

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SIC

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

21. EXPEDIENTE No.

04-16637

54. TITULO: "DERIVADOS DE DIARILCICLOALQUILO, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN COMO AGENTES ACTIVADORES DEL PPAR".

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 31/421

71. SOLICITANTE: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

DOMICILIO: FRANKFURT, ALEMANIA

74. APODERADO: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.: 25 DE FEBRERO DE 2004

GP

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



14 016637 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 04016637 00000000

Folios: 145

Fecha (AMB): 2004-02-25 15:41:50

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NAL 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: **Brünigstrasse 50, 65929 Frankfurt, Alemania**

Nacionalidad o Domicilio: **Frankfurt, Alemania**

Lugar de Constitución: **Alemania**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección: **Cra. 11A No. 94-76-Of. 308**

Teléfono: **6161948**

Fax: **6163976**

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☒

Cual _____

Número **2.878.023** TP **5903**

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **GLOMBIK, Heiner**

Dirección: **Am Lotzenwald 42**

Nacionalidad o Domicilio **65719 Hofheim, Alemania**

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP02/09221**

Fecha **Agosto 17 de 2002**

Publicación Internacional No. **WO 03/020269 A1**

Fecha **Marzo 13 de 2003**

⑥ Título (54) **"DERIVADOS DE DIARILCICLOALQUILO, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION Y SU UTILIZACION COMO AGENTES ACTIVADORES DEL PPAR".**

⑦ Clasificación Internacional (51) **A61K 31/421**

⑧ Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

Alemania

(32) Fecha

Agosto 31, 2001

Mayo 24, 2002

(31) Número de Solicitud

10142734.4

10223273.3

⑨ Comprobante de pago No. **14.096**

Fecha **Febrero 24, 2004**

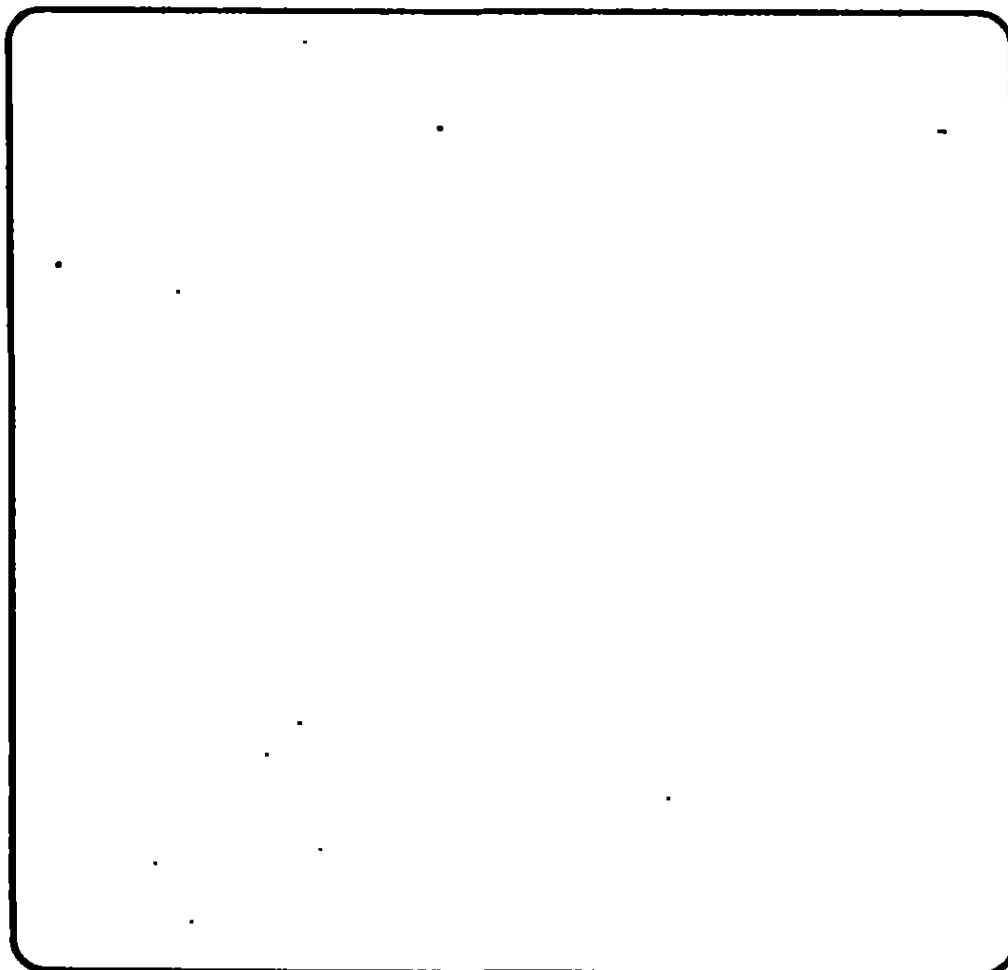
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C.2.878.023 B/té. T.P. 5903

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

2

**Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
Su correspondiente dirección, código postal y domicilio:**

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
FALK, Eugen	Völklingerweg 15,	60529 Frankfurt, Alemania
FRICK, Wendelin	Schornmühlstrasse 3,	65510 Hünstetten-Beuerbach, Alemania
KEIL, Stefanie	Am Kreishaus 12,	65719 Hofheim, Alemania
SCHAFER, Hans-Ludwing	Steingasse 7,	65239 Hochlheim, Alemania
SCHWINK, Lothar	Am Hintertor 2,	35260 stadthallendorf, Alemania
WENDLER, Wolfgang	Ringstrasse 25,	D-81375 München, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Solicitud internacional Forma PCT/RO/101.

Notificación relativa a la presentación o transmisión del documento de prioridad (Forma PCT/IB/304.

Ejemplos Adicionales

SUPERINTENDENCIA Y OFICINA
 Indicación: 00000000 00000000 Folios: 140
 Fecha (MM): 2004-02-25 15:41:50
 Trámite: 011 MC-MIEN 379 PAGA NULA 411 Presente
 Dependencias: 2030 DIVISION DE NEGOS OCAJON.

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 14,096
 FECHA : FEBRERO 24 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

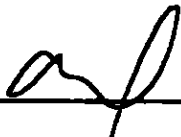
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11724198	24/02/2004	3,108,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref.: 55495

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G. HOLLMANN RESTREPO

ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

Company's
Domicile

domiciled in
D-65926 Frankfurt am Main
Germany

heretby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

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

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

Signed in Frankfurt am Main

On this 11th day of February 2000

Yo(nosotros)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(nombres) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para comparecer de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y marcas, así como sus traslados, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicio, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

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

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

Signed in Frankfurt am Main

de Febrero

de 2000

(Dr. Markus Jacobi)
- Prokurist -

Signature(s)
Firma(s)

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies; that the preceding signature(s) reading

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power;
and that said company exists and is organized in

D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany
in accordance with the laws of

Fed. Rep. of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascripto Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

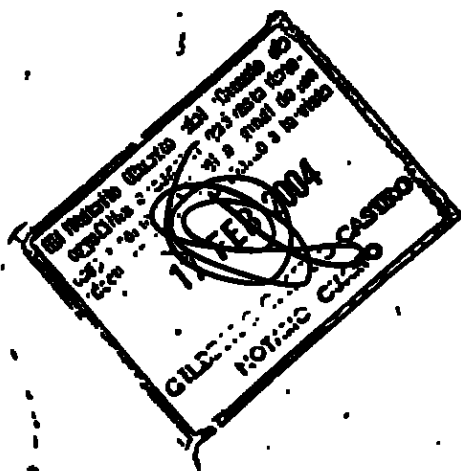
conforme a las leyes de

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

Firmado en

El de

de 19



No. 10 of the Urkundenrolle 2000

It is officially certified
hereby that

Die umstehenden heute vor
mir anerkannten Unterschriften
der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me -
have signed this document.

- persönlich bekannt -
werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is
confirmed, that the person
mentioned sub 1. according
to the Commercial Register
which has been inspected
by the Notary Public today
as Prokurist is entitled
to join with an other
authorized person sign for
and represent in legally
binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt,
daß die zu 1. genannte
Person laut Eintragung im
Handelsregister, das vom
Notar heute eingesehen
wurde, als Prokurist mit
einem anderen Zeichnungsbe-
rechtigten zeichnungs- und
vertretungsberechtigt ist
für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned
sub 2. is authorized accord-
ing to the Authorization
of June 2, 1997 to act as
proxy and to represent
said company in legally
binding manner together
with an other authorized
person of this company.

und der zu 2. Genannte
aufgrund der vorliegenden
Handlungsvollmacht vom
2. Juni 1997 handlungsbevollmäch-
tigt und zugleich mit einem
anderen Zeichnungsberechtig-
ten der Firma zur Ver-
tretung dieser Firma berech-
tigt ist.

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000


Notary Public
Notar



Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 10.000,--

Gebühr §§ 141, 32, 45 KostO

Gebühr § 150 I KostO

16% Mehrwertsteuer

DM 20,--

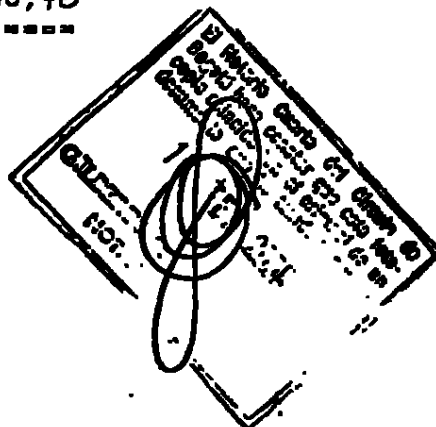
DM 20,--

DM 6,40

DM 46,40

=====


Notar



Die Echtheit vorstehende, Unterschrift des
Notars Dr. Hans Christoph Beil
und die Echtheit des beige gefärbten Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bemerkt, daß der Vor-
genannte zur Vollziehung der Amtshandlung
befähigt war.

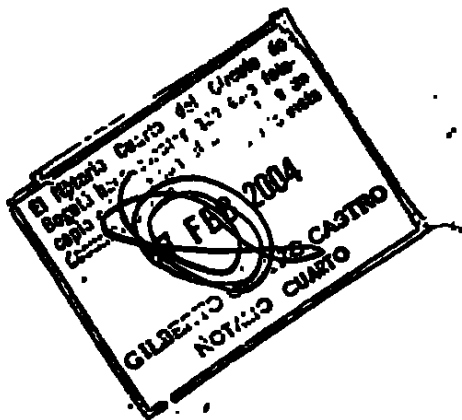
Frankfurt am Main, den 17. 1. 2004

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Försterberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5983050 * Fax: 49-69-5982080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

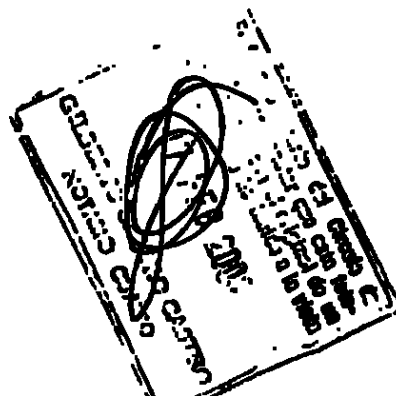
Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



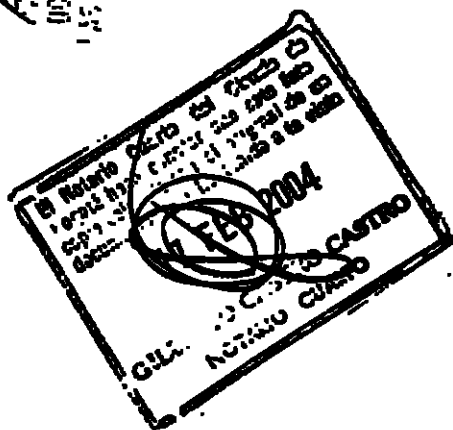
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Arce
17351
Pedro
FIRMA AFABRECE
DOCUMENTO RESOLUTIVO
LAS FIRMAS INDICADAS

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 A 10 20

ACTE DE LEGALIZACIONES



8

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

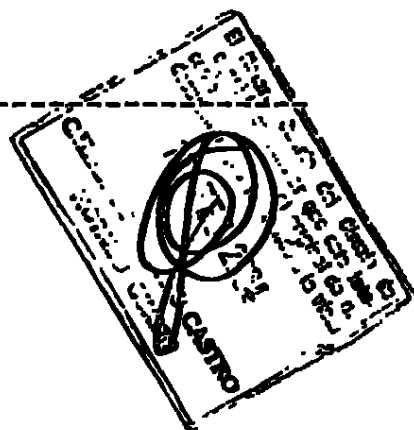
y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

----- (continúa en la 2ª página) -----



Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos DM 20,--

Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos DM 20,--

16% Impuesto sobre el Valor Agregado DM 6,40

Total DM 46,40

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)

El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.



Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Des. 0199 Wittenberg

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 23 10:04:19

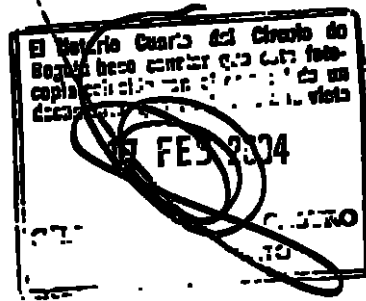
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

100017

100017

LA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESDE 1994
LAS FECHAS INDICADAS



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. März 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/020269 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/421,
C07D 263/32, 413/12, A61K 31/422, A61P 3/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/09221

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. August 2002 (17.08.2002)

(25) Erreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10142734.4 31. August 2001 (31.08.2001) DE
10223273.3 24. Mai 2002 (24.05.2002) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningsstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: GLOMBIK, Heiner; Am Loitzswald 42,
65719 Hofheim (DE). FALK, Eugen; Völklinger-
weg 15, 60529 Frankfurt (DE). FRICK, Wendelin;

Schornmühlstraße 3, 65510 Hünstetten-Beverbach (DE).
KEIL, Stefanie; Am Kreishaus 12, 65719 Hofheim
(DE). SCHÄFER, Hans-Ludwig; Steingasse 7, 65239
Hochheim (DE). SCHWINK, Lothar; Am Hintertor
2, 35260 Stadtlendorf (DE). WENDLER, Wolfgang;
Ringstrasse 25, D-81375 München (DE).

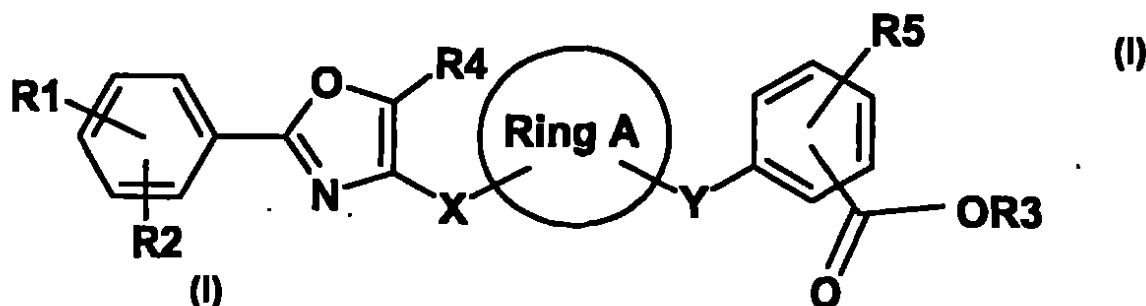
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DIARYL CYCLOALKYL DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND THE USE THEREOF
AS PPAR ACTIVATORS

(54) Bezeichnung: DIARYLCYCLOALKYLDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWEN-
DUNG ALS PPAR-AKTIVATOREN



(57) Abstract: The invention relates to diaryl cycloalkyl derivatives and their physiologically compatible salts and physiologically functional derivatives. The invention also relates to compounds of formula (I), in which the groups are defined as per the description, to their physiologically compatible salts and to a method for producing the same. The compounds have lipid and/or triglyceride reducing properties and are suitable e.g. for treating lipid metabolic disorders, type II diabetes and syndrome X.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Diarylcycloalkylderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen haben Lipid-und/oder Triglycerid-senkende Eigenschaften und eignen sich z.B. zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, von Typ II Diabetes und von Syndrom X.

WO 03/020269 A1



Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

DIARYLCYCLOALKYLDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS PPAR-AKTIVATOREN

Diarylcycloalkylderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

5.

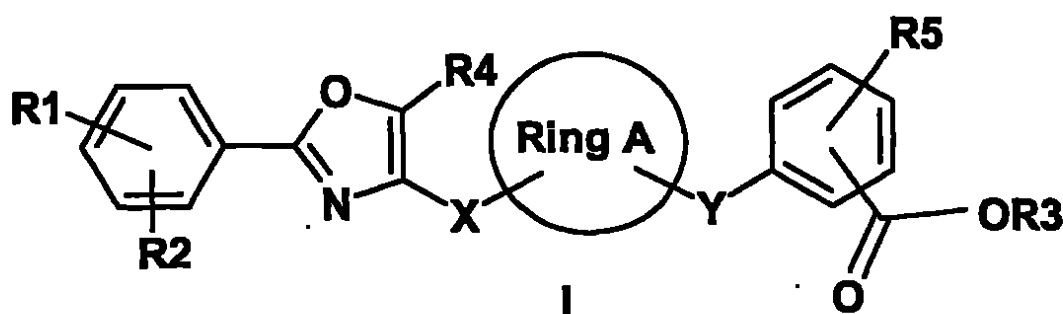
Die Erfindung betrifft Diarylcycloalkylderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen zur Behandlung von Hyperlipidämie
10 und Diabetes im Stand der Technik beschrieben (PCT/US/00/11490).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Triglycerid- senkende Wirkung entfalten mit günstiger Beeinflussung des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels, besonders bei den
15 Krankheitsbildern der Dyslipidämien, des Diabetes Typ II und des metabolischen Syndroms / Syndrom X. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, Verbindungen mit verbesserter Wirkung gegenüber den Verbindungen aus PCT/US14490 zur Verfügung zu stellen. Dies soll insbesondere durch eine Aktivierung des PPAR α -Rezeptor erreicht werden.

20

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I



worin bedeuten

- Ring A** (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- 5 R1, R2, R4, R5** unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl;
- R3** H, (C₁-C₈)-Alkyl;
- 10 X** (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- Y** (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- 15** sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
- Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten
- 20**
- Ring A** (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- 25 R1, R2, R4** unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl;
- R5** (C₁-C₈)-Alkyl;
- 30 R3** H, (C₁-C₈)-Alkyl;

- X (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;
- Y (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- 5

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

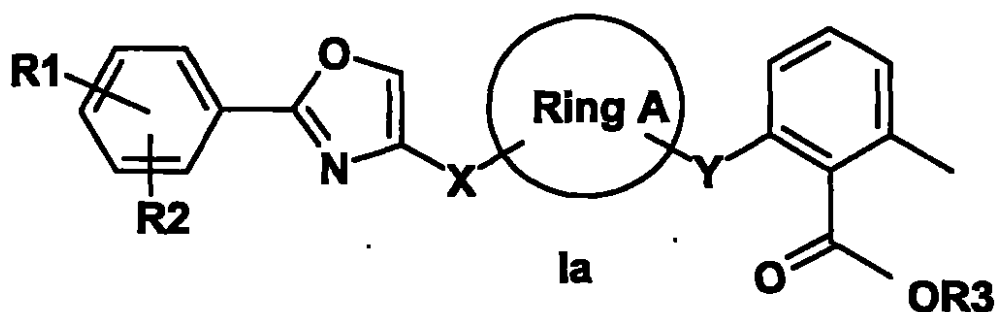
10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

- Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl;
- R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl;
- 15
- R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl;
- X (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;
- 20
- Y (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

25 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, mit der Struktur Ia

4



worin bedeuten

5

Ring A Cyclohexyl;

R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₈)-Alkyl,
O-(C₁-C₈)-Alkyl;

10

R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl;

X (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere
Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

15

Y (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere
Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

20

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

25

Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4 und R5 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

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

20

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

25 Metaboliten hiervon zu bilden.

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

30 wirksam sein oder nicht.

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

5

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

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

einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen 5 gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, 10 wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente 15 Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in 20 separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, 25 nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger 30 hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren

zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer
5 geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

- Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale)
- 10 Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.
- 15 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen
20 kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.
- 25 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

30

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor.

Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

5

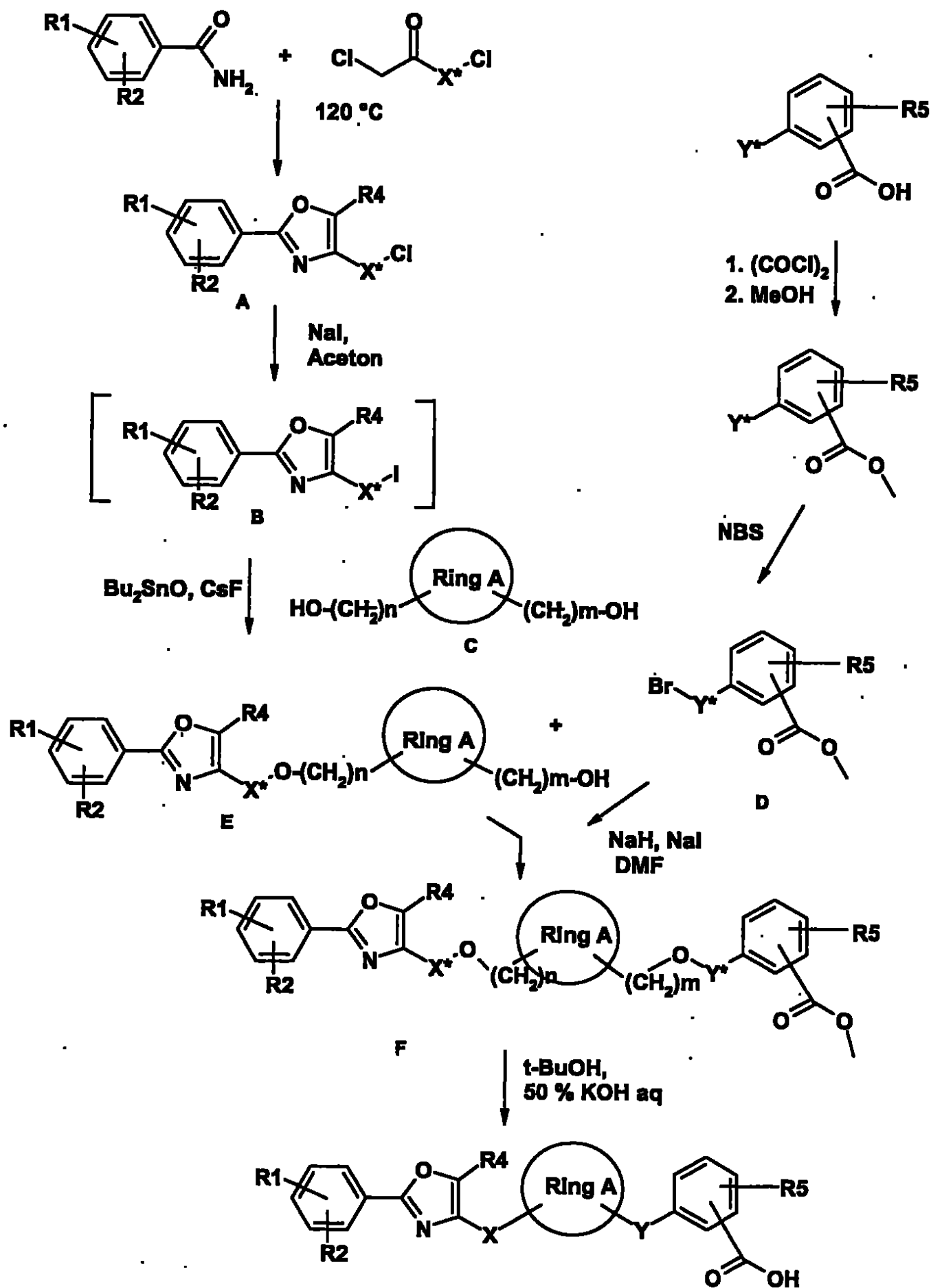
Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer

10 gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

15

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der Formel I so gewinnt, daß gemäß dem folgenden Reaktionsschema vorgegangen wird:

20



Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel A, worin R1, R2, R4 und X die oben beschriebenen Bedeutungen haben mit NaI in Aceton unter 12 bis 24 stündigem Erhitzen zum Rückfluss zu einer Verbindung der allgemeinen Formel B umgesetzt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel B wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel C, worin n und m jeweils 0-5 bedeuten können, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel E umgesetzt, worin R1, R2, R4 m, n und X die oben beschriebenen Bedeutungen haben. Dabei wird a) C in einem Inerten Lösemittel wie Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran mit Natrium-Hydrid bei Raumtemperatur deprotoniert und anschließend mit dem Halogenid bei ca. 70° C umgesetzt oder b) die Komponente C zunächst mit Dibutylzinnoxid in Toluol mehrere Stunden am Wasserabscheider erhitzt und dann unter Zusatz von Dimethylformamid, Calciumfluorid und Iodid B durch mehrstündiges Rühren bei Raumtemp. zu E umgesetzt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel E wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel D, worin Y die oben beschriebene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel F umgesetzt, worin R1, R2, R4, R5 X und Y die oben beschriebenen Bedeutungen haben. Zur Knüpfung einer Etherbindung wird E beispielsweise in einer Mischung aus Dimethylformamid und Tetrahydrofuran mit einer starken Base wie Na-Hydrid bei Raumtemp. deprotoniert und dann mit einer Komponente D vorzugsweise unter Zusatz von Na-Iodid alkylert.

