

один із замісників R5 або R6 може означати:

R6 – CH₃;

R7 – CH₃, CF₃ або Br, або

кільце замість R6 і R7 може містити подвійний зв'язок, або

R6 і R7 можуть означати разом з атомами C, з якими вони з'єднані, бензанельоване кільце, яке, у разі необхідності, може бути однократно заміщене за допомогою NH₂, або одно-двократно за допомогою OCH₃; і

R7 і R8 разом означають циклопентил, або

n означає ціле число 0; і

R6 і R7 можуть означати разом з атомами C, з якими вони з'єднані, бензанельоване кільце або циклогександіл.

4. Бензотриазоли загальної формули I за будь-яким з пп. 1-2, де

R1-R8 означають H,

причому один із залишків R2 або R3 може означати:

R2 - Br, CN, CF₃, OCH₃, фенокси, бензоїл, CH(OH)-феніл, S-циклогексил;

R3 - CN, Br, Cl, NO₂, бензоїл; або

два замісники з цього ряду є:

R1 - Cl і R3 - CF₃;

n означає ціле число 1; і

один із замісників R6 або R7 може означати:

R6 – CH₃;

R7 – CH₃, C₂H₅; CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, бензил або CO-OC₂H₅; або

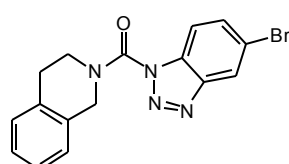
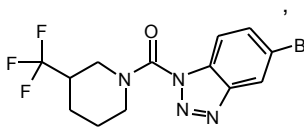
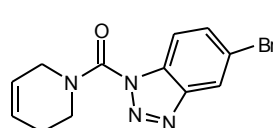
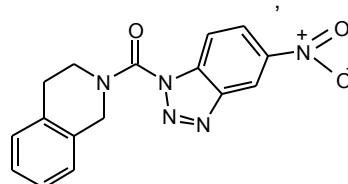
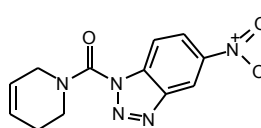
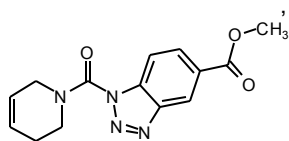
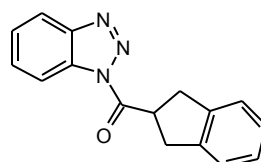
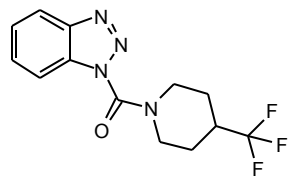
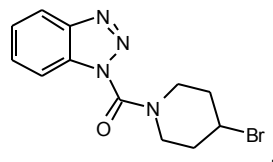
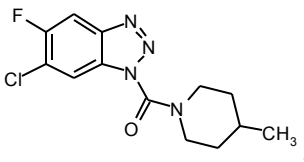
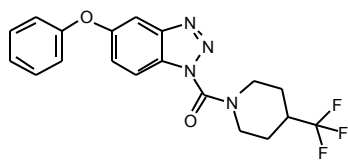
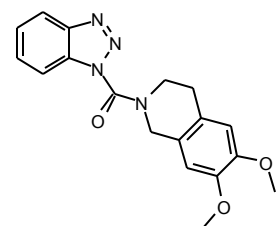
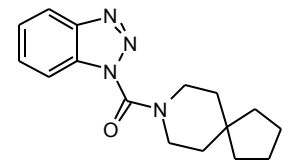
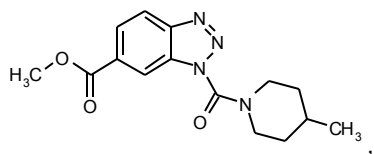
R6 і R7 обидва означають CH₃; або

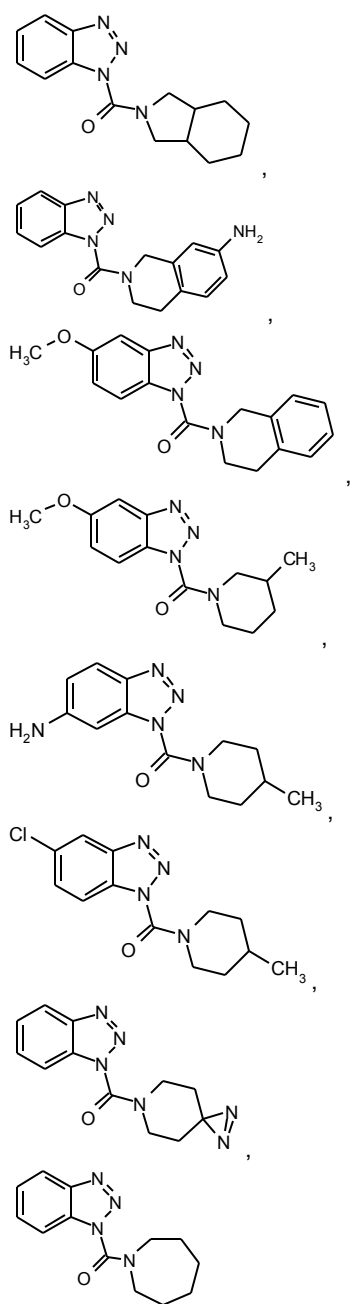
кільце замість R6 і R7 може містити подвійний зв'язок, або

R5 і R6, або R6 і R7 можуть означати разом з атомами C, з якими вони з'єднані, бензанельоване кільце, при цьому виключаються сполуки, де R1-R5 і R8 - H, n = 1 і

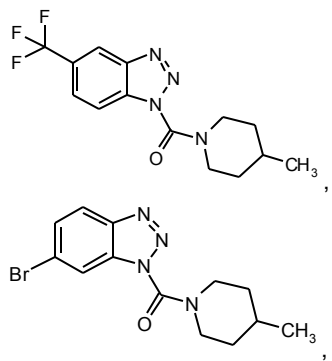
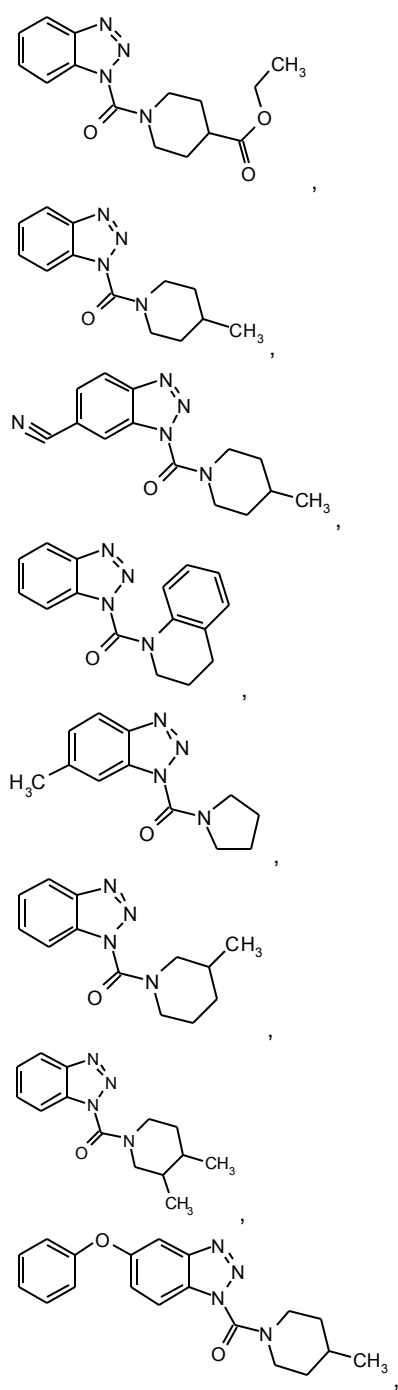
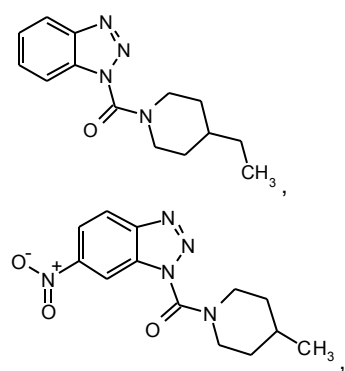
R6/R7 - бензанельоване кільце.

