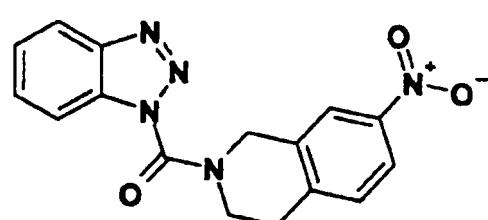
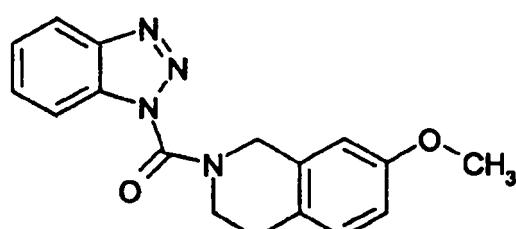
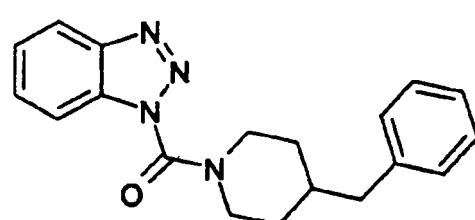
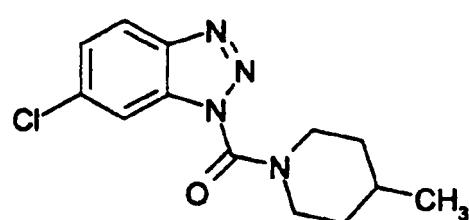
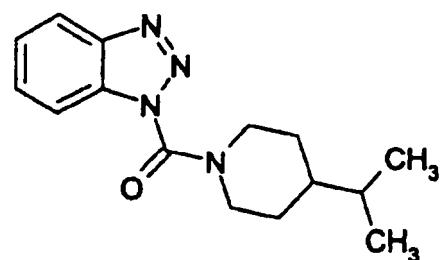
7. Benzotriazoles de las siguientes estructuras según la reivindicación 6:

ES 2 277 152 T3



65

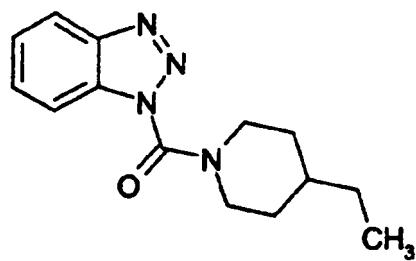
ES 2 277 152 T3



65

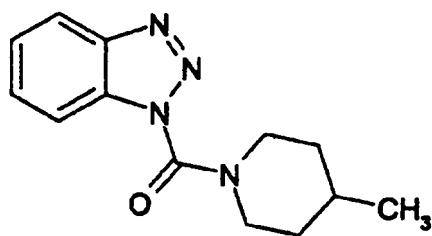
8. Benzotriazoles de las siguientes estructuras según la reivindicación 7:

5



10

15



20

25

30

35

40

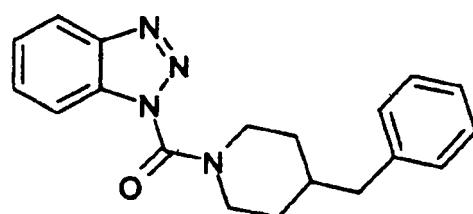
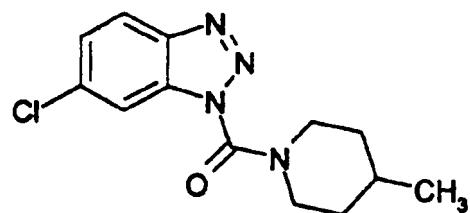
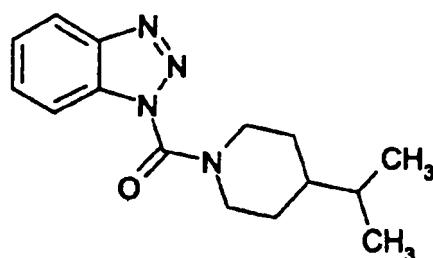
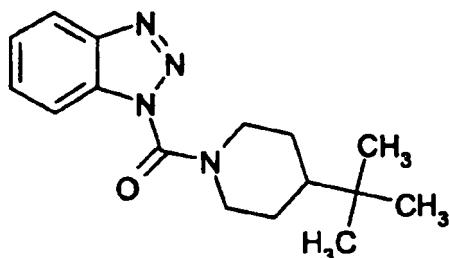
45

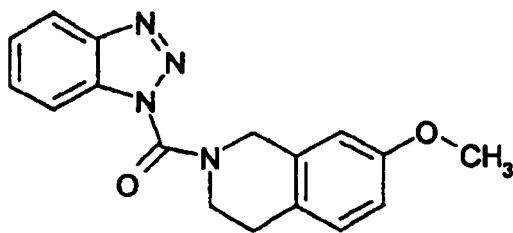
50

55

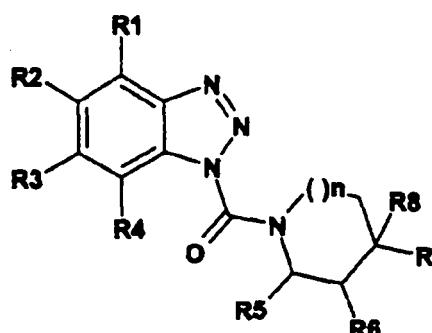
60

65





## 9. Benzotriazoles de la fórmula I,



en la cual los significados son:

30 R1 a R8 H,

donde uno de estos radicales R2 o R3 puede representar:

35 Br, Cl, CH<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, fenoxi, benzoilo, CH(OH)-fenilo, S-ciclohexilo, CO-OCH<sub>3</sub>;

o

dos sustituyentes de esta serie son:

40 R1 = Cl y R3 = CF<sub>3</sub> o

R2 = F y R3 = Cl;

45 n es un número entero de 0, 1 ó 2; y

uno de los sustituyentes R6 o R7 puede representar:

R6 CH<sub>3</sub>;

50 R7 CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Br, Cl, bencilo o CO-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; o

R6 y R7 son ambos CH<sub>3</sub>; o

55 el anillo puede contener un doble enlace en lugar de R6 y R7, o

55 R5 y R6 o R6 y R7 pueden representar, junto con los átomos de C que los portan, un anillo benzocondensado o, caso de que n = 0, pueden representar también ciclohexanodiilo; donde en el caso del cierre del anillo R6/R7 este sustituyente puede estar eventualmente sustituido, una vez, con NH<sub>2</sub> o NO<sub>2</sub> o, una vez o dos veces, con OCH<sub>3</sub>;

y

60 R7 y R8 juntos son ciclopentilo, diazirina o =CH<sub>2</sub>;

para uso en un medicamento.

65 10. Benzotriazoles de la fórmula I según la reivindicación 9, para uso en un medicamento con un efecto inhibidor sobre la lipasa sensible a hormonas, HSL.

## ES 2 277 152 T3

11. Benzotriazoles de la fórmula I según la reivindicación 9, para uso en un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino-dependiente o del síndrome diabético o síndrome X.

12. Medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino-dependiente o del síndrome diabético, que  
5 contiene al menos un benzotriazol de la fórmula I según la reivindicación 9.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65