Die Verbindung der allgemeinen Formel F wird zu Verbindungen der Formel I umgesetzt, indem man die Esterfunktion beispielsweise durch Erhitzen mit Kaliumhydroxid in einem Alkohol (Ethanol, tert.Butanol) einer Verseifung unterwirft und die Carbonsäuregruppe der Formel I durch Ansäuern freisetzt. Diese Carbonsäuregruppe kann nach üblichen Methoden zur Gruppe der Formel $-(C=O)-OR_3$, worin R3 die oben beschriebene Bedeutung hat, derivatisiert werden. Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckerstoffwechsel

positiv, sie senken insbesondere den Triglyceridspiegel und sind zur Prävention und Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose geeignet.

Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren 5 pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise eine günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen haben und die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

10 Als weitere pharmakologisch wirksame Substanzen sind insbesondere geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der

15 Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopela, Rockville 2001, offenbart.

20 Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

25 Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind,

30 Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen,

die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
5 Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tlqueside,
10 Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Ploglitazon, JTT-
501, GI 262570, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
20 Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757,
30 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin,

- 10 Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

15

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in

- 20 Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494,

- 30 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylhamstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

15

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Ploglitazon, Rosiglitazon oder

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

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

- 25 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kallumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit

- 30 einem Sulphonylhamstoff und Metformin, einem Sulphonylhamstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylhamstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice"

- 5 Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) ; Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-hamstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)),
- 15 CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid
- 20 Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-
- 25 Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future
- 30 (2001), 26(9), 873-881),

DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

10

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

- 15 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®]

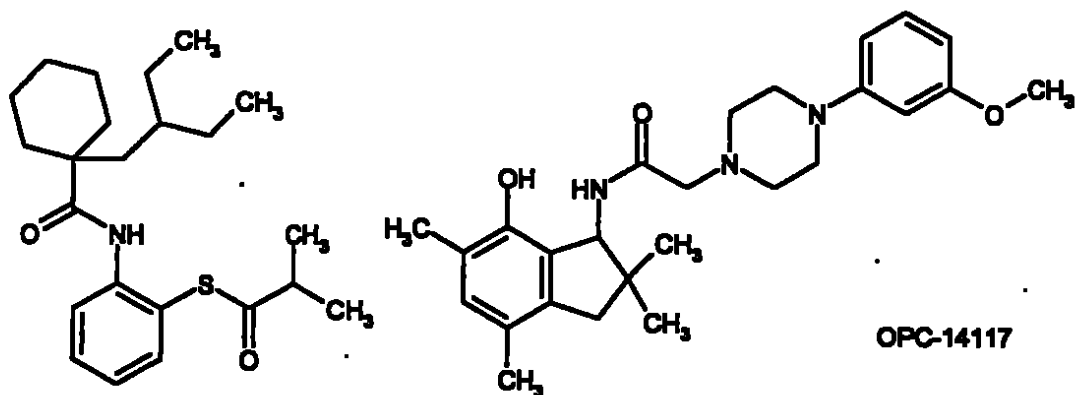
- 20 (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht.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

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen

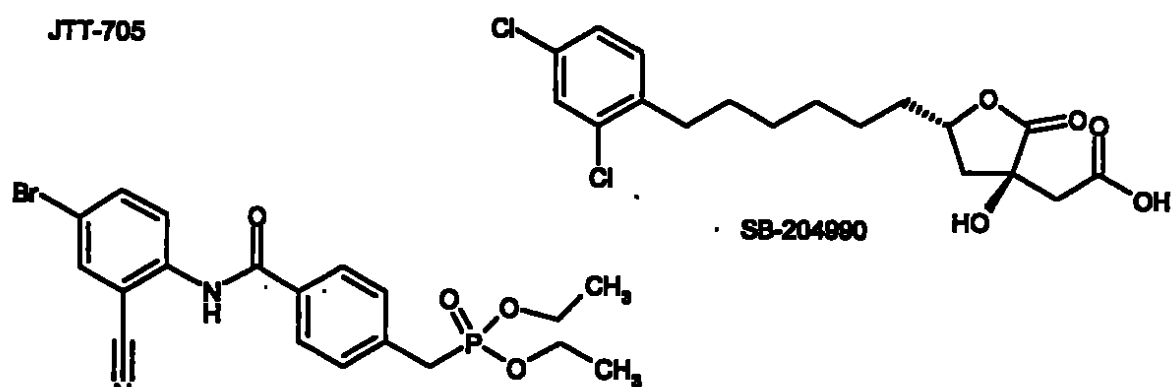
Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und

- 30 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

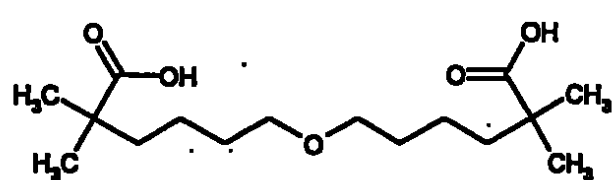
18



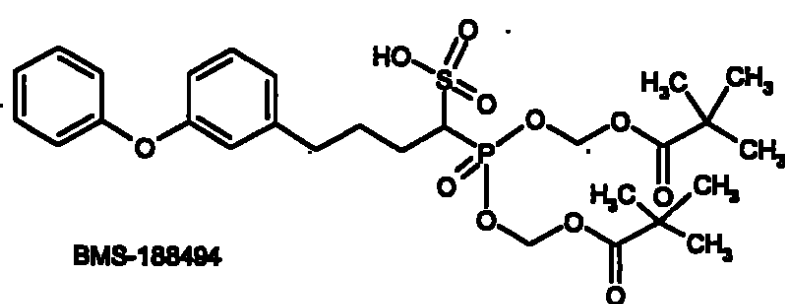
JTT-705



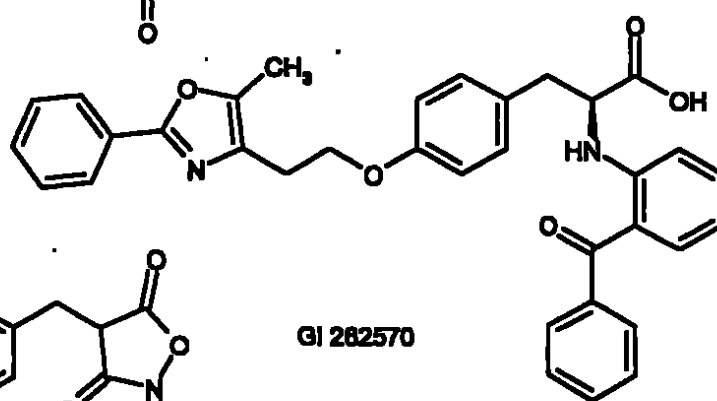
NO-1888



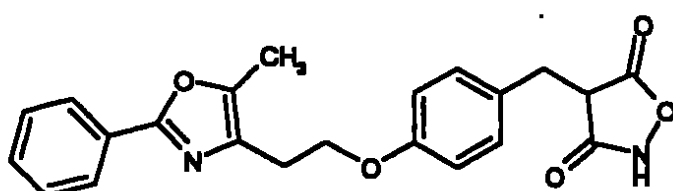
CH-1027



BMS-188494



GI 282570



JTT-501

Diese Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmazeutischen Zusammensetzungen als PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder. Die erfindungsgemäßen PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder eignen sich als Agonisten oder Antagonisten des PPAR-Rezeptors.

Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) können in die drei Subtypen PPAR α , PPAR δ und PPAR γ unterteilt werden. Diese werden von verschiedenen Genen codiert (Motojima, Cell Structure and Function, 18:267-277, 1993). Darüber hinaus gibt es zwei Isotope von PPAR γ , PPAR γ_1 und γ_2 . Diese beiden Proteine unterscheiden sich in 30 NH₂-terminalen Aminosäuren und sind das Ergebnis eines alternativen Einsatzes von Promotoren und einer differenziellen mRNA-Spleißung (Vidal-Puig, Jiminez, Linan, Lowell, Hamann, Hu, Spiegelman, Flier, Moller, J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996).

Bei PPAR-modulierten biologischen Prozessen handelt es sich um solche Prozesse, die von Rezeptoren oder Kombinationen von Rezeptoren moduliert werden, die auf die in diesem Patent beschriebenen PPAR-Rezeptor-Liganden ansprechen. Diese Prozesse umfassen beispielsweise den Plasmalipidtransport und den Fettsäurekatabolismus, die Regulierung von Insulinempfindlichkeit und Blutzuckerspiegeln, die beteiligt sind an Hypoglykämie/Hyperinsulinismus (die z.B. bedingt sind durch Funktionsstörungen der Pankreas-Betazellen, insulinsezernierende Tumoren und/oder Autoimmunhypoglykämie infolge von Autoantikörpern gegen Insulin, den Insulinrezeptor, oder Autoantikörper, die eine stimulierende Wirkung auf Pankreas-Betazellen haben), Makrophagen-Differenzierung, die zur Bildung atherosklerotischer Plaques, zu entzündlichen Reaktionen, Karzinogenese, Hyperplasie oder Adipozyten-Differenzierung führt.

Adipositas ist eine übermäßige Ansammlung von Fettgewebe. Jüngste Arbeiten auf diesem Gebiet haben aufgezeigt, dass PPAR γ eine zentrale Rolle bei der Genexpression und Differenzierung von Adipozyten spielt. Übermäßiges Fettgewebe ist assoziiert mit der Entwicklung schwerer Erkrankungen wie beispielsweise nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM), Hypertonie, Erkrankungen der Koronararterien, Hyperlipidämie, Adipositas und bestimmte maligne Krankheitsbilder.

Die Adipozyten können sich durch die Bildung von Tumornekrosefaktor α (TNF α) und anderen Molekülen auch auf die Glukosehomeostase auswirken.

Nicht-Insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM) oder Typ-II-Diabetes ist die häufigere Form von Diabetes. An dieser Form der Krankheit leiden etwa 90-95% der

5 Hyperglykämie-Patienten. Bei NIDDM liegen anscheinend eine Reduzierung der Masse der Pankreas-Betazellen, mehrere verschiedene Störungen der

Insulinsekretion oder eine reduzierte Insulinempfindlichkeit des Gewebes vor. Die

Symptome dieser Form von Diabetes umfassen Müdigkeit, häufiges Wasserlassen, Durst, verschwommenes Sehen, häufige Infektionen und langsames Heilen von

10 Wunden, diabetische Nervenschädigungen und Nierenerkrankungen.

Resistenz gegen die metabolischen Wirkungen von Insulin ist eines der

Hauptmerkmale von nicht-Insulinpflichtigem Diabetes (NIDDM). Insulinresistenz ist

gekennzeichnet durch eine beeinträchtigte Aufnahme und Umsetzung von Glukose in insulinempfindlichen Zielorganen wie beispielsweise Adipozyten und Skelettmuskeln,

15 sowie durch eine beeinträchtigte Hemmung der hepatischen Glukoneogenese. Der

funktionelle Insulinmangel und die fehlende Unterdrückung der hepatischen

Glukoneogenese durch Insulin führt zu Hyperglykämie im nüchternen Zustand. Die

Pankreas-Betazellen kompensieren die Insulinresistenz, indem sie verstärkt Insulin sezernieren. Doch die Betazellen können diese hohe Insulinbildung nicht

20 aufrechterhalten, so dass die Glukose-Induzierte Insulinsekretion zurückgeht und es zu

einer Verschlechterung der Glukosehomeostase und schließlich zur Entwicklung eines manifesten Diabetes kommt.

Hyperinsulinämie steht ebenfalls in Zusammenhang mit Insulinresistenz,

Hypertriglyceridämie und erhöhten Plasmakonzentrationen von Lipoproteinen niedriger

25 Dichte. Der Zusammenhang von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie mit diesen

Stoffwechselstörungen wurde „Syndrom X“ genannt und wird stark mit einem erhöhten Risiko von Hypertonie und Erkrankungen der Koronararterien assoziiert.