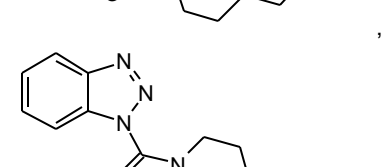
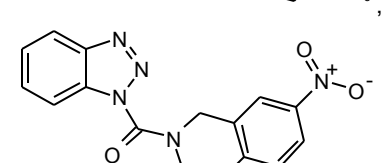
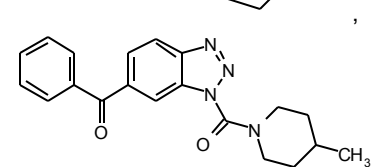
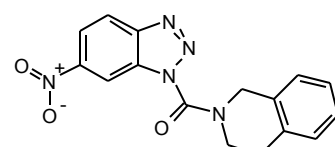
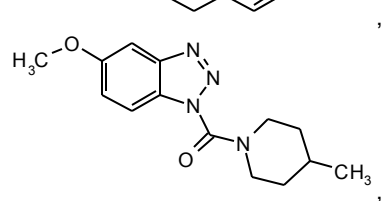
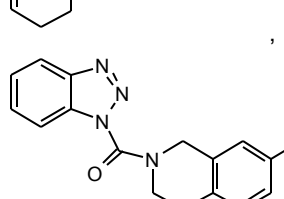
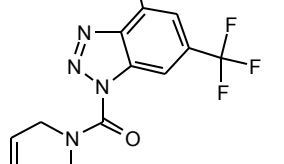
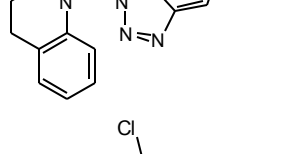
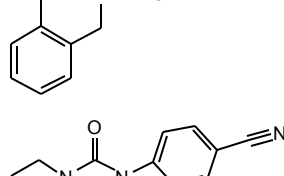
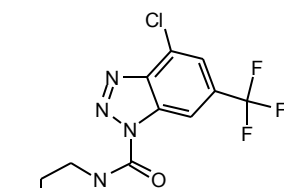
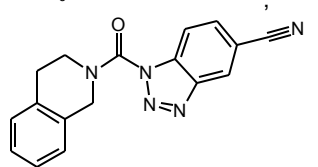
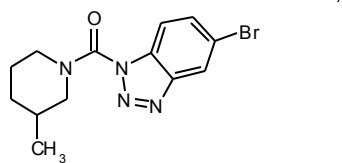
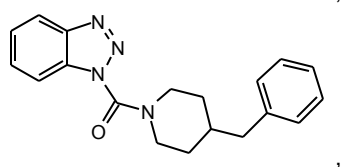
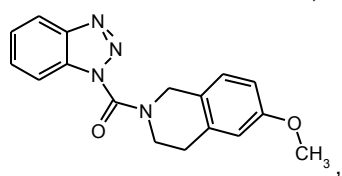
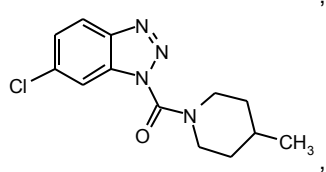
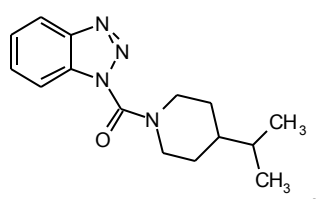
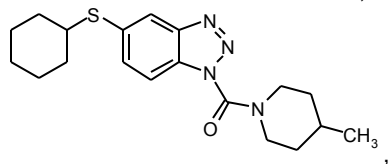
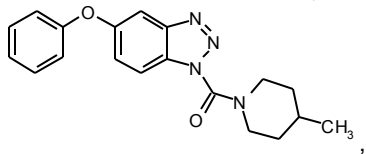
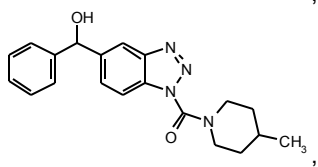
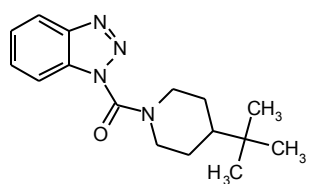
5. Бензотриазоли за п. 1 наступних структур:

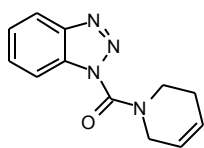




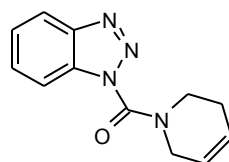
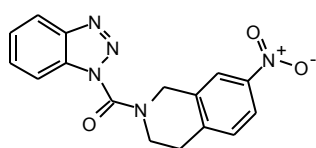
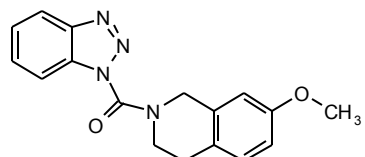
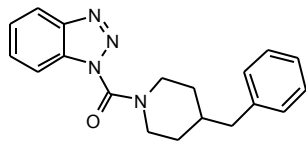
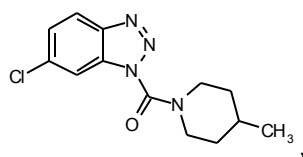
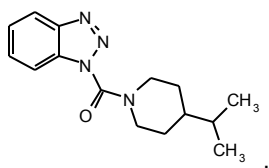
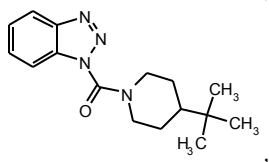
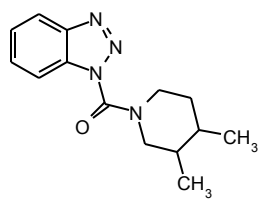
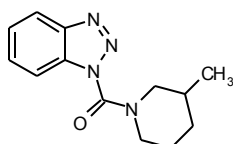
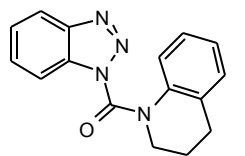
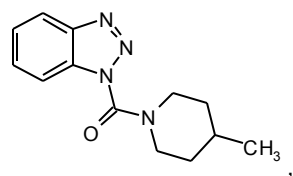
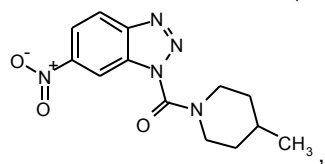
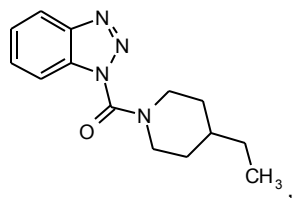
6. Бензотриазоли за п. 1 наступних структур:



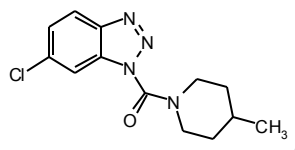
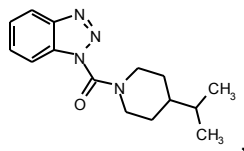
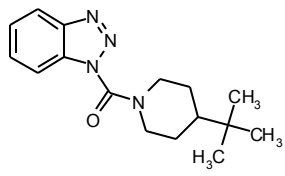
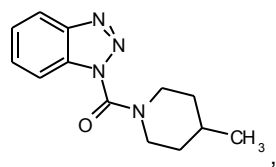
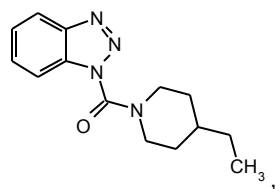


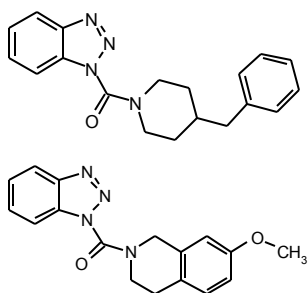


7. Бензотриазоли наступних структур за п. 6:



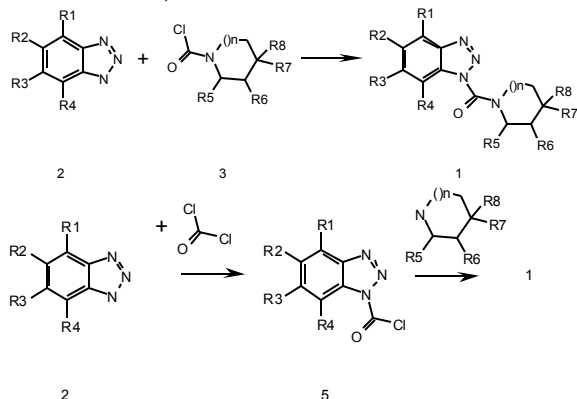
8. Бензотриазоли наступних структур за п. 7:



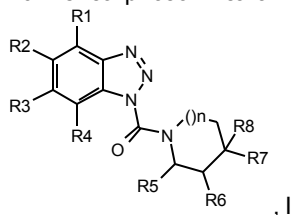


9. Спосіб отримання сполук формули I за пп.1-8, який **відрізняється** тим, що:

- бензотриазол 2 ацилюють карбамоїлхлоридами 3, або
- бензотриазол 2 спочатку піддають перетворенню з фосгеном, і потім отримані хлорангідриди бензотриазолкарбонових кислот 5 піддають взаємодії з амінами або анілінами з отриманням сполук формули I, в яких замісники мають вищезазначені значення,



10. Бензотриазолі загальної формули I:



Бензотриазолі вже відомі з різних галузей, як, наприклад, фотохімія [патент US 4 255 510, Kodak] або як антагоністи орексину [WO 02/090355, SKB]. Крім того, синтез отримання бензотриазолів [описаний Katritzky et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 4155-4158]. Далі також відомі карбамати як інгібітори ліпази, як, [наприклад, описані Shamkant Patkar et al. in Paul Woolley, Steffen B. Pettersson (ed), Lipase (1994) 207-227 або WO 03/051842].

Несподівано було показано, що бензотриазолі згідно з винаходом виявляють активність відносно HSL, чутливих до гормонів ліпази.

де:

R1-R8 означають H, причому один із залишків R2 або R3 може означати

Br, Cl, CH₃, CN, NH₂, NO₂, CF₃, OCH₃, фенокси, бензоїл, CH(OH)-феніл, S-циклогексил, CO-OCH₃; або

два замісники з цього ряду є:

R1 - Cl і R3 - CF₃; або

R2 - F і R3 - Cl;

n означає ціле число 0, 1 або 2; і

один із замісників R6 або R7 може означати:

R6 - CH₃;

R7 - CH₃, C₂H₅; CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, CF₃, Br, Cl, бензил або CO-OC₂H₅;

або

R6 і R7 обидва означають CH₃; або

кільце замість R6 і R7 може містити подвійний зв'язок, або

R5 і R6, або R6 і R7 можуть означати разом з атомами C, з якими вони з'єднані, бензанельоване кільце, або у випадку n = 0 також циклогександііл, причому у випадку циклізації R6/R7 цей замісник, у разі необхідності, однократно може бути заміщений за допомогою NH₂ або NO₂, або однократно за допомогою OCH₃; і

R7 і R8 разом означають циклопентил, діазепін або =CH₂;

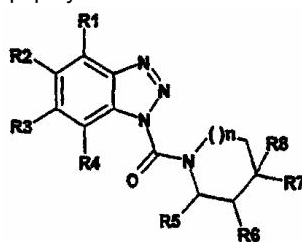
для застосування в лікарському засобі.

11. Бензотриазолі формули I за п. 10 для застосування в лікарському засобі з інгібуючою дією відносно чутливих до гормонів ліпаз, HSL.

12. Бензотриазолі формули I за п. 10 для застосування в лікарському засобі для лікування неінсулінозалежного цукрового діабету, діабетичного синдрому або синдрому X.

13. Лікарський засіб для лікування неінсулінозалежного цукрового діабету або діабетичного синдрому, що містить щонайменше один бензотриазол формули I за п. 10.

Винахід стосується бензотриазолів загальної формули I



де

R1-R8 означають H,

причому один з цих залишків R2 або R3 може означати:

Br, Cl, CH₃, CN, NH₂, NO₂, CF₃, OCH₃, фенокси, бензоїл, CH(OH)-феніл, S-циклогексил, CO-OCH₃;

або

два замісники з цього ряду означають:

R1=Cl і R3=CF₃ або

R2=F і R3=Cl;

n означає ціле число 0, 1 або 2; і

один із замісників R6 або R7 може означати:

R6 - CH₃;

R7 - CH₃, C₂H₅; CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, CF₃, Br, Cl, бензил або CO-OC₂H₅;

або

R6 і R7 обидва означають CH₃; або

кільце замість R6 і R7 може містити подвійний зв'язок, або

R5 і R6, або R6 і R7 можуть означати разом з атомами С, з якими вони з'єднані, бензанельоване кільце, або у випадку, якщо n=0, також циклогександііл, причому у випадку циклізації R6/R7 цей замісник, у разі необхідності, однократно може бути заміщений за допомогою NH₂ або NO₂, або одно-двократно за допомогою OCH₃; і

R7 і R8 разом означають циклопентил, діазепін або =CH₂;

при цьому виключаються сполуки, де R1- R5 і R8=H, n=1 і

R6/R7= бензанельоване кільце, і R1, R3-R8=H, R2=CH₃ і n=1.

Винахід стосується сполук формули I в формі їх рацематів, рацемічних сумішей і чистих енантіомерів, а також їх діастереомерів і їх сумішей.

Алкільні залишки можуть бути як нерозгалуженими, так і розгалуженими. Галоген означає фтор, хлор або бром, особливо фтор або хлор.

Переважаючими є бензотриазоли формули I, де R1-R8 означають H,

причому один з цих залишків R2 або R3 може означати: R2 - Br, Cl, CN, NO₂, CF₃, OCH₃, фенокси, бензоїл, CH(OH)-феніл, S-циклогексил, CO-OCH₃; R3 - CH₃, CN, Br, Cl, NH₂, NO₂, бензоїл.

Особливо переважними є бензотриазоли формули I, де R1-R8 означають H,

причому один з цих залишків R2 або R3 може означати: R2 - Br, Cl, NO₂, OCH₃, фенокси, CO-OCH₃; R3 - NH₂; або

два замісники з цього ряду є: R2=F і R3=Cl;

n означає ціле число 1 або 2 і один із замісників R6 або R7 може означати: R6 - CH₃;

R7 - CH₃, CF₃ або Br, або

кільце замість R6 і R7 може містити подвійний зв'язок, або R6 і R7 можуть означати разом з атомами С, з якими вони з'єднані, бензанельоване кільце, яке, у разі необхідності, може бути однократно заміщене за допомогою NH₂, або одно-двократно за допомогою OCH₃; і R7 і R8 разом означають циклопентил, або n означає ціле число 0; і

R6 і R7 можуть означати разом з атомами С, з якими вони з'єднані, бензанельоване кільце або циклогександііл; або бензотриазоли загальної формули I, де

R1-R8 означають H,

причому один з цих залишків R2 або R3 може означати:

R2 - Br, CN, CF₃, OCH₃, фенокси, бензоїл, CH(OH)-феніл, S-циклогексил;

R3 - CN, Br, Cl, NO₂, бензоїл; або

два замісники з цього ряду є: R1=Cl і R3=CF₃;

n означає ціле число 1; і

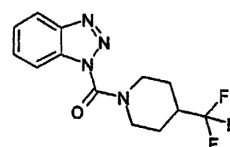
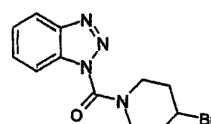
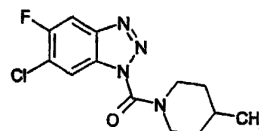
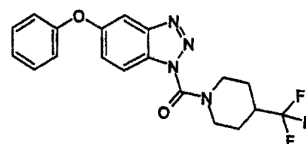
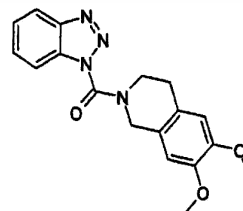
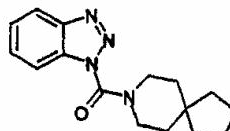
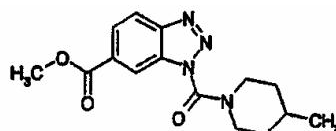
один із замісників R6 або R7 може означати: R6 - CH₃;

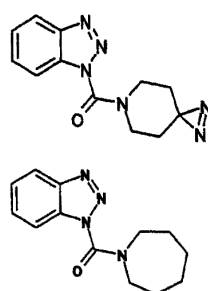
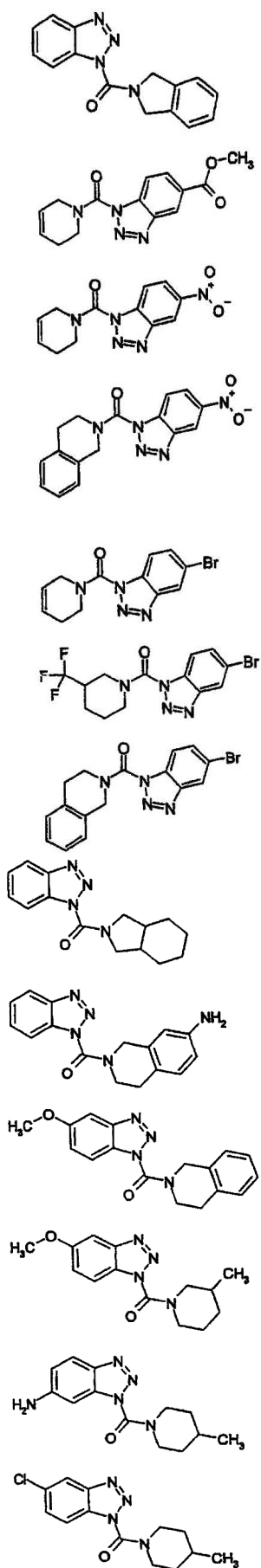
R7 - CH₃, C₂H₅; CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, бензил або CO-OC₂H₅; або

R6 і R7 обидва означають CH₃; або

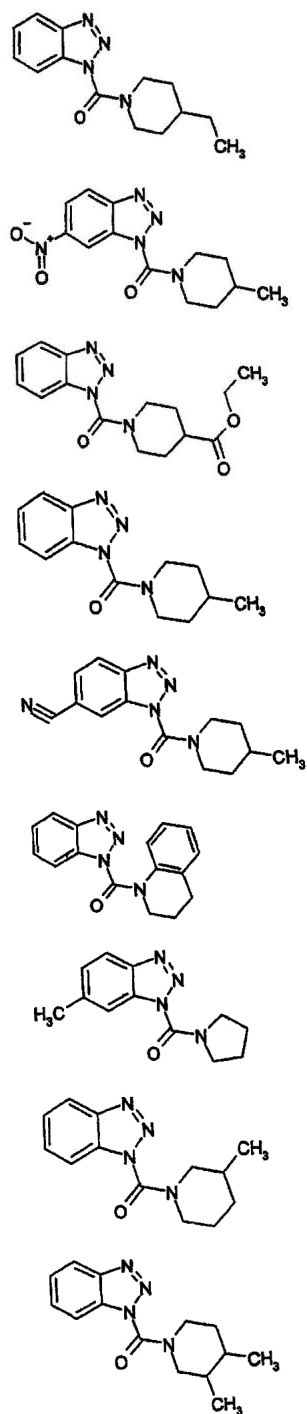
кільце замість R6 і R7 може містити подвійний зв'язок, або R5 і R6 або R6 і R7 можуть означати разом з атомами С, з якими вони з'єднані, бензанельоване кільце, при цьому виключаються сполуки, де R1-R5 і R8=H, n=1 і R6/R7= бензанельоване кільце.

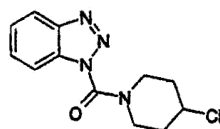
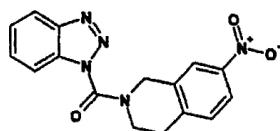
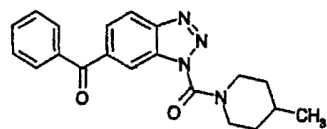
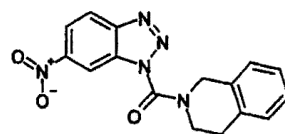
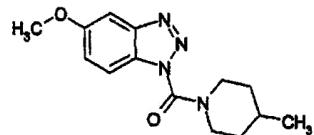
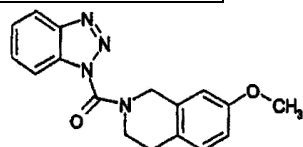
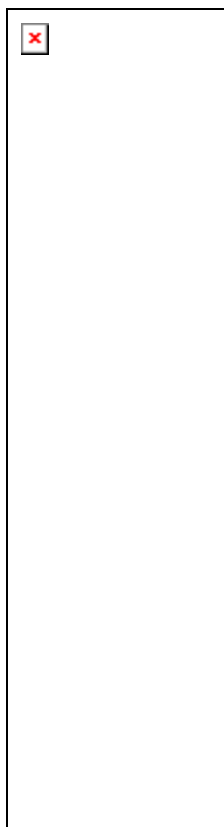
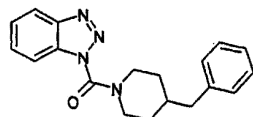
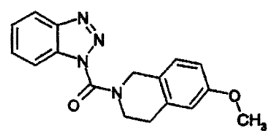
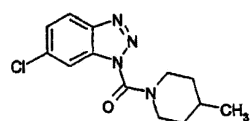
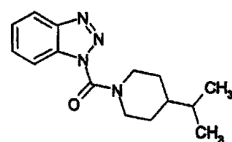
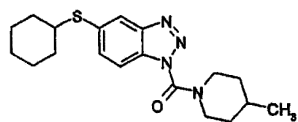
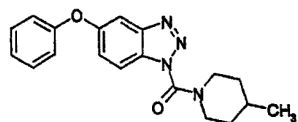
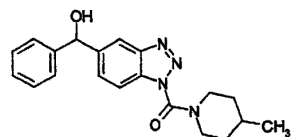
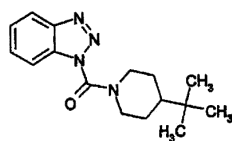
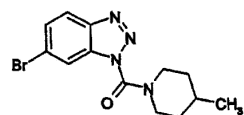
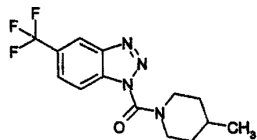
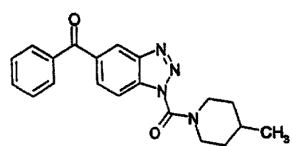
Найбільш особливо переважними є бензотриазоли наступних структур:

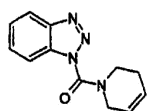




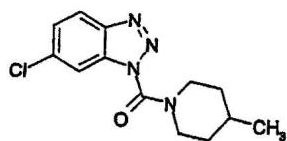
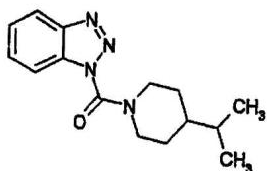
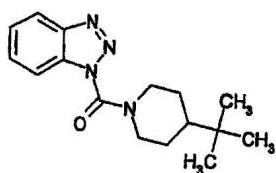
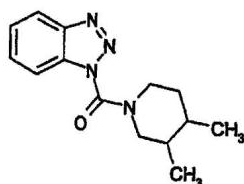
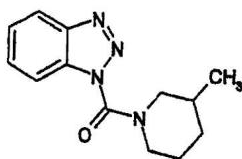
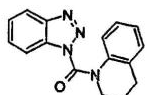
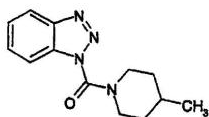
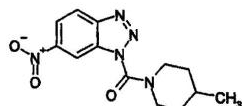
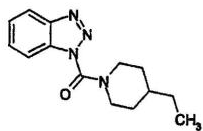
або бензотриазолі наступних структур:



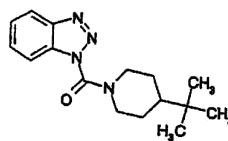
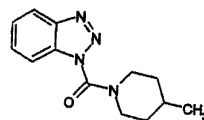
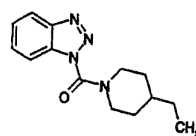




Далі найбільш особливо переважними є бензотриазоли наступних структур:



і бензотриазоли наступних структур:



Фармацевтично сумісні солі, завдяки їх більш високій розчинності у воді по відношенню до вихідних або основних сполук, є особливо придатними для медичного використання. Ці солі повинні мати фармацевтично сумісний аніон або катіон. Придатними фармацевтично сумісними кислотно-адитивними солями сполук згідно з винаходом є солі неорганічних кислот, як соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, метафосфорна кислота, азотна кислота і сірчана кислота, а також органічних кислот, як, наприклад, оцтова кислота, бензолсульфонова кислота, бен-

зойна кислота, лимонна кислота, етансульфонова кислота, фумарова кислота, глюконова кислота, гліколева кислота, ізетіонова кислота, молочна кислота, лактобіонова кислота, малеїнова кислота, яблучна кислота, метансульфонова кислота, янтарна кислота, *p*-толуолсульфонова кислота і винна кислота. Придатними фармацевтично сумісними основними солями є солі амонію, солі лужних металів (як солі натрію і калію), солі лужноземельних металів (як солі магнію і кальцію), трометамол (2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол), діетаноламін, лізин або етилендіамін.

Солі з одним фармацевтично несумісним аніоном, як, наприклад, трифторацетат, в рамках винаходу також придатні як корисні проміжні продукти для отримання або очищення фармацевтично сумісних солей і/або для використання в нетерапевтичних, наприклад, *in vitro*, застосуваннях.

Поняття "фізіологічно функціональне похідне", що використовується, означає кожне фізіологічно сумісне похідне сполуки формули I згідно з винаходом, наприклад, складний ефір, яке при введенні ссавцям, наприклад, людині, здатне (прямо або непрямо) утворювати сполуку формули I або її активний метаболіт.

До фізіологічно функціональних похідних відносяться також проліки сполук згідно з винаходом, як, [наприклад, описані Н. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61]. Такі проліки можуть *in vivo* зазнавати метаболізму до сполуки згідно з винаходом. Ці проліки самі можуть бути або не бути активними.

Сполуки згідно з винаходом також можуть існувати в різних поліморфних формах, наприклад, у вигляді аморфних і кристалічних поліморфних форм. Всі поліморфні форми сполук згідно з винаходом входять в рамки винаходу і є наступним аспектом винаходу.

У подальшому всі посилання на "сполуку(сполуки) формули I" стосуються сполуки(сполук) формули I як описано вище, а також їх солей, сольватів і фізіологічно функціональних похідних, як описано вище.

Сполука(и) формули (I) також можуть бути введені в комбінації з іншими біологічно активними речовинами.

Кількість сполуки формули I, яка потрібна для досягнення бажаного біологічного ефекту, залежить від ряду факторів, наприклад, вибраної специфічної сполуки, передбачуваного застосування, виду введення і клінічного стану пацієнта. Загалом денна доза знаходиться в діапазоні від 0,3мг до 100мг (звичайно від 3мг і 50мг) в день на кілограм ваги тіла, наприклад, 3-10мг/кг/день. Внутрішньовенна доза може знаходитися, наприклад, в діапазоні від 0,3мг до 1,0мг/кг, доза, придатна як інфузія, може бути введена в кількості від 10нг до 100нг на кілограм за хвилину. Придатні інфузійні розчини можуть містити, наприклад, від 0,1нг до 10мг, звичайно від 1нг до 10мг на мілілітр. Разові дози можуть містити, наприклад, від 1мг до 10 г біологічно активної речовини. Таким чином, ампули для ін'єкцій, можуть містити, наприклад, від 1мг до 100мг, і препаративні готові форми, що приймаються орально з разовою дозою, як, напри-

клад, таблетки або капсули, можуть містити, наприклад, від 1 до 1000мг, звичайно від 10 до 600мг. Для лікування названих вище станів сполуки формули I можуть використовуватися безпосередньо у вигляді сполуки, однак переважно вони знаходяться з сумісним носієм в формі фармацевтичних композицій. Носій повинен бути природно сумісним в тому значенні, що він сумісний з іншими компонентами композиції, і не представляє шкоди для здоров'я пацієнта. Носій може бути твердою речовиною або рідиною, або тим і іншим, і переважно формуватися із сполукою у вигляді разової дози, наприклад, у вигляді таблетки, яка може містити від 0,05% до 95ваг.% біологічно активної речовини. Далі, також можуть бути присутніми фармацевтично активні речовини, включаючи інші сполуки згідно з формулою I. Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть бути отримані одним з відомих фармацевтичних способів, які в основному полягають в тому, що компоненти змішують з фармакологічно сумісними носіями і/або допоміжними речовинами.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом придатні для орального, ректального, місцевого, перорального (наприклад, під'язичного) і парентерального (наприклад, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньошкірного або внутрішньовенного) введення, хоча найбільш придатний спосіб введення в кожному окремому випадку залежить від виду і тяжкості стану, що піддається лікуванню, і від виду відповідно сполуки згідно з формулою I. В рамках винаходу, також входять дражировані препаративні готові форми і дражировані препаративні готові форми пролонгованої дії. Переважними є стійкі до дії кислот і шлункового соку препаративні готові форми. Придатні покриття, стійкі до дії шлункового соку, включають ацетатфталат целюлози, полівінілацетатфталат, фталат гідроксипропілметилцелюлози і аніонні полімери метакрилової кислоти і складного метилового ефіру метакрилової кислоти.

Придатні фармацевтичні сполуки для орального введення можуть знаходитися у вигляді окремих одиничних доз, як, наприклад, капсули, облатки в оболонці, таблетки для смоктання або таблетки, які відповідно містять певну кількість сполуки згідно з формулою I; у вигляді порошків або гранулятів; у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині; або у вигляді емульсії масло-в-воді або вода-в-маслі. Як вже згадувалося, ці композиції можуть бути отримані будь-яким придатним фармацевтичним способом, що включає стадію на якій приводять в контакт біологічно активну речовину і носій (який може складатися з одного або декількох додаткових компонентів). Загалом композиції отримують за допомогою рівномірного і гомогенного змішування біологічно активної речовини з рідким і/або тонко подрібненим твердим носієм, після чого продукт, у разі необхідності, формують. Так може бути отримана, наприклад, таблетка, в якій порошок або грануляти сполуки пресують або формують у разі необхідності з одним або декількома додатковими компонентами. Пресовані таблетки можуть бути виготовлені за допомогою таблетування сполуки у вільній

текучій формі, як, наприклад, порошок або гранулят, у разі необхідності змішаної зі зв'язуючим, мастильним засобом, інертним розріджувачем і/або одним (декількома) поверхнево-активним / диспергуючим засобом в придатному пристрої. Формовані таблетки можуть бути виготовлені за допомогою формування порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем, в придатному пристрої.

Фармацевтичні композиції, придатні для перорального (під'язичного) введення, включають таблетки для смоктання, які містять сполуки згідно з формулою I і речовину, що поліпшує смак, звичайно сахарозу і гуміарабік або трагант, і пастилки, що включають сполуки на інертній основі такої, як желатин і гліцерин, або сахароза і гуміарабік.

Придатні фармацевтичні композиції для парентерального введення включають переважно стерильні водні препаративні форми сполуки згідно з формулою I, які переважно є ізотонічними по відношенню до крові передбаченого реципієнта. Ці композиції переважно вводять внутрішньовенно, хоча введення може відбуватися також підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньошкірно у вигляді ін'єкцій. Ці готові форми можуть переважно виготовлятися таким чином, що сполуку змішують з водою і отриманий розчин стерилізують і роблять ізотонічним по відношенню до крові. Ін'єктовані композиції згідно з винаходом містять загалом від 0,1 до 5ваг.% активної сполуки.