Metformin ist dem Fachmann zur Behandlung von Diabetes beim Menschen bekannt (US-Patent Nr. 3,174,901). Metformin bewirkt primär eine reduzierte Glukosebildung in

30 der Leber. Troglitazon® wirkt bekanntlich primär auf die Verbesserung der Fähigkeit

der Skelettmuskeln, auf Insulin zu reagieren und Glukose aufzunehmen. Es ist

bekannt, dass eine Kombinationstherapie von Metformin und Troglitazon zur

Behandlung von Störungen eingesetzt werden kann, die mit Diabetes einhergehen (DDT 3:79-88, 1998).

Es wurde beobachtet, dass PPAR γ -Aktivatoren, insbesondere Troglitazon®, bei Liposarkomen (Fett-Tumoren) Krebsgewebe in normale Zellen umwandeln (PNAS 96:3951-3956, 1999). Ferner wurde vermutet, dass PPAR γ -Aktivatoren zur Behandlung von Brust- und Darmkrebs nützlich sein könnten (PNAS 95:8806-8811, 1998, Nature Medicine 4:1046-1052, 1998).

Darüber hinaus wurden PPAR γ -Aktivatoren wie beispielsweise Troglitazon® auch zur Behandlung des polyzystischen Ovarialsyndroms (PCO) eingesetzt. Dieses bei Frauen auftretende Syndrom ist durch chronische Anovulation und Hyperandrogenismus gekennzeichnet. Bei Frauen mit diesem Syndrom liegen häufig auch Insulinresistenz und ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus vor (Dunaif, Scott, Finegood, Quintana, Whitcomb, J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:3299, 1996).

Ferner wurde kürzlich entdeckt, dass PPAR γ -Aktivatoren die Bildung von Progesteron steigern und die Steroidgenese in Granulosa-Zellkulturen hemmen und sich daher zur Behandlung des Klimakteriums eignen können (US-Patent Nr. 5,814,647 Urban et al., 29. September 1998; B. Lorke et al., Journal of Endocrinology, 159, 429-39, 1998). Klimakterium ist definiert als das Syndrom der endokrinen, somatischen und psychologischen Veränderungen, die zum Ende der fortpflanzungsfähigen Phase von Frauen auftreten.

Peroxisome sind Zellorganellen, die an der Kontrolle von Redox-Potenzial und oxidativem Stress von Zellen beteiligt sind, indem sie eine Vielzahl von Substraten wie beispielsweise Wasserstoffperoxid metabolisieren. Es gibt eine Reihe von Störungen, die mit oxidativem Stress assoziiert sind. So gehen beispielsweise entzündliche Reaktionen auf Gewebeverletzungen, die Pathogenese von Emphysemen, Ischämie-assoziierte Organschädigungen (Schock), Doxorubicin-induzierte Herzschädigungen, Arzneimittel-induzierte Hepatotoxizität, Atherosklerose und durch Hyperoxie bedingte Lungenschädigungen jeweils mit der Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies und einer Veränderung der Reduktionsfähigkeit der Zelle einher. Daher wird erwogen, dass PPAR α -Aktivatoren unter anderem das Redox-Potenzial und den oxidativen Stress in

Zellen regulieren und zur Behandlung dieser Störungen nützlich sein könnten (Poynter et al., J. Biol. Chem. 273, 32833-41, 1998).

Es wurde ebenfalls entdeckt, dass PPAR α -Agonisten die NF κ B-medierte Transkription hemmen und dadurch verschiedene Entzündungsreaktionen modulieren, wie etwa die 5 Enzympfade der induzierbaren Stickoxid-Synthase (NOS) und Cyclooxygenase-2 (COX-2) (Pineda-Torra, I. et al., 1999, Curr. Opinion in Lipidology, 10, 151-9) und daher für therapeutische Eingriffe bei einer großen Vielfalt von Entzündungskrankheiten und anderen pathologischen Zuständen eingesetzt werden können (Colville-Nash et al., Journal of Immunology, 161, 978-84, 1998; Staels et al, 10 Nature, 393, 790-3, 1998).

Peroxisom-Proliferatoren aktivieren PPAR, die wiederum als Transkriptionsfaktoren wirken und Differenzierung, Zellwachstum und Proliferation von Peroxisomen verursachen. Es wird auch vermutet, dass PPAR-Aktivatoren eine Rolle bei Hyperplasie und Carcinogenese spielen und die enzymatischen Fähigkeiten von 15 Tierzellen wie beispielsweise Nagerzellen verändern, doch diese PPAR-Aktivatoren scheinen nur minimale negative Auswirkungen auf menschliche Zellen zu haben (Green, Biochem. Pharm. 43(3):393, 1992). Die Aktivierung von PPAR führt zu einem raschen Anstieg von Gammaglutamyltranspeptidase und -katalase.

PPAR α wird durch eine Reihe von Fettsäuren mittlerer Länge und langkettigen 20 Fettsäuren aktiviert und ist an der Stimulierung der β -Oxidation von Fettsäuren in Geweben wie Leber, Herz, Skelettmuskel und braunes Fettgewebe beteiligt (Issemann und Green, ibid.; Beck et al., Proc. R. Soc. Lond. 247:83-87, 1992; Gottlicher et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4653-4657, 1992). Pharmakologische PPAR α -Aktivatoren wie beispielsweise Fenofibrat, Clofibrat, Gemfibrozil und Bezafibrat sind 25 ebenfalls an der erheblichen Reduzierung von Plasmatriglyceriden sowie einer mäßigen Reduzierung von LDL-Cholesterin beteiligt, und sie werden insbesondere zur Behandlung von Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie und Adipositas eingesetzt. PPAR α ist bekanntlich auch an entzündlichen Störungen beteiligt (Schoonjans, K., Current Opinion in Lipidology, 8, 159-66, 1997).

30 Der menschliche nukleäre Rezeptor PPAR δ wurde aus einer cDNA-Bibliothek menschlicher Osteosarkomzellen kloniert und wird bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641 (1992) vollständig beschrieben. Der Inhalt dieser

Ausführungen wird durch Bezugnahme in diese Patentschrift aufgenommen. Es sei darauf hingewiesen, dass PPAR δ in der Literatur auch als PPAR β und als NUC1 bezeichnet wird, wobei sich jeder dieser Namen auf denselben Rezeptor bezieht. So wird der Rezeptor beispielsweise bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 5 6:1634-1641, 1992 als NUC1 bezeichnet. PPAR δ wird sowohl in embryonalen als auch in adulten Geweben festgestellt. Es wurde berichtet, dass dieser Rezeptor an der Regulierung der Expression einiger fettspezifischer Gene beteiligt ist und eine Rolle im Prozess der Adipogenese spielt (Amri, E. et al., J. Biol. Chem. 270, 2367-71, 1995). Man weiß, dass atherosklerotische Erkrankungen durch eine Reihe von Faktoren 10 verursacht werden wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes, geringe Spiegel von Lipoproteinen hoher Dichte (HDL) und hohe Spiegel von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL). Zusätzlich zur Reduzierung der Risiken durch Effekte auf die Konzentration der Plasmalipide und andere Risikofaktoren haben PPAR α -Agonisten direkte atheroprotektive Wirkungen (Frick, M.H. et al., 1997, Circulation 96:2137-2143, 15 de Faire et al., 1997, Cardiovasc. Drugs Ther. 11 Suppl. 1:257-63). Kürzlich wurde festgestellt, dass PPAR δ -Agonisten nützlich sind, um HDL-Spiegel zu erhöhen und sich daher zur Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen eignen (Leibowitz et al., WO/9728149). Atherosklerotische Erkrankungen umfassen Gefäßkrankheiten, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen und 20 Erkrankungen der peripheren Gefäße. Koronare Herzkrankheit umfasst Tod durch koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und koronare Revaskularisierung. Zerebrovaskuläre Erkrankungen umfassen ischämische oder hämorrhagische Infarkte und transiente ischämische Anfälle. PPAR γ -Subtypen sind an der Aktivierung der Adipozyten-Differenzierung beteiligt und 25 spielen keine Rolle bei der Stimulierung der Peroxisomproliferation in der Leber. Die Aktivierung von PPAR γ ist an der Adipozyten-Differenzierung durch die Aktivierung der Adipozyten-spezifischen Genexpression beteiligt (Lehmann, Moore, Smith-Oliver, Wilkison, Willson, Kliewer, J. Biol. Chem., 270:12953-12956, 1995). Die DNA-Sequenzen der PPAR γ -Subtypen sind bei Elbrecht et al., BBRC 224; 431-437 (1996) 30 beschrieben. Obwohl Peroxisom-Proliferatoren einschließlich Fibraten und Fettsäuren die transkriptionale Aktivität von PPARs aktivieren, wurden nur Prostaglandin J₂-Derivate wie der Arachidonsäure-Metabolit 15-Deoxy-Delta¹², 14-Prostaglandin J₂

(15d-PGJ₂) als natürliche Liganden identifiziert, die spezifisch für den PPAR γ -Subtyp sind, der auch an Thiazolidindione bindet. Dieses Prostaglandin aktiviert die PPAR γ -abhängige Adipogenese, aktiviert PPAR α aber nur in hohen Konzentrationen (Formann, Tontonoz, Chen, Brun, Spiegelman, Evans, Cell, 83:803-812, 1995;

5 Kliewer, Lenhard, Wilson, Patel, Morris, Lehmann, Cell, 83:813-819, 1995). Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Subtypen der PPAR-Familie sich in ihrer pharmakologischen Reaktion auf Liganden unterscheiden.

Daraus ergibt sich, dass Verbindungen, die PPAR α oder sowohl PPAR α als auch PPAR γ aktivieren, wirkungsvolle hypotriglyceridämische Arzneimittel sein müssten, die
10 zur Behandlung von mit Atherosklerose assoziierter Dislipidämie, nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus, Syndrom X (Staels, B. et al., Curr. Pharm. Des., 3 (1), 1-4 (1997)) und familiärer kombinierter Hyperlipidämie (FCH) eingesetzt werden können. Syndrom X ist das Syndrom, das durch ein erstes insulinresistentes Stadium charakterisiert ist, das Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und eine beeinträchtigte
15 Glukosetoleranz bewirkt und zu nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Typ II-Diabetes) progredieren kann, der durch Hyperglykämie gekennzeichnet ist. FCH ist durch Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie bei demselben Patienten und in derselben Familie gekennzeichnet.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, die sich zur Modullierung
20 von PPAR-Rezeptoren eignen, sowie eine Reihe anderer damit verbundener pharmazeutischer Anwendungen.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich insbesondere zur Behandlung von Dyslipidämie, Insulinresistenz, Typ I und Typ II Diabetes, Störungen der Glucose-Toleranz, Syndrom X, Obesitas, Essstörungen, Thrombosen, Entzündungen,
25 Cardiomyopathie sowie zum Beta-Zellen Schutz und Fettsäure-Oxidationsschutz (siehe z.B. Jean-Charles Fruchart, Bart Staels and Patrick Duriez: PPARS, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; Sander Kersten, Beatriçe Desvergne & Walter Wahli: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000 ; Ines Pineda Torra, Giulia
30 Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254).

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

5 Für die Analyse der Wirkstärke von Substanzen, die an humanes PPARalpha binden und es in agonistischer Weise aktivieren, wird eine stabil transfizierte HEK-Zelllinie (HEK= human embryo kidney) benutzt, die hier als „PPARalpha-Reporterzelllinie“ bezeichnet wird.

Die Aktivität von PPARalpha-Agonisten wird in einem 3-Tagestest bestimmt, der
10 nachfolgend beschrieben ist:

Die PPARalpha-Reporterzelllinie wird bis zu einer 80 %igen Konfluenz in DMEM-Medium (# 41965-039, Life Technologies) kultiviert, das mit folgenden Zusätzen
15 versehen ist: 10% cs-FKS (fötales Kälberserum, #SH-30068.03, Hyclone), Antibiotika (0,5 mg/ml Zeozin [#R250-01, Invitrogen], 0,5 mg/ml G418 [#10131-019, Life Technologies], 1% Penicillin-Streptomycin- Lösung [#15140-031, Life Technologies]) und 2 mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies). Die Kultivierung erfolgt in Standard-Zellkulturflaschen (# 33111, Becton Dickinson) in einem
20 Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5% CO₂. Die zu 80% konfluenten Zellen werden einmal mit 30 ml PBS gewaschen (#14190-094, Life Technologies), mit 2 ml Trypsinlösung (#25300-054, Life Technologies) für 2 min bei 37°C behandelt, in 5 ml des oben beschriebenen Mediums aufgenommen und in einem Zellzählgerät gezählt. Nach der Verdünnung auf 500.000 Zellen/ml werden jeweils 100.000 Zellen pro Loch
25 einer 96 Loch-Mikrotiterplatte mit klarem Plastikboden (#3610, Corning Costar) ausgesät. Die Platten werden für 24 h in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert.

30 Zu testende PPARalpha-Agonisten werden in einer Konzentration von 10 mM in DMSO gelöst. Diese Stocklösung wird in phenolrot-freiem DMEM Medium (#21063-029, Life Technologies) verdünnt, das mit 5% of cs-FKS (#SH-30068.03, Hyclone), 2

mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies) und den bereits unter dem Punkt „Aussaat der Zellen“ beschriebenen Antibiotika (Zeozin, G418, Penicillin und Streptomycin) versetzt war.

Üblicherweise werden Testsubstanzen in 11 verschiedenen Konzentrationen getestet (10 μ M; 3.3 μ M; 1 μ M; 0.33 μ M; 0,1 μ M; 0,033 μ M; 0,01 μ M; 0,0033 μ M; 0,001 μ M; 0,00033 μ M; und 0,0001 μ M). Potentere Verbindungen werden in Konzentrationsbereichen von 1 μ M bis 10 pM bzw. 100 nM bis 1 pM geprüft.

Das Medium der an Tag 1 ausgesäten PPARalpha-Reporterzelllinie wird vollständig aus jedem Loch abgesaugt und die in Medium verdünnten Testsubstanzen sofort zu den Zellen zugegeben. Die Verdünnung und Zugabe der Substanzen kann mit einem Roboter erfolgen (Beckman Biomek 2000). Das Endvolumen der in Medium verdünnten Testsubstanzen beträgt 100 μ l pro Loch einer 96 Lochplatte. Die DMSO-Konzentration in dem Assay ist immer unter 0.1 % v/v, um zelltoxische Effekte des Lösungsmittels zu vermeiden.

Jede Platte wird mit einem Standard PPARalpha-Agonisten belegt, der ebenfalls in 11 verschiedenen Konzentrationen verdünnt wird, um die Funktionsfähigkeit des Assays in jeder Einzelplatte nachzuweisen. Die Testplatten werden für 24h in einem Brutschrank bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert.

20

Die mit den Testsubstanzen behandelten PPARalpha-Reporterzellen werden aus dem Brutschrank entnommen und für 1h bei -20°C eingefroren, um die Zellyse zu verbessern. Nach dem Auftauen der Platten, das über mindestens 30 min. bei Raumtemperatur erfolgt, werden 50 μ l Puffer 1 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropic) zu jedem Loch zupipettiert und die Platten im Anschluß daran in ein Lumineszenzmeßgerät mit Pipettiereinheit (Luminoscan Ascent, LabSystems) überführt. Die Luziferasereaktion wird in dem Meßgerät durch Zupipettieren von je 50 μ l Puffer 2 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropic) zu jedem Loch der 96 Lochplatte gestartet. Die Zugabe des Puffers in jedes einzelne Loch erfolgt in definierten und gleichen Zeitintervallen nach den Angaben des Geräteherstellers

(LabSystems). Alle Proben werden exakt 16 min. nach Zugabe von Puffer 2 gemessen. Die Meßzeit beträgt 10 sec. pro Probe.

5 Die Rohdaten des Lumineszenzmeßgerätes werden in ein Microsoft Excel-File transferiert. Dosis-Wirkungskurven, sowie EC_{50} -Werte werden mit dem Programm XL.Fit nach Vorgabe des Herstellers (IDBS) berechnet.

10 Die Ergebnisse für die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind in der folgenden Tabelle I angegeben:

Tabelle I

Belspiel Nr.	EC50 PPARalpha [nM]
I	1
II	0.3
IV	0.3
VII	4
X	0.5
XIX	16
XXIV	0.9
XXV	13
XXVIII	14
XXIX	32
XXXII	0.97
XXXIV	0.82
XXXVI	0.62
XXXVIII	0.57
XLI	0.6
XLIII	0.58
XLIV	0.93
XLV	10
XLVI	0.56
XLVII	1.1

Aus der Tabelle I ist ersichtlich, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 5 I den PPAR α -Rezeptor aktivieren und damit analog zu klinisch verwendeten Fibraten

im Organismus eine Triglyceridsenkung bewirken (siehe z.B. J.-Ch. Fruchard et al.: PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis,

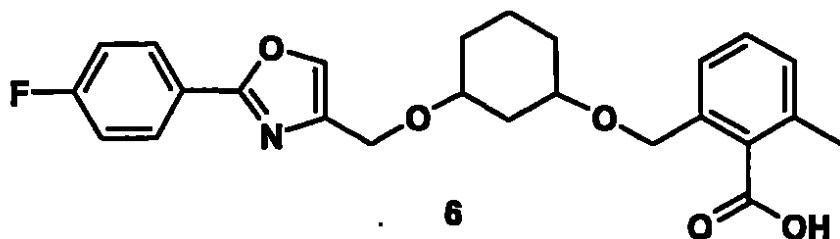
Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; S. Kersten et al.: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000 ;I. Pineda et al.:

5 Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254).

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken. Die gemessenen Fest-, bzw. Zersetzungspunkte (Fp.)

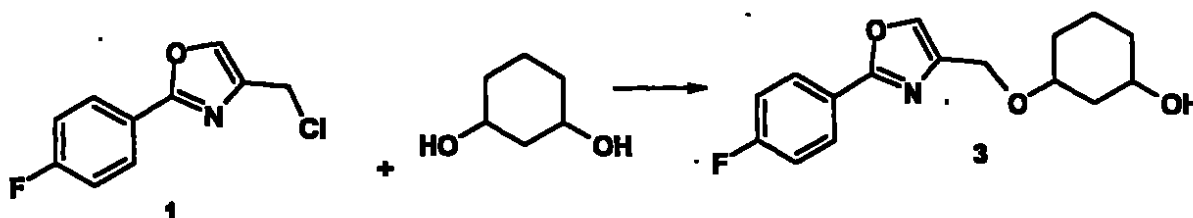
10 wurden nicht korrigiert und sind generell von der Aufheizgeschwindigkeit abhängig.

Beispiel I



15

3-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol 3

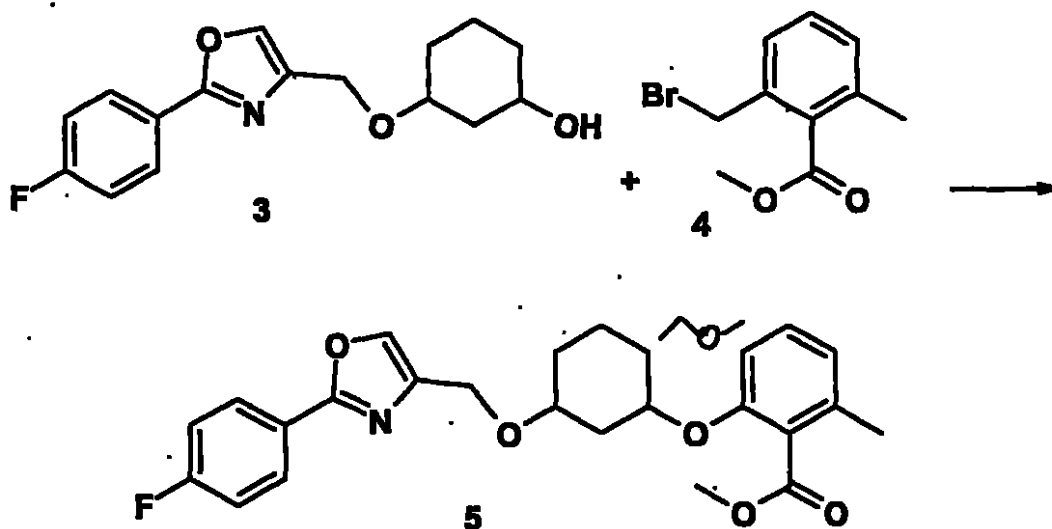


20 In eine Mischung von 50 ml Dimethylformamid und 50 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Eiskühlung zunächst 2.25 g 80-proz. Natriumhydrid-Suspension und dann 5.8g 1,3-Cyclohexandiol. Man rührt 3 Std. bei ca. 25°C nach. Dann gibt man 10.5 g 4-Chlormethyl-2-(4-fluorophenyl)-oxazol (1) dazu, erwärmt auf 70°C und kontrolliert durch Dünnschichtchromatographie. Nach beendeter Umsetzung wird auf Eiswasser

25 gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Abtrennung wird die organische Phase

getrocknet, eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel durch Flash-Chromatographie gereinigt (Ethylacetat/n-Heptan = 1:1). Man erhält den Alkohol 3 als Öl. $C_{18}H_{18}FNO_3$ (291.33) MS(ESI): 292 ($M + H^+$)

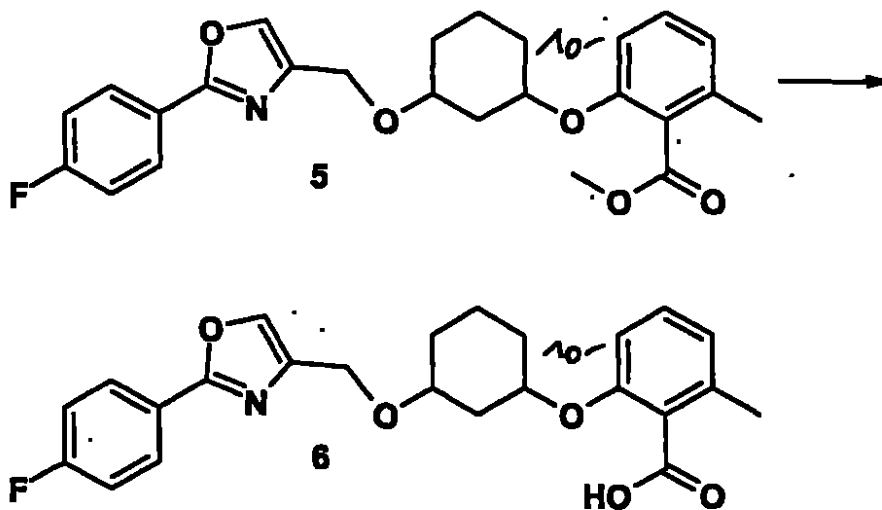
5 2-{3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-6-methyl-benzoessäure-methylester 5



- 10 In eine Mischung von 10 ml Dimethylformamid und 20 ml Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung 0.3 g Natriumhydrid-Suspension (80%) eingetragen. Anschließend gibt man 1g Alkohol 3 in 5 ml Tetrahydrofuran dazu und rührt 1 Std. bei Raumtemp. Danach gibt man 0.8 g Bromid 4 dazu und rührt unter DC-Kontrolle bei Raumtemp. 3-5 Std. bis zu weitgehender Umsetzung. Man gießt auf Eiswasser, extrahiert mehrfach
- 15 mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit wenig Wasser, trocknet über Natriumsulfat, engt i.Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat:n-Heptan = 1:2). Man erhält den Methylester 5 als Öl. $C_{28}H_{28}FNO_5$ (453.52) MS(ESI): 454 ($M + H^+$).

20 2-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-6-methyl-benzoessäure 6

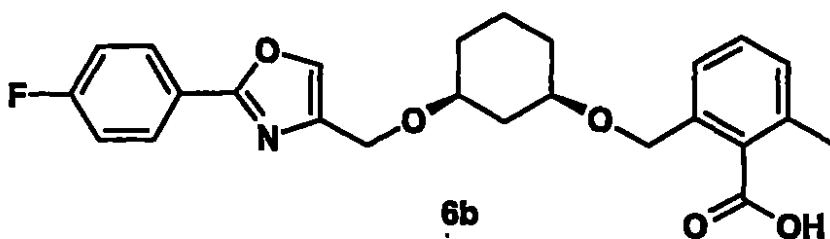
31



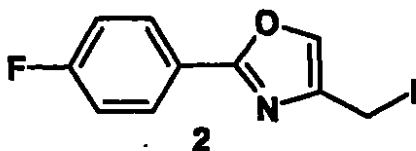
2g Ester 5 werden in 150 ml tert. Butanol und 24 ml 50proz. Kalilauge 6 Std. zum Rückfluss erhitzt. Man entfernt 4/5 des Butanols i. Vak., verdünnt mit Wasser und 5 säuert unter Eiskühlung an. Man extrahiert das Produkt mit Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat, engt i. Vak. ein und erhält durch Filtration des Rückstands über Kieselgel (CH_2Cl_2 / MeOH = 20:1) die Säure 6 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FNO}_5$ (432.42) MS(ESI): 433 ($\text{M} + \text{H}^+$).