Придатні фармацевтичні композиції для ректального введення знаходяться переважно у вигляді одноразових супозиторіїв. Вони можуть бути виготовлені тим, що сполуки згідно з формулою I змішують з одним або декількома загальноприйнятими твердими носіями, наприклад, какао-маслом, і суміш, що утворюється, формують.

Придатні фармацевтичні композиції для топічного застосування переважно знаходяться у вигляді мазі, крему, лосьйону, пасти, спрею, аерозолу або масла. Як носій можуть бути використані вазелін, ланолін, поліетиленгліколь, спирти і комбінації з двох або декількох цих речовин. Біологічно активна речовина загалом присутня в композиції в концентрації від 0,1 до 15ваг.%, наприклад, від 0,5 до 2%.

Можливе також трансдермальне введення. Придатні фармацевтичні композиції для внутрішньошкірного введення можуть знаходитися у вигляді окремих пластирів, які придатні для тривалого тісного контакту з епідермісом пацієнта. Такі пластири виготовляють таким чином, що біологічно активну речовину, у разі необхідності, в безпеченому буфером водному розчині, розчиняють і/або диспергують в промоторі адгезії, або диспергують в полімері. Придатна концентрація біологічно активної речовини складає близько 1%-35%, переважно близько 3%-15%. Як особлива можливість, біологічно активна речовина може бути вивільнена за допомогою електротранспорту або електрофорезу, як це [описано, наприклад, в *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986)].

Як інші біологічно активні речовини в комбінованих препаратах є придатними всі антидіабетичні засоби, які названі в Червоних сторінках 2001,

розділ 12 [Roten Liste 2001, Kapitel 12]. Вони можуть бути комбіновані зі сполуками згідно з винаходом формули I особливо для забезпечення синергічної дії. Введення комбінації біологічно активних речовин може відбуватися або за допомогою роздільного прийому біологічно активних речовин пацієнтом, або в формі комбінованих препаратів, де декілька біологічно активних речовин знаходяться в одній фармацевтичній препаративній готовій формі. Більшість далі приведених біологічно активних речовин [описана в *USP Dictionary of USAN and International Drug Names*, *US Pharmacopeia*, Rockville 2001].

Антидіабетичні засоби включають інсулін і похідні інсуліну, як, наприклад, Lantus® (дивись www.lantus.com.) або HMR 1964, швидко діючі інсуліни [дивись патент US 6221633], похідні GLP-1, як, наприклад, ті, які [описані в заявці WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S], а також орально діючі гіпоглікемічні біологічно активні речовини. Орально діючі гіпоглікемічні біологічно активні речовини переважно включають сульфонілсечовини, бігуанідини, меглітиніди, оксадіазоліндіони, тіазоліндіони, інгібітори глюкозидази, антагоністи глюкагону, агоністи GLP-1, відкривачі калієвого каналу, як, наприклад ті, [які описані в заявках WO 97/26265 і WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S], сенсibiliзатори інсуліну, інгібітори ферментів печінки, які беруть участь в стимуляції глюконеогенезу і/або глікогенолізу, модулятори засвоєння глюкози, сполуки, що змінюють жировий обмін, такі, як антигіперліпідемічні і антиліпідемічні речовини, сполуки, що зменшують прийняття їжі, агоністи PPAR і PXR, і біологічно активні речовини, діючі на ATP-(АТФ)-залежний калієвий канал бетаклїтин.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з інгібітором HMGCoA-редуктази таким як симвастатин, флувастатин, правастатин, ловастатин, аторвастатин, церивастатин, росувастатин.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з інгібітором резорбції холестерину, як, наприклад, езетиміб, тиквесид, памаквесид.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з агоністом гамма PPAR, як, наприклад, росиглітазон, піоглітазон, JTT-501, GI 262570.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з агоністом альфа PPAR, як, наприклад, GW 9578, GW 7647.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації зі змішаним агоністом альфа/гамма PPAR, як, наприклад, GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, або такими, які [описані в WO 00/64888, WO 00/64876, WO 03/020269].

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з фібратом, як, наприклад, фенофібрат, клофібрат, безафібрат.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з інгібітором МТР, як, наприклад, імплітапід, BMS-201038, R-103757.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з інгібітором резорбції жовчної кислоти [дивись, наприклад, патенти US 6245744 або US 6221897], як, наприклад, HMR 1741.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з інгібітором СЕРТ (ТБЕХ), як, наприклад, JTT-705.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з полімерним адсорбером жовчної кислоти, як, наприклад, холестирамін, колесевелам.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з індуктором рецепторів LDL (ЛПНГ) [дивись патент US 6342512], як, наприклад, HMR1171, HMR1586.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з інгібітором ACAT, як, наприклад, авасиміб.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з антиоксидантом, як, наприклад, OPC-14117.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з інгібітором ліпопротеїн-ліпази, як, наприклад, NO-1886.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з інгібітором АТФ-цитрат-ліази, як, наприклад, SB-204990.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з інгібітором сквален-синтази, як, наприклад, BMS-188494.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з агоністом ліпопротеїну, як, наприклад, CI-1027 або нікотинова кислота.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з інгібітором ліпази, як, наприклад, орлістат.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з інсуліном.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з сульфонілсечовиною, як, наприклад, толбутамід, глібенкламід, гліпізид або глімепірид.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з бігуанідом, як, наприклад, метформін.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з меглітинідом, як, наприклад, репаглінід.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з тiazолідиндіоном, як, наприклад, троглітазон, кіглітазон, піоглітазон, росглітазон або сполуки, [описані Dr. Reddy's Research Foundation в WO 97/41097], особливо 5[[4-[(3,4-дигідро-3-метил-4-оксо-2-хіназолініл-метокси)феніл]метил]-2,4-тіазолідиндіон.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з інгібітором α-глюкозидази, як, наприклад, міглітол або акарбоза.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з біологічно активною речовиною, діючою на АТФ (АТФ)-залежний калієвий канал бетаклітин, як, наприклад, толбу-

тамід, глібенкламід, гліпізид, глімепірид або репаглінід.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з більш ніж одною названою вище сполукою, наприклад, в комбінації з сульфонілсечовиною і метформіном, сульфонілсечовиною і акарбозою, репаглінідом і метформіном, інсуліном і сульфонілсечовиною, інсуліном і метформіном, інсуліном і троглітазоном, інсуліном і ловастатином і т.д.

В одній наступній формі виконання вводять сполуки формули I в комбінації з модуляторами CART [див. "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], антагоністи NPY (наприклад, {4-[(4-аміно-квіназолін-2-іламіно)-метил]-циклогексилметил}-аміднафталін-1-сульфонової кислоти; гідрохлорид (CGP 71683A)), агоністи MC4 (наприклад, [2-(3а-бензил-2-метил-3-оксо-2,3,3а,4,6,7-гексагідропіразоло[4,3-с]піридин-5-іл)-1-(4-хлор-феніл)-2-оксо-етил]-амід 1-аміно-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-карбонової кислоти; [WO 01/91752]), антагоністи орексину (наприклад, 1-(2-метил-бензоксазол-6-іл)-3-[1,5]нафтиридин-4-іл-сечовина; гідрохлорид (SB-334867-A)), агоністи H3 (3-циклогексил-1-(4,4-диметил-1,4,6,7-тетрагідрімідазо[4,5-с]піридин-5-іл)-пропан-1-он солі шавлевої кислоти [WO 00/63208]); агоністи TNF, антагоністи CRF (наприклад, [2-метил-9-(2,4,6-триметилфеніл)-9Н-1,3,9-триаза-флуорен-4-іл]-дипропіламін [WO 00/66585]), антагоністи CRF BR (наприклад, уркортин), агоністи уркортину, агоністи β3 (наприклад, 1-(4-хлор-3-метансульфонілметил-феніл)-2-[2-(2,3-диметил-1Н-індол-6-ілокси)-етиламіно]-етанол; гідрохлориди [WO 01/83451]), агоністи MSH (меланоцитстимулюючого гормону), агоністи ССК-А (наприклад, сіль трифтороцтової кислоти і {2-[4-(4-хлор-2,5-диметокси-феніл)-5-(2-циклогексил-етил)-тіазол-2-ілкарбамоїл]-5,7-диметил-індол-1-іл]-оцтової кислоти [WO 99/15525]); інгібітори відновлення серотоніну (наприклад, дексфенфлураміни), змішані серотонін- і норадренергічні сполуки [наприклад, WO 00/71549], агоністи 5HT, наприклад, сіль шавлевої кислоти і 1-(3-етил-бензофуран-7-іл)-піперазину [WO 01/09111], агоністи бомбезину, антагоністи галаніну, гормон росту (наприклад, гормон росту людини), сполуки, що вивільняють гормон росту (трет-бутиловий складний ефір 6-бензилокси-1-(2-діізопропіламіно-етилкарбамоїл)-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-карбонової кислоти [WO 01/85695]), агоністи TRH [дивись, наприклад, EP 0 462 884] розділяючі 2- або 3-модулятори протеїнів, агоністи лептину [дивись, наприклад: Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C; Rozhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26 (9), 873-881], агоністи DA (бромокриптин, допрексин), інгібітори ліпази/амілази [наприклад, WO 00/40569], модулятори PPAR [наприклад, WO 00/78312], модулятори RXR або агоністи TR-β.

В одній формі виконання винаходу наступною біологічно активною речовиною є лептин; див., [наприклад, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622].

В одній формі виконання винаходу наступною біологічно активною речовиною є дексамфатамін або амфетамін.

В одній формі виконання винаходу наступною біологічно активною речовиною є фенфлурамін або дексфенфлурамін.