10

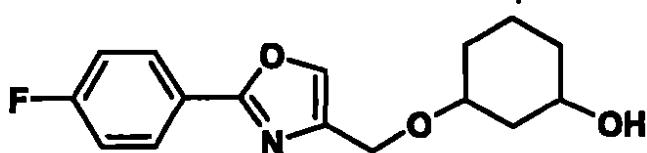
Beispiel II



15 2-(4-Fluorophenyl)-4-iodomethyl-oxazol 2



31 g (123 mmol) p-Fluorbenzamid und 33 g (123 mmol) 1,3-Dichloraceton werden bei 120 °C ohne Lösungsmittel 2 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 250 ml Ethylacetat angelöst. Diese Lösung verdünnt man mit 400 ml n-Heptan und wäscht 3 mal mit gesättigter NaCl-Lösung. Die organische Phase wird über 250 ml Kieselgel filtriert und mit 200 ml n-Heptan/Ethylacetat (4:1) nachgewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 4-Chlormethyl-2-(4-fluorphenyl)-oxazol 1 als Rohprodukt. Dieses wird in 650 ml Aceton gelöst und dann werden 90 g NaI zugegeben. Anschließend wird 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt, dann das Lösungsmittel weitgehend entfernt, der feste Rückstand in 200 ml n-Heptan/Ethylacetat (1:1) suspendiert und über 200 ml Kieselgel filtriert. Der Niederschlag wird noch mit 500 ml n-Heptan/Ethylacetat (1:1) nachgewaschen und die organische Phase eingeeengt. Beim Einengen beginnt die Kristallisation des Iodides 2 als weißes Kristallisat. DC n-Heptan/Ethylacetat (6:1). $R_f = 0.4$ für 2 und $R_f = 0.35$ für 1. $C_{10}H_7FINO$ (303.08) MS(ESI): 304 ($M + H^+$).



3a (cis) und 3b (trans)

10.8 g (93.1 mmol) cis/trans-1,3-Cyclohexandiol und 15.4 g (61.8 mmol) Dibutylzinnoxid werden in 800 ml Toluol 5 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abdestillieren von 400 ml Toluol läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und gibt nacheinander 280 ml trockenes DMF, 15g (49.5 mmol) 2 und 12,7g (80.1 mmol) trockenes CsF zu. Die heterogene Mischung wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle Edukt 2). Nach Zugabe von 200 ml Ethylacetat wird dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über 150 ml Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand kristallisiert nach Zugabe von n-Heptan/Ethylacetat (6:1). Nach weiterem Umkristallisieren aus n-

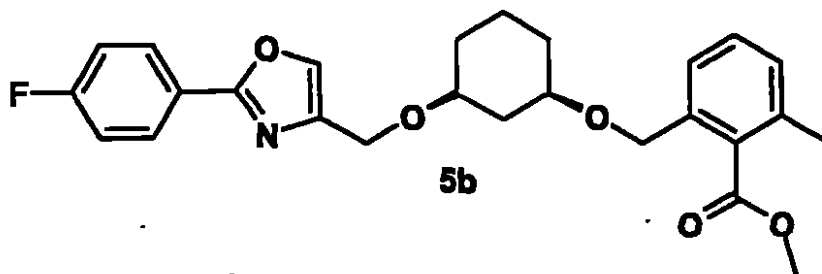
Heptan/Ethylacetat erhält das Produkt 3a (cis-Enantiomergemisch). Das trans-Enantiomergemisch 3b wird aus der Mutterlauge nach Einengen und Chromatographie gewonnen. DC n-Heptan/Ethylacetat (1:1). R_f 3a (cis) = 0.2, R_f 3b (trans) = 0.3. $C_{16}H_{18}FNO_3$ (291.33) MS(ESI): 292 ($M + H^+$).

- 5 Die Auftrennung des Enantiomerenpaares 3a erfolgt durch chirale HPLC. Dabei wird zuerst das rechtsdrehende (+)Enantiomer (+)3a und danach das linksdrehende (-)Enantiomer (-)3a eluiert (Chiralpak AD 250 x 4.6; Acetonitril/Methanol (9:1).

Die Zuordnung der absoluten Stereochemie erfolgt durch Röntgenstrukturanalyse der

- 10 Camphansäureester der getrennten Diastereomeren 3.

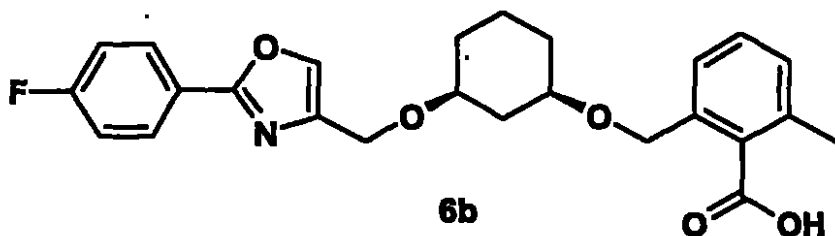
cis-2-(3-(2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-methyl)-6-methylbenzoesäuremethylester 5b



15.

- 1.05 g (3.6 mmol) (-)3a, 1.3 g (5.4 mmol) 4 und 130 mg KI werden in 12 ml trockenem DMF gelöst. Nach Zugabe von 140 mg (5.7 mmol) 95 %-igem NaH läßt man 1 Stunde bei Raumtemperatur rühren. Um bessere Ausbeuten bezüglich Edukt (-)3a zu erhalten, werden weitere 2 mal die gleiche Menge an 4 und NaH zugegeben und jeweils 1 Stunde gerührt. Dann läßt man über Nacht stehen. Die Reaktionslösung wird mit 150 ml Ethylacetat verdünnt und auf 50 ml Wasser gegossen. Nach weiterem 2 maligen Waschen mit NaCl-Lösung wird die organische Phase über Kieselgel filtriert, eingeeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat, 1:1) gereinigt. Man erhält 5b als farblosen, amorphen Feststoff. DC n-Heptan/Ethylacetat (1:1). R_f = 0.5. $C_{28}H_{28}FNO_5$ (453.52) MS(ESI): 454 ($M + H^+$).
- 20
- 25

(+)-cis-2-(3-(2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-methyl)-6-methylbenzoessäure **6b**

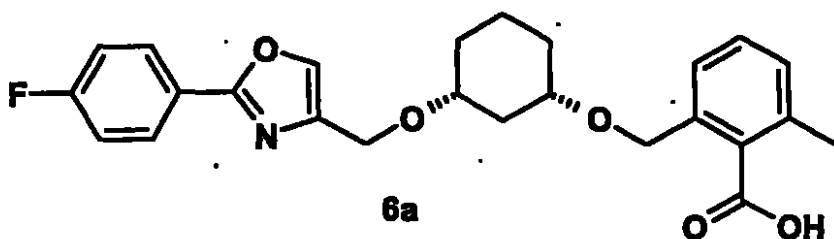


5

4.2 g (9.2 mmol) **5b** werden in 120 ml t-BuOH gelöst. Nach Zugabe von 50 ml 50% KOH aq. wird 24 Stunden bei 100 °C gekocht. Zum Aufarbeiten läßt man abkühlen und verdünnt dann mit 100 ml Ethylacetat. Durch Zugabe von 2 N wäßriger HCl wird die wäßrige Phase leicht sauer eingestellt und weitere 2 mal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase trocknet man über MgSO₄, filtriert, engt ein und reinigt den Rückstand mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak, 30/5/1). Man erhält **6b** als weißen, amorphen Feststoff. DC (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak, 30/5/1). $R_f = 0.3$. Umkristallisation aus Toluol. C₂₅H₂₈FNO₅ (432.42) MS(ESI): 433 (M + H⁺).

15

Beispiel III



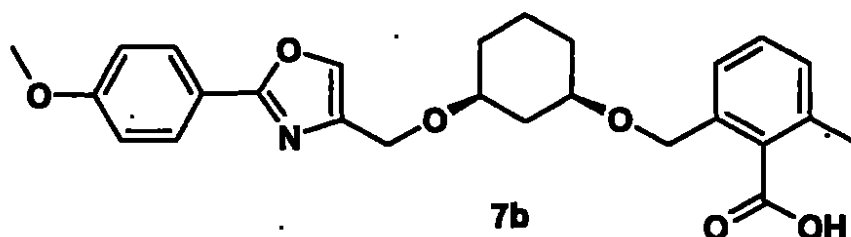
20

(-)-cis-2-(3-(2-(4-Fluoro-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoessäure **6a**

Aus (+)3a und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester 4 erhält man analog zu Beispiel I das Produkt 6a mit dem Molekulargewicht 432.42 ($C_{25}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 433 ($M+H^+$).

5

Beispiel IV

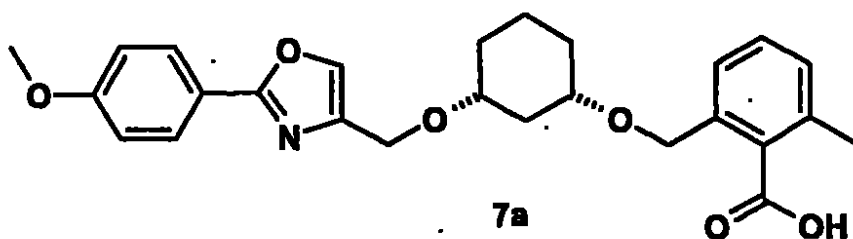


cis-2-(3-(2-(4-Methoxyphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-methyl)-6-methyl-10 benzoessäure **7b**

170 mg (0.39 mmol) 6b werden in 4 ml 5.6 M NaOMe/MeOH-Lösung 20 Stunden bei 120 °C Ölbadtemperatur erhitzt. Nach Zugabe von Ethylacetat und 2 N HCl wird analog der Synthese von 6b aufgearbeitet. Man erhält 7b als farblosen, amorphen Feststoff. DC: (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak, 30/5/1). $R_f \sim 0.3$.

$C_{28}H_{29}NO_6$ (451.52) MS(ESI): 452 ($M + H^+$).

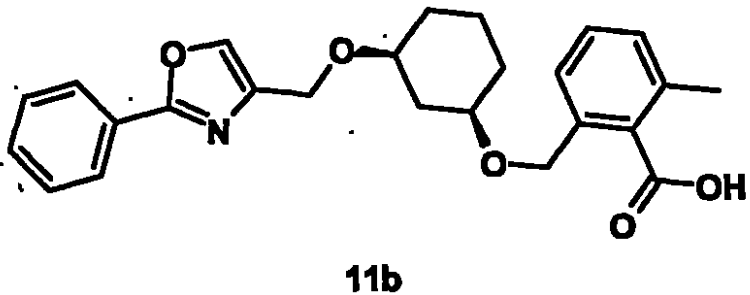
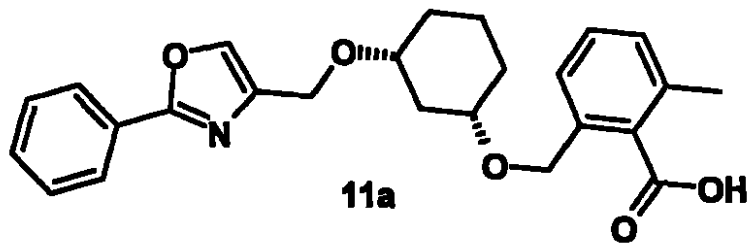
Auf gleichem Weg erhält man aus 6a das stereoisomere 7a:



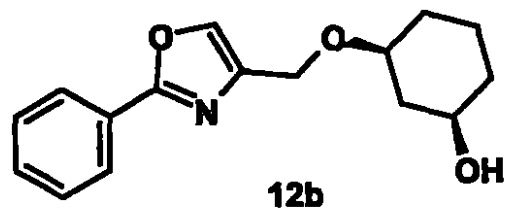
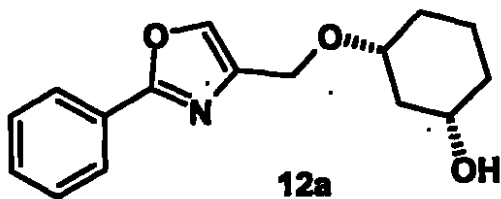
20 DC: (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak, 30/5/1). $R_f \sim 0.3$.

$C_{28}H_{29}NO_6$ (451.52) MS(ESI): 452 ($M + H^+$).

Beispiel V (11a) und Beispiel VI (11b)



5 cis-3-(2-Phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol 12a,b



Aus 1,3-Cyclohexandiol und 4-Iodomethyl-2-phenyl-oxazol erhält man das Racemat 12 mit dem Molekulargewicht von 273.33 ($C_{16}H_{19}NO_3$); MS(ESI): 274 ($M+H^+$).

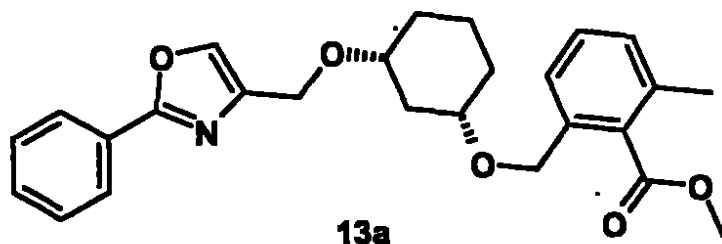
10

Die Trennung der Enantiomeren erfolgt durch HPLC an einer chiralen Säule. Dabei wird zuerst das (+)-Enantiomer 12a und danach das (-)-Enantiomer 12b eluiert (Chiralpak OD 250x4.6; n-Heptan:Ethanol:Acetonitril = 110: 2:1 + 0.05% Trifluoressigsäure).

15

cis-2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäuremethylester 13a

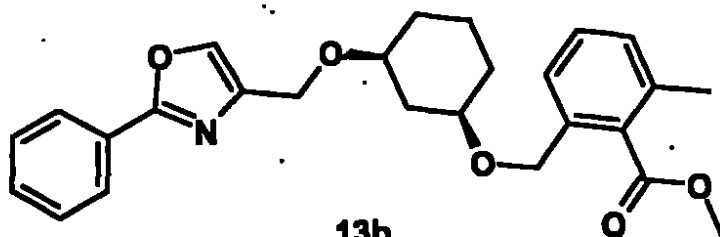
37



13a

Aus 12a und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man 13a mit dem Molekulargewicht von 435.52 ($C_{28}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M+H^+$).

cis-2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäuremethylester 13b



13b

Aus 12b und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man 13b mit dem Molekulargewicht von 435.52 ($C_{28}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M+H^+$).

10

15

**cis-2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäure
11a**

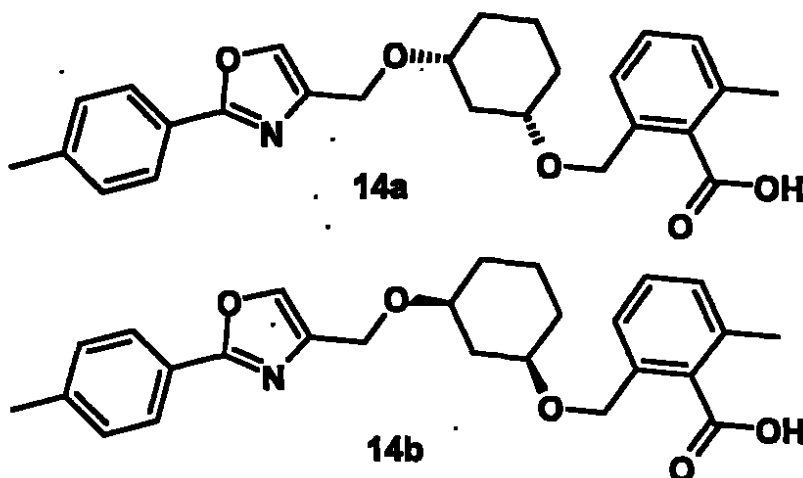
Aus 13a erhält man durch Verseifung 11a mit dem Molekulargewicht von 421.50
5 ($C_{25}H_{27}NO_5$); MS(ESI): 422 ($M+H^+$).

**cis-2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäure
11b**

10

Aus 13b erhält man analog 11b mit dem Molekulargewicht von 421.50 ($C_{25}H_{27}NO_5$);
MS(ESI): 422 ($M+H^+$).

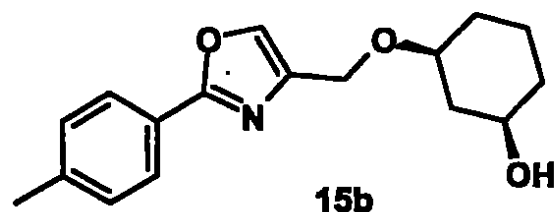
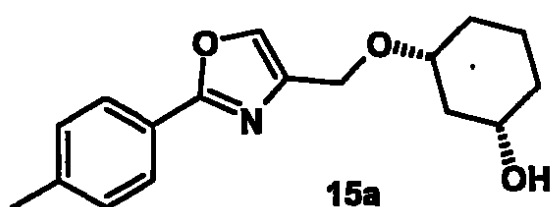
15 Beispiel VII (14a) und Beispiel VIII (14b)



Cis-3-(2-p-Tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol 15a,b

20

39



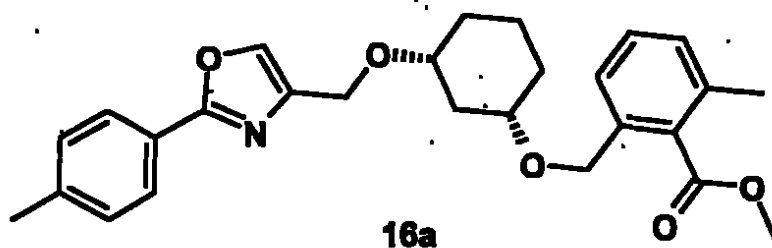
Aus Cyclohexandiol und 4-Iodomethyl-2-p-tolyl-oxazol erhält man das Racemat **15** mit dem Molekulargewicht von 287.36 ($C_{17}H_{21}NO_3$); MS(ESI): 288 ($M+H^+$).

5

Die Trennung der Enantiomeren erfolgt durch HPLC an einer chiralen Säule. Dabei wird zuerst das (+)-Enantiomer **15a** und danach das (-)-Enantiomer **15b** eluiert (Chiralpak OD 250x4.6; n-Heptan:Ethanol:Acetonitril = 110:5:1 + 0.05% Trifluoressigsäure).

10

cis-2-Methyl-6-[3-(2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäuremethylester **16a**

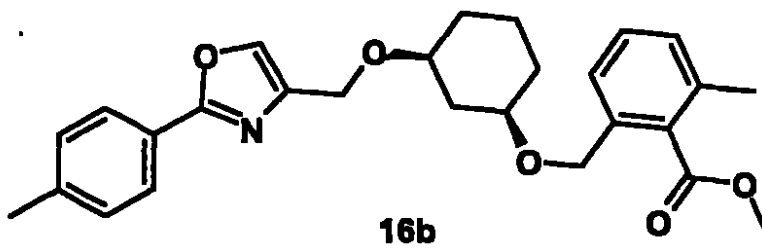


15

Aus **15a** und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man **16a** mit dem Molekulargewicht von 449.55 ($C_{27}H_{31}NO_5$); MS(ESI): 450 ($M+H^+$).

20 cis-2-Methyl-6-[3-(2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäuremethylester **16b**

40



Aus 15b und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man 16b mit dem Molekulargewicht von 449.55 ($C_{27}H_{31}NO_5$); MS(ESI): 450 ($M+H^+$).

5

cis-2-Methyl-6-[3-(2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäure
14a

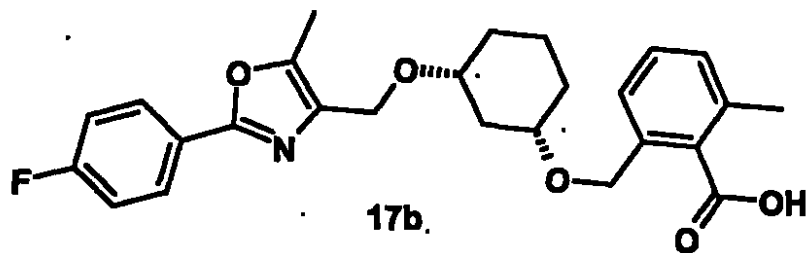
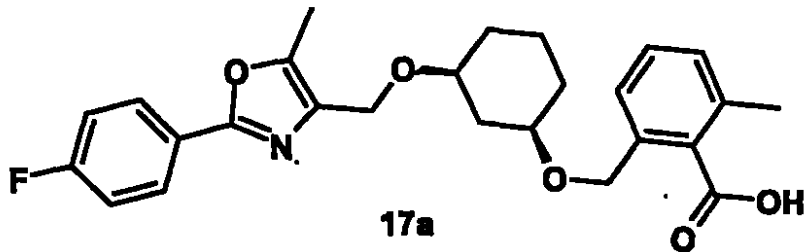
10 Aus 16a erhält man 14a mit dem Molekulargewicht von 435.52 ($C_{28}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M+H^+$).

cis-2-Methyl-6-[3-(2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäure
15 **14b**

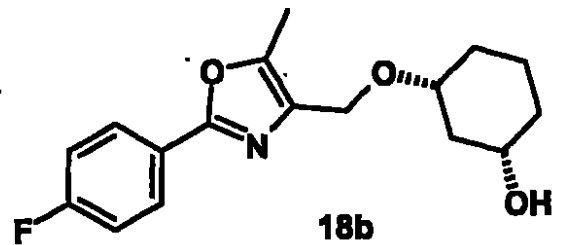
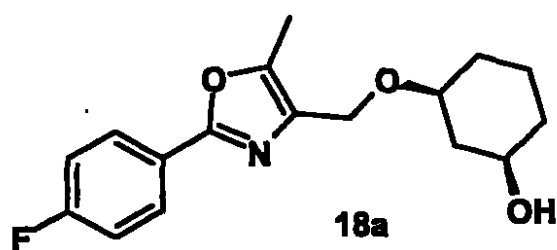
Aus 16b erhält man das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht von 435.52 ($C_{28}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M+H^+$).

20

Beispiel IX (17a) und Beispiel X (17b)



5 cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol 18a,b



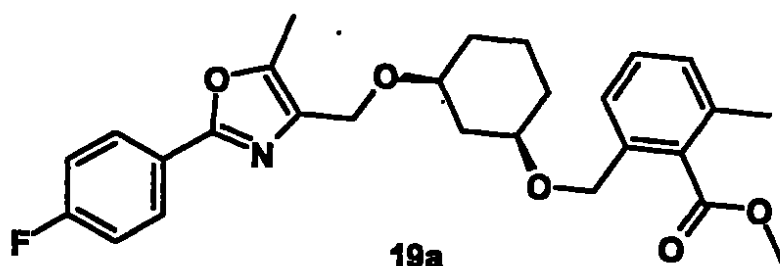
Aus Cyclohexandiol und 2-(4-Fluorphenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man das Racemat 18 mit dem Molekulargewicht von 305.35 ($C_{17}H_{20}FNO_3$); MS(ESI): 306 10 ($M+H^+$).

Die Trennung der Enantiomeren erfolgt durch HPLC an einer chiralen Säule. Dabei wird zuerst das (+)-Enantiomer 18a und danach das (-)-Enantiomer 18b eluiert (Chiralpak OD 250x4.6; n-Heptan:Ethanol:Acetonitril = 110:2:1 + 0.05% Trifluoressigsäure).

15

cis-2-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoesäure methylester 19a

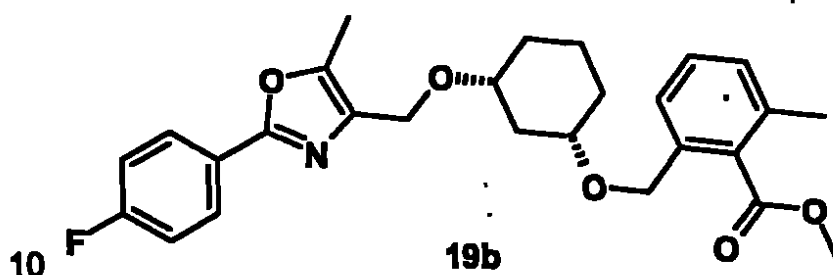
42



Aus 18a und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man 19a mit dem Molekulargewicht von 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

5

cis-2-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methyl-benzoesäuremethylester 19b



10

Aus 18b und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man 19b mit dem Molekulargewicht von 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

15 cis-2-(3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl- benzoessäure 17a

Aus 19a erhält man durch Verseifung 17a mit dem Molekulargewicht von 453.52 ($C_{26}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 454 ($M+H^+$).

20

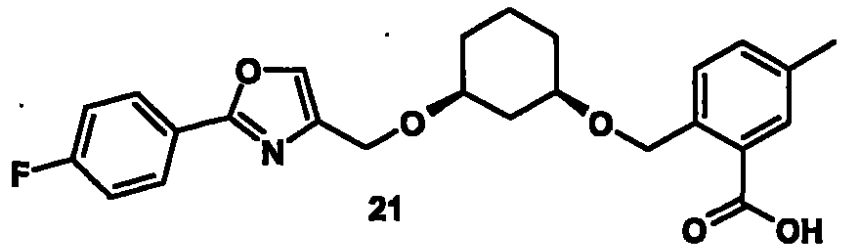
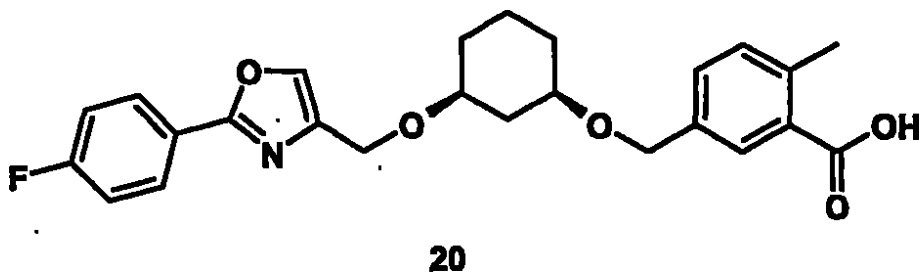
cis-2-(3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl- benzoessäure 17b

43

Aus 19b erhält man analog 17b mit dem Molekulargewicht von 453.52 ($C_{28}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 454 ($M+H^+$).