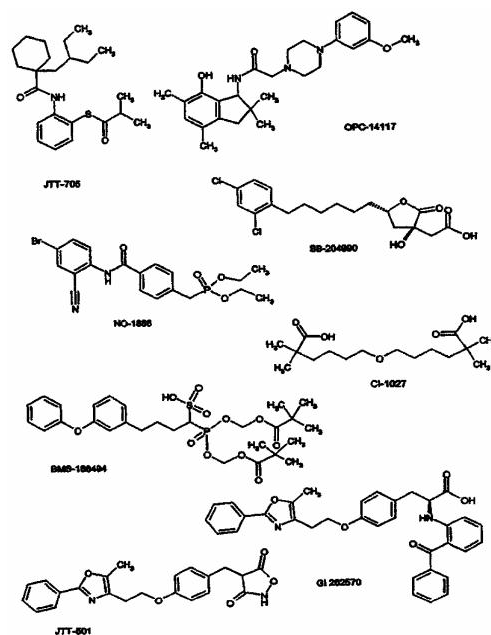
У ще одній формі виконання винаходу наступною біологічно активною речовиною є сибутрамін.

В одній формі виконання винаходу наступною біологічно активною речовиною є орлістат.

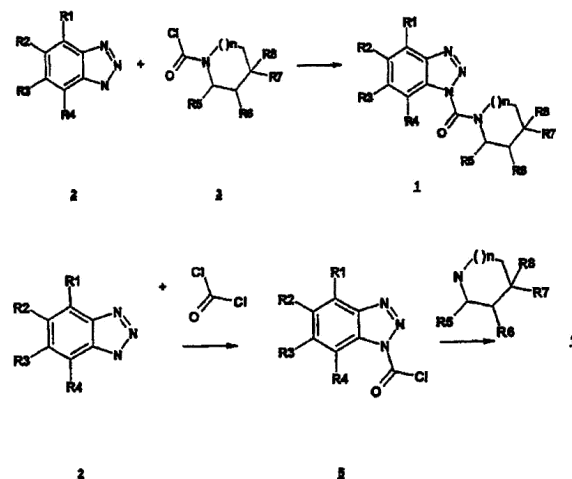
В одній формі виконання винаходу наступною біологічно активною речовиною є мазіндол або фентермін.

В одній формі виконання винаходу вводять сполуки формули I в комбінації з наповнювачами, переважно нерозчинними наповнювачами (див., наприклад, Carob/Caromax® [Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax є продуктом, що містить Carob, від фірми Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main]. Комбінація з Caromax® може відбуватися в одній препаративній формі, або за допомогою роздільного прийому сполуки формули I і Caromax®. Caromax® може при цьому також вводиться в формі продукту харчування, як, наприклад, хлібобулочні вироби або мюслі (Misliriegeln).

Мається на увазі, що кожна придатна комбінація сполук згідно з винаходом з однією або декількома названими вище сполуками і, на вибір, однією або декількома іншими фармакологічно діючими речовинами, розглядається як така, що підпадає під об'єм домагань даного винаходу.



Отримання бензотриазолів загальної формули I згідно з винаходом відбувається відомими способами, наприклад, за допомогою ацелювання заміщених або незаміщених бензотриазолів 2 карбамойлхлоридами 3 (спосіб А), або в дві стадії за допомогою перетворення бензотриазолів з фосгеном і подальшого перетворення отриманого хлорангідриду бензотриазолкарбонової кислоти з амінами або анілінами (спосіб В).



Оскільки при цих реакціях, як правило, вивільняються кислоти, рекомендується для прискорення додавати основи, наприклад, піридин, триетиламін, гідроксид натрію або карбонати лужних металів. Реакції можуть бути проведені в широкому температурному діапазоні. Як правило, вважається переважною температура від 0°C аж до температури кипіння розчинника, що використовується. Як розчинник використовують, наприклад, метиленхлорид, ТГФ, ДМФ, толуол, етилацетат, н-гептан, діоксан, простий діетиловий ефір.

Сполуки загальної формули I згідно з винаходом володіють несподіваною інгібуючою дією відносно чутливої до гормонів ліпази, HSL, алостеричного ферменту в адипоцитах (жирових клітинах), який інгібують за допомогою інсуліну і є відповідальним за розщеплення жирів в жирових клітинах, і тим самим за переведення компонентів жиру в кров'яне русло. Інгибування цього ферменту, таким чином, відповідає інсуліноподібній дії сполук згідно з винаходом, яка згодом приводить до скорочення вільних жирних кислот в крові і цукру крові. Таким чином, вони можуть використовуватися при порушенні обміну речовин, як, наприклад, при неінсулінозалежному цукровому діабеті, діабетичному синдромі, при синдромі X і при прямому пошкодженні підшлункової залози.

Інгібування HSL в β -клітинах повинно приводити до безпосереднього відновлення вивільнення інсуліну [M. Winzell et al., Diabetes, Vol 52, August 2003, 2057-2065]. Тому сполуки формули I згідно з винаходом можуть також служити для вивільнення інсуліну.

Дія сполук формули I згідно з винаходом була перевірена в наступних ферментних тест-системах.

Приготування субстрату

Приготування субстрату NAG (NBD-моноацилгліцериду)

6мг фосфатидилхоліну і 6мг фосфатидиліноситу розчиняють в 1мл хлороформу (кожний). 10мг NAG розчиняють в 1мл хлороформу. Дві частини розчину фосфатидиліноситу (наприклад, 83,5мкл) і 1 частину розчину фосфатидилхоліну (наприклад, 41,5мкл) і 100мкл розчину NAG спільно піпеткою заливають в пластикові сцинтиляційні посудини (кінцева концентрація в тесті: 0,0375мг фосфоліпиду/мл; 0,05мг/NAG/мл). Хлороформ (загальний об'єм 225мкл) за допомогою віддування повністю видаляють з потоком N₂. Висушений субстрат може зберігатися аж до 3 днів при 4°C. Для отримання фосфоліпідних везикул/міцел з впровадженням NAG (в день тестування) висушений субстрат поглинають в 20мл буферу для аналізу (25мМ Tris/HCl, pH7,4; 150мМ NaCl) і двічі піддають обробці ультразвуком за допомогою ультразвукового стрижня (Branson Sonifier Type II, стандартні мікропіпи): 1. обробка позиціонування 2,2×1хв., між тим кожний раз 1хв. на льоду; 2. обробка позиціонування 4,2×1хв., між тим кожний раз 1хв. на льоду. Під час цієї процедури змінюється колір стандартного розчину від жовтого (максимум екстинкції 481нм) до червоного (максимум екстинкції 550нм) за допомогою впровадження NAG між фосфоліпідними молекулами везикул/міцел. Перед вживанням як субстрату (протягом подальших 2 годин) розчин ще 15хв. інкубують на льоду.

Непряний аналіз NAG

Аналіз проводять в 1,5-мл посудинах Епендорфа або 96-ямковому планшеті протягом 60 хв. при 30°C. Для виявлення інгібування HSL 10мкл речовини, що тестується, вносять в буфер (25мМ Tris/HCl, pH7,4; 150мМ NaCl) в присутності 16,6% ДМСО. Додають 180мкл розчину субстрату (20мкг/мл фосфатидилхоліну, 10мкг/мл фосфатидиліноситу, 50мкг/мл NAG в буфері для аналізу). Після попередньої інкубації протягом 15хв. при 30°C 20мкл розчину ферменту в буфері 1- до 4-кратно розбавляють піпеткою і вимірюють екстинкцію при 480нм в фотометрі з кюветами (0,5мл-кювети) або приладі з мікротитраційним планшетом. Через 60хв. інкубації при 30°C знову вимірюють екстинкцію. Збільшення екстинкції при 480нм є мірою активності ферменту. При стандартних умовах 20мкг частково очищеної HSL приводять до зміни екстинкції 0,4=4000у.о.

Прямий аналіз NAG

Альтернативно для вимірювання зміни екстинкції розчину субстрату досліджують продукти реакції HSL за допомогою фазового розділення/тонкошарової хроматографії. Для цього інкубовану пробу (загальний об'єм 200мкл, див. непряний аналіз NAG) в 2мл посудинах Епендорфа змішують з 1,3мл суміші метанол/хлороформ/гептан (10:9:7) і потім з 0,4мл 0,1М NaOH. Після інтенсивного перемішування (10сек.) проводять розділення фаз за допомогою центрифугування (800хг, 20хв., кімнатна температура). З

верхньої водної фази відбирають еквівалентні об'єми (наприклад, 0,4мл), і фотометрично визначають екстинкцію при 481нм. Для тонкошарової хроматографії водну фазу сушать (SpeedVac) (під вакуумом) і потім поглинають 50мкл тетрагідрофурану. 5-мкл проби наносять на пластини силікагелю Si-60 (Merk). Хроматографію проводять із сумішшю: 78мл простого діетилового ефіру/22мл петролейного ефіру/1мл крижаної оцтової кислоти як елюент. Кількість вивільненої флуоресцюючої жирної кислоти NBD визначають за допомогою відображення фосфору (молекулярна динаміка, збудження 840 і програмне забезпечення ImageQuant) при довжині хвилі збудження 460нм і довжині хвилі емісії 540-560нм.

Приготування ферменту

Приготування частково очищеної HSL

Ізольовані жирові клітини щурів отримують з жирової тканини придатку яєчка чоловічих особин щурів, що не зазнавали лікування (Wistar, 220-250г) за допомогою обробки колагеназою згідно з опублікованими способами [наприклад, S. Nilsson et al, Anal. Biochem. 158, 1986, 399-407; G. Fredriksson et al., J. Biol. Chem. 256, 1981, 6311-6320; H. Tomquist et al., J. Biol. Chem. 251, 1976, 813-819]. Жирові клітини від 10 щурів тричі промивають за допомогою флотації кожний раз за допомогою 50мл буфера для гомогенізації (25мМ Tris/HCl, pH7,4; 0,25М сахарози, 1мМ EDTA, 1мМ DTT, 10мкг/мл лейпептину, 10мкг/мл антипаїну, 20мкг/мл пепстатину) і на закінчення поглинають 10мл буферу для гомогенізації. Жирові клітини гомогенізують в гомогенізаторі тефлон-в-склі (Braun-Melsungen) в 10 заходів при 1500об./хв. і при 15°C. Гомогенізатор центрифугують (пробірки Sorvall SM24, 5000об./хв., 10хв., 4°C). Проміжний шар між розташованим вище жировим шаром і гранулами відбирають і повторюють центрифугування. Проміжний шар, отриманий внаслідок цього, знову центрифугують (пробірки Sorvall SM24, 2000об./хв., 45хв., 4°C). Проміжний шар відбирають і змішують з 1г гепарин-сефарози (Pharmacia-Biotech, CL-6B, 5 разів промивають 25мМ Tris/HCl, pH7,4; 150мМ NaCl). Після інкубації протягом 60хв. при 4°C (при струшуванні з інтервалом 15хв.) пробу центрифугують (пробірки Sorvall SM24, 3000об./хв., 10хв., 4°C). Надосадову рідину за допомогою додання крижаної оцтової кислоти доводять до pH5,2 і інкубують 30хв. при 4°C. Осад збирають за допомогою центрифугування (Sorvall SS34, 12000об./хв., 10хв., 4°C) і суспендують в 2,5мл 20мМ Tris/HCl, pH7,0, 1мМ EDTA, 65мМ NaCl, 13% сахарози, 1мМ DTT, 10мкг/мл лейпептину/пепстатину/антипаїну. Після витримання протягом ночі при 4°C суспензію піддають діалізу по відношенню до 25мМ Tris/HCl, pH7,4; 50% гліцерину, 1мМ DTT, 10мкг/мл лейпептину, пепстатину, антипаїну і потім наносять на колонку з гідроксіпатиту (0,1г на 1мл суспензії, урівноваженій 10мМ фосфату калію, pH7,0; 30% гліцерину, 1мМ DTT). Колонку промивають чотирма об'ємами врівноважуючого буфера при швидкості потоку від 20 до 30мл/година. HSL елюють одним об'ємом врівноважуючого буфера, що містить 0,5М фосфату калію, потім піддають діалізу (див. вище) і 5-10

разів концентрують за допомогою ультрафільтрації (фільтр Amicon Diaflo PM 10) при 4°C. Частково очищену HSL можна зберігати 4-6 тижнів при -70°C.

Аналіз

Для отримання субстрату змішують 25-50μCi [2H]триолеїлгліцерину (в толуолі), 6,8мкМол немаркованого триолеїлгліцерину і 0,6мг фосфоліпиду (фосфатидилхолін/фосфатидилінозитол 3:1об./об.), висушують за допомогою N₂ і потім поглинають в 2мл 0,1М KPi (pH7,0) за допомогою обробки ультразвуком (Branson 250, мікропіки, позиціонування 1-2, 2×1хв., з інтервалом 1хв.). Після додавання 1мл KPi і повторної обробки ультразвуком (4×30сек. на льоду з 30-сек. інтервалами) додають 1мл 20%-ного BSA (в KPi) (кінцева концентрація триолеїлгліцерину 1,7мМ). Для реакції додають піпеткою 100мкл розчину субстрату до 100мкл розчину HSL (HSL препаративна як описано вище, розбавлена в 20мМ KPi, pH7,0, 1мМ EDTA, 1мМ DTT, 0,02% BSA, 20мкг/мл пепстатину, 10мкг/мл лейпептину) і інкубують протягом 30хв. при 37°C. Після додавання 3,25мл суміші метанол/хлороформ/гептан (10:9:7) і 1,05мл 0,1М K₂CO₃, 0,1М борної кислоти (pH10,5) добре перемішують і на закінчення центрифугують (800хg, 20хв.). Після розділення фаз відбирають один еквівалент верхньої фази (1мл) і визначають радіоактивність за допомогою вимірювання сцинтиляції рідини.

Обробка результатів

Речовини випробовують звичайним чином в чотирьох незалежних пробах. Інгібування ферментативної активності HSL за допомогою речовин, що тестуються, визначають шляхом порівняння з не інгібованою контрольною реакцією. Розрахунок значення IC₅₀ проводять по кривій інгібуння з, принаймні, 10 концентраціями речовин, що тестуються. Для аналізу даних використовують пакет програмного забезпечення GRAPHIT, Elsevier-BIOSOFT.

У цьому тесті сполуки прикладів 1-55 виявляють інгібування в діапазоні IC₅₀ 0,04-5мкМ.

Наступні приклади більш детально описують винахід, не обмежуючи його.

Приклади

Наступні приклади отримували приведеними далі способами.

Спосіб А

До розчину 2ммоль 1Н-бензотриазолу в піридині (5мл) і дихлорметані (10мл) додають розчин відповідного карбамоїлхлориду (1ммоль) в дихлорметані (10мл). Реакційну суміш 16 годин перемішують при кімнатній температурі, потім додають EtOAc (етилацетат) (15мл), фільтрують через кизельгель і концентрують фільтрат. Продукт очищують за допомогою препаративної ВЕРХ і сушать виморожуванням.

Спосіб В

а) Отримання розчину хлорангідриду бензотриазол-1-карбонової кислоти

До розчину фосгену (20% в толуолі; 90мл; 182ммоль) прикапують при охолодженні льодом розчин бензотриазолу (6г, 50,4ммоль) в ТГФ (100мл). Баню з льодом видаляють, і розчин ще 2

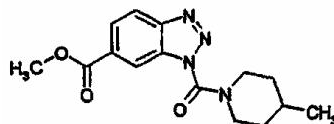
години перемішують при кімнатній температурі. Розчинник відганяють, і осад поглинають ТГФ до загального об'єму 25мл.

б) Перетворення хлорангідриду бензотриазол-1-карбонової кислоти у відповідні аміді і аніліди бензотриазол-1-карбонової кислоти

Кожний раз, 10 амінів або анілінів (2ммоль) вносять в ТГФ (1мл) і змішують з піридином (0,2мл). Вихідну суміш з розчином хлорангідриду бензотриазол-1-карбонової кислоти (1мл, ~2ммоль) інкубують і 16 годин перемішують при кімнатній температурі. Потім вихідну суміш розбавляють етилацетатом (5мл), фільтрують через кизельгель, і фільтрат концентрують під вакуумом до сухого стану. Сирий продукт очищують за допомогою флеш-хроматографії.

Приклад 1

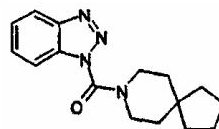
Метилловий ефір 3-(4-метил-піперидин-1-карбоніл)-3Н-бензотриазол-5-карбонової кислоти



M+N+: 303,14

Приклад 2

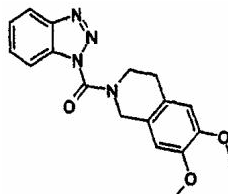
(8-аза-спіро[4.5]дек-8-іл)-бензотриазол-1-іл-метанон



M+N+: 285,16

Приклад 3

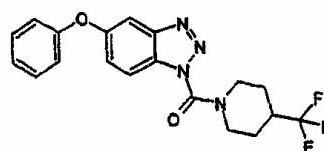
Бензотриазол-1-іл-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл)-метанон



M+N+: 339,13

Приклад 4

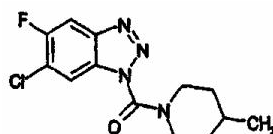
(5-фенокси-бензотриазол-1-іл)-(4-трифторметил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 391,13

Приклад 5

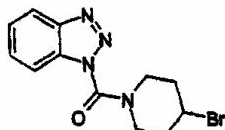
(6-хлор-5-фтор-бензотриазол-1-іл)-(4-метил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 297,74

Приклад 6

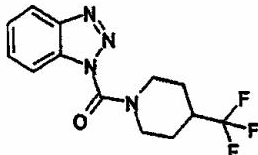
Бензотриазол-1-іл-(4-бром-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 310,3

Приклад 7

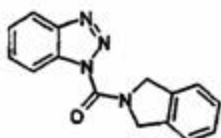
Бензотриазол-1-іл-(4-трифторметил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 299,18

Приклад 8

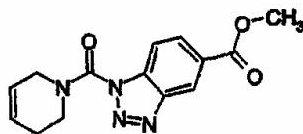
Бензотриазол-1-іл-(1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-метанон



M+N+: 265,0

Приклад 9

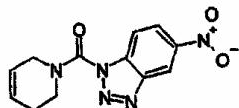
Метилловий ефір 1-(3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбоніл)-1H-бензотриазол-5-карбонової кислоти



M+N+: 287,04

Приклад 10

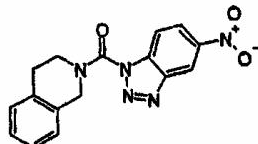
(3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл)-(5-нітро-бензотриазол-1-іл)-метанон



M+Na: 296,21

Приклад 11

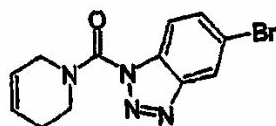
(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-(5-нітро-бензотриазол-1-іл)-метанон



M+N+: 324,10

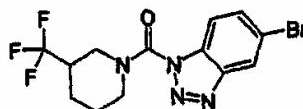
Приклад 12

(5-бром-бензотриазол-1-іл)-(3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл)-метанон



M+N+: 306,98

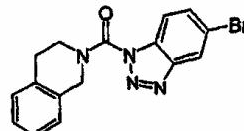
Приклад 13
(5-бром-бензотриазол-1-іл)-(3-трифторметил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 377,30

Приклад 14

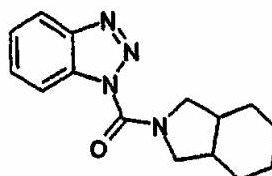
(5-бром-бензотриазол-1-іл)-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-метанон



M+N+: 357,04

Приклад 15

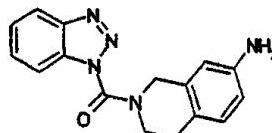
Бензотриазол-1-іл-(октагідро-ізоіндол-2-іл)-метанон



M+N+: 271,15

Приклад 16

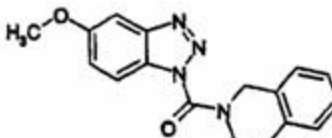
(7-аміно-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-бензотриазол-1-іл-метанон



M+N+: 294,0

Приклад 17

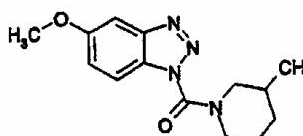
(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-(5-метокси-бензотриазол-1-іл)-метанон



M+N+: 309,04

Приклад 18

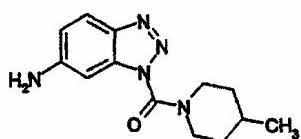
(5-метокси-бензотриазол-1-іл)-(3-метил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 275,5

Приклад 19

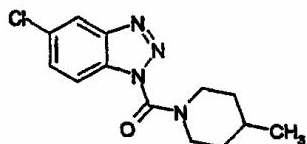
(6-аміно-бензотриазол-1-іл)-(4-метил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 260,1

Приклад 20

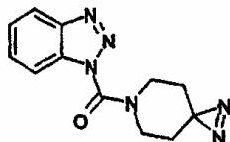
(5-хлор-бензотриазол-1-іл)-(4-метил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 279,6

Приклад 21

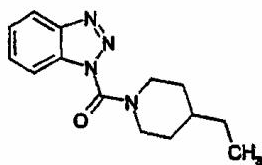
Бензотриазол-1-іл-(1,2,6-триаза-спіро[2.5]окт-1-ен-6-іл)-метанон



M+Na+: 279,19

Приклад 22

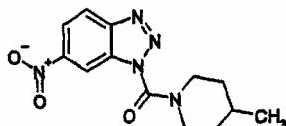
Бензотриазол-1-іл-(4-етил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 259,04

Приклад 23

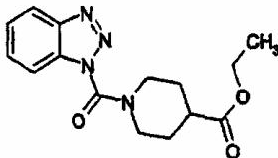
(4-метил-піперидин-1-іл)-(6-нітро-бензотриазол-1-іл)-метанон



M+N+: 290,4

Приклад 24

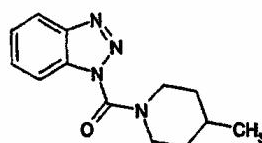
Етиловий ефір 1-(бензотриазол-1-карбоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти



M+N+: 303,13

Приклад 25

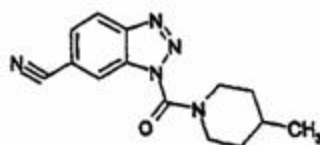
Бензотриазол-1-іл-(4-метил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 245,0

Приклад 26

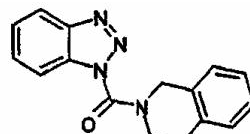
3-(4-метил-піперидин-1-карбоніл)-3Н-бензотриазол-5-карбонітрил



M+N+: 270,12

Приклад 27

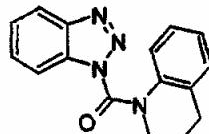
Бензотриазол-1-іл-(3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-1-іл)-метанон



M+N+: 279,11

Приклад 28

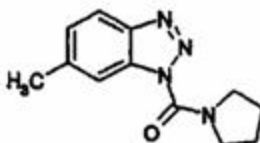
Бензотриазол-1-іл-(3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл)-метанон



M+N+: 279,2

Приклад 29

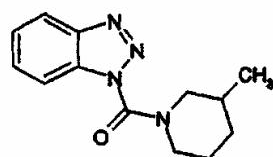
(6-метил-бензотриазол-1-іл)-піролідин-1-іл-метанон



M+N+: 231,11

Приклад 30

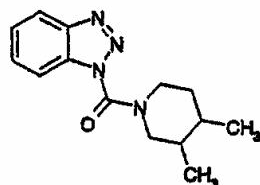
Бензотриазол-1-іл-(3-метил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 245,13

Приклад 31

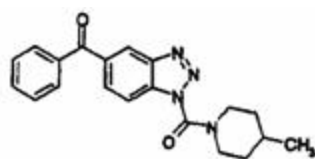
Бензотриазол-1-іл-(3,4-диметил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 259,14

Приклад 32

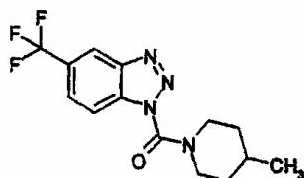
[1-(4-метил-піперидин-1-карбоніл)-1Н-бензотриазол-5-іл]-феніл-метанон



M+N+: 349,15

Приклад 33

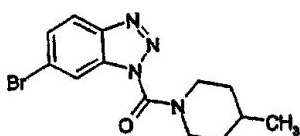
(4-метил-піперидин-1-іл)-(5-трифторметил-бензотриазол-1-іл)-метанон



M+N+: 313,5

Приклад 34

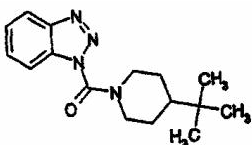
(6-бром-бензотриазол-1-іл)-(4-метил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 324,0

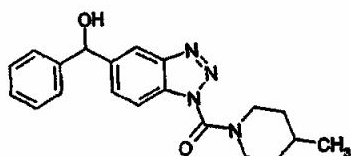
Приклад 35

Бензотриазол-1-іл-(4-трет-бутил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 287,17 Приклад 36

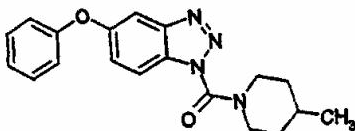
[5-(гідрокси-феніл-метил)-беоотриазол-1-іл]-(4-метил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 350,17

Приклад 37

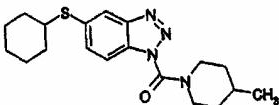
(4-метил-піперидин-1-іл)-(5-фенокси-бензотриазол-1-іл)-метанон



M+N+: 337,3

Приклад 38

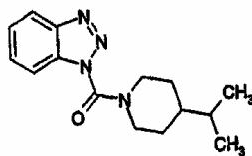
(3-циклогексилсульфаніл-бензотриазол-1-іл)-(4-метил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 359,17

Приклад 39

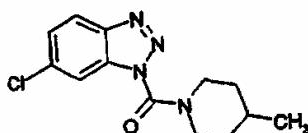
Бензотриазол-1-іл-(4-ізопропіл-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 273,3

Приклад 40

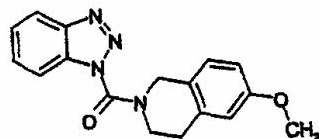
(6-хлор-бензотриазол-1-іл)-(4-метил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 279,5

Приклад 41

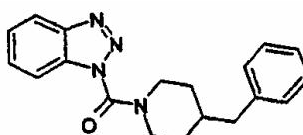
Бензотриазол-1-іл-(6-метокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-метанон



M+N+: 309,3

Приклад 42

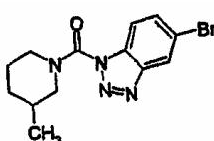
Бензотриазол-1-іл-(4-бензил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 321,3

Приклад 43

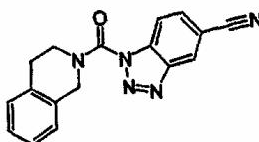
(5-бром-бензотриазол-1-іл)-(3-метил-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 325,31

Приклад 44

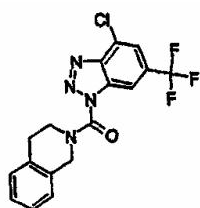
1-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбоніл)-1H-бензотриазол-5-карбонітрил



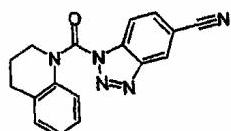
M+N+: 270,12

Приклад 45

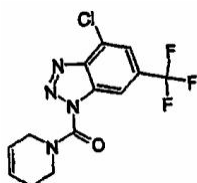
(4-хлор-6-трифторметил-бензотриазол-1-іл)-(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-метанон



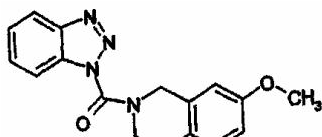
M+N+: 381,06
Приклад 46
1-(3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбоніл)-1H-бензотриазол-5-карбонітрил



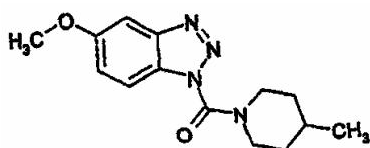
M+N+: 304,11
Приклад 47
(4-хлор-6-трифторметил-бензотриазол-1-іл)-
(3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл)-метанон



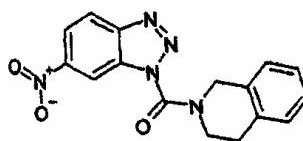
M+N+: 331,04
Приклад 48
Бензотриазол-1-іл-(7-метокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-метанон



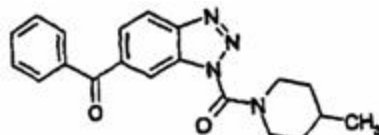
M+N+: 309,1
Приклад 49
(5-метокси-бензотриазол-1-іл)-(4-метил-піперидин-1-іл)-метанон



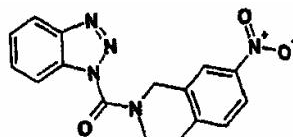
M+N+: 275,3
Приклад 50
(3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-(6-нітро-бензотриазол-1-іл)-метанон



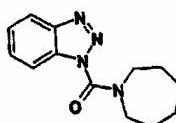
M+N: 324,3
Приклад 51
(6-бензоїл-бензотриазол-1-іл)-(4-метил-піперидин-1-іл)-метанон



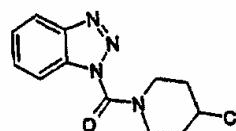
M+N+: 349,15
Приклад 52
Бензотриазол-1-іл-(7-нітро-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)-метанон



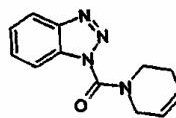
M+N+: 324,1
Приклад 53
Азепан-1-іл-бензотриазол-1-іл-метанон



M+N+: 245,3
Приклад 54
Бензотриазол-1-іл-(4-хлор-піперидин-1-іл)-метанон



M+N+: 265,7
Приклад 55
Бензотриазол-1-іл-(3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл)-метанон



M+N+: 229,2.