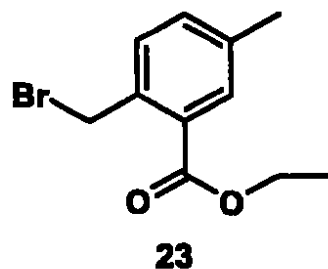
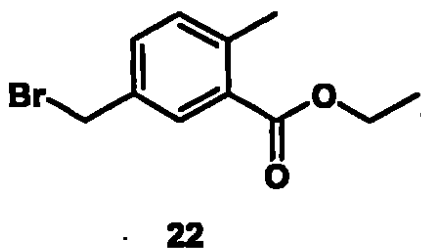
5

Beispiel XI (20) und Beispiel XII (21)



10

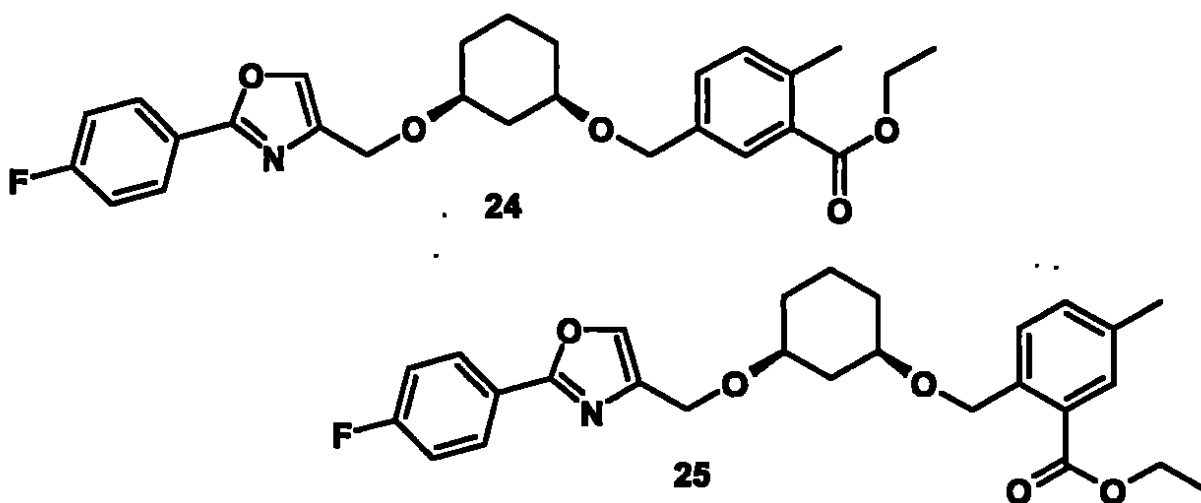
5-Bromomethyl-2-methyl-benzoesäureethylester 22 und
2-Bromomethyl-5-methyl-benzoesäureethylester 23



15 Eine Lösung von 3,5 g 2,5-Dimethyl-benzoesäureethylester, 3,15 g N-Bromsuccinimid und 100 ml Tetrachlorkohlenstoff wird für 3 Stunden zum Rückfluss unter Bestrahlung mit einer 300 Watt Photolampe erhitzt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und das eingeeengte Filtrat an Kieselgel chromatographiert. Man erhält so ein

angenähertes 2:3 (22:23) Gemisch der regioisomeren Benzylbromide 22 und 23 mit dem Molekulargewicht 257,13 ($C_{11}H_{13}BrO_2$); MS (ESI⁺): 257 ($M+H^+$).

Rac-cis-5-{3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-methyl-5 benzoessäureethylester 24 und rac-cis-2-{3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-5-methyl-benzoessäureethylester 25



- 10 Zu einer Suspension von 40 mg Natriumhydrid (55-65% in Paraffinöl) in 1 ml Dimethylformamid bei 0 °C wird eine Lösung von 150 mg rac-cis-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol 3a in 0.5 ml Dimethylformamid getropft. Nach beendeter Gasentwicklung werden 198 mg eines 2:3 Gemisches aus 5-Brommethyl-2-methyl-benzoessäureethylester 22 und 2-Bromomethyl-5-methyl-benzoessäureethylester
- 15 23 zugesetzt. Nach 30 Minuten bei 0 °C lässt man noch 1 Stunde bei Raumtemperatur reagieren. Es wird in Ammoniumchloridlösung gegossen und zweimal mit MTBE extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtration und Einnengen am Rotationsverdampfer wird das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluent: n-Heptan/Ethylacetat 3:1). Man erhält so das schneller eluierende Produkt
- 20 rac-cis-2-{3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-5-methyl-benzoessäureethylester 25 mit dem Molekulargewicht 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS (ESI⁺): 468 ($M+H^+$).

Weiterhin isoliert wird das später eluierende Produkt rac-cis-5-{3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-methyl-benzoesäureethylester 24 mit dem Molekulargewicht 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS (ESI+): 468 ($M+H^+$).

5

Rac-cis-5-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-methyl-benzoesäure 20

Elne Suspension von 47 mg rac-cis-5-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-methyl-benzoesäureethylester 24, 2 ml 1,1-Dimethylethanol und 50 % (w/w) Kaliumhydroxid wird für 2 Stunden auf 85 °C (Ölbad) erhitzt. Es wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 3 eingestellt und mit MTBE zweimal extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtration und Einengen am Rotationsverdampfer wird das Produkt durch Chromatographie gereinigt. Man erhält so das Produkt 20 mit dem Molekulargewicht 439,49 ($C_{25}H_{28}FNO_5$); MS (ESI+): 440 ($M+H^+$).

Analog zu 20 wird hergestellt:

20

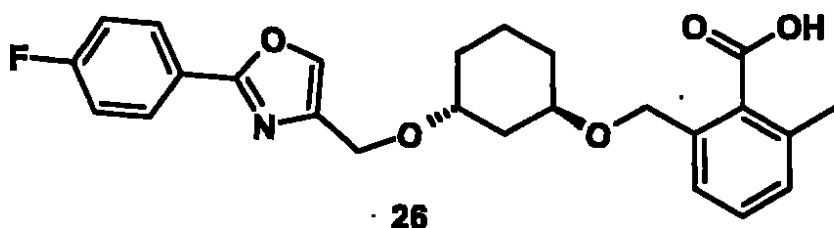
Rac-cis-2-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-5-methylbenzoesäure 21

aus rac-cis-2-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-5-methyl-benzoesäureethylester 25.

Beispiel XIII

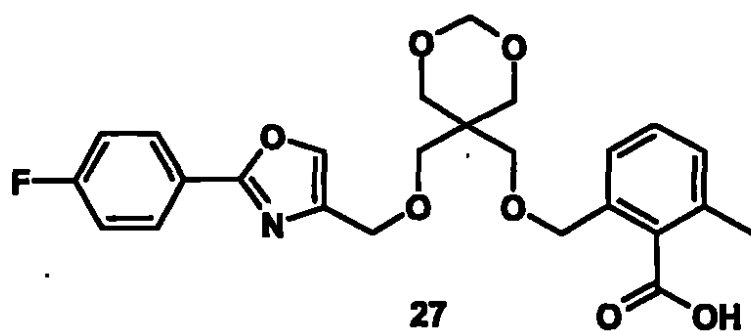
rac-trans-2-{3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methyl-benzoesäure 26

46



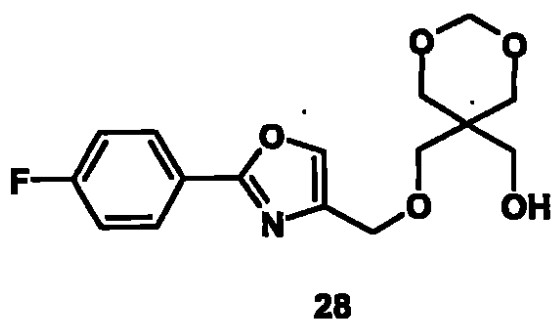
Aus rac-trans 3b und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man das Produkt 26 mit dem Molekulargewicht von 439.49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS(ESI): 440 5 ($M+H^+$).

Beispiel XIV



10

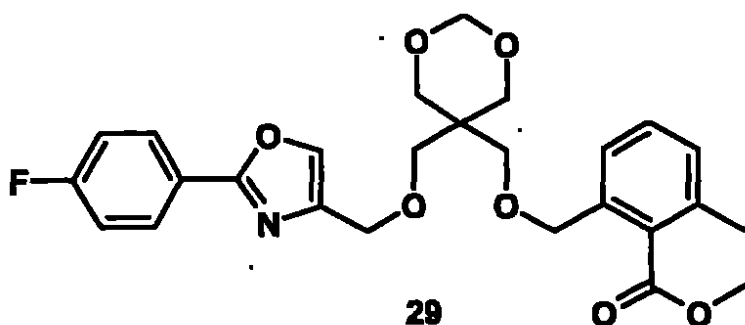
5-(2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-1,3-dioxan-5-yl-methanol 28



15 1.0 g (6.7 mmol) 5-hydroxymethyl-(1,3)dioxan-5-yl-methanol und 0.5 g (16.5 mmol) 2 werden in 20 ml trockenem DMF gelöst. Nach Zugabe von 300 mg 55%-igem NaH in Paraffinöl läßt man 1 Stunde bei Raumtemperatur rühren. Die Aufarbeitung erfolgt analog der Synthese von Verbindung 5b. Man erhält 28 als weißen amorphen

Feststoff. DC (n-Heptan/Ethylacetat 1:2). $R_f = 0.4$. $C_{16}H_{18}FNO_5$ (323.33) MS 324.2 M + H^+ .

5 2-{5-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-[1,3]dioxan-5-ylmethoxymethyl}-6-methyl-benzoesäure methylester 29



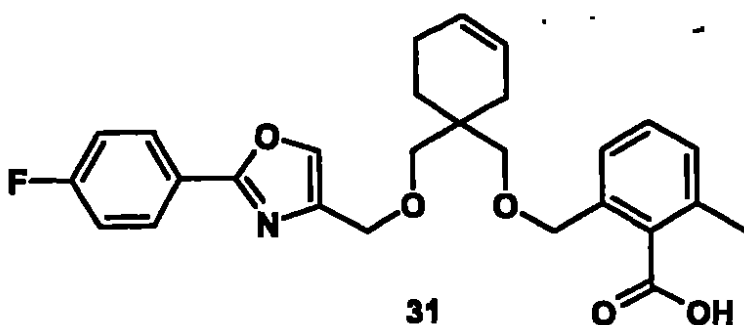
Verbindung 29 wird analog der Synthese von 5b aus 28 und 4 und hergestellt.

10

2-{5-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-[1,3]dioxan-5-ylmethoxymethyl}-6-methyl-benzoesäure 27

15 Verbindung 27 wird analog der Synthese von 6b aus 29 durch Verseifung hergestellt.

Beispiel XV



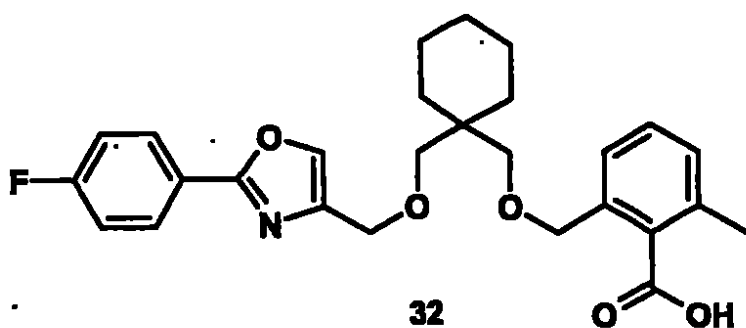
20

2-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-cyclohex-3-enylmethoxymethyl}-6-methyl-benzoesäure 31

Ausgehend von (1-Hydroxymethyl-cyclohex-3-enyl)-methanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man wie für 27 beschrieben das Produkt 31 mit dem Molekulargewicht von 465.53 ($C_{27}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 466 ($M+H^+$).

Beispiel XVI

10



2-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-cyclohexylmethoxymethyl}-6-methyl-benzoesäure 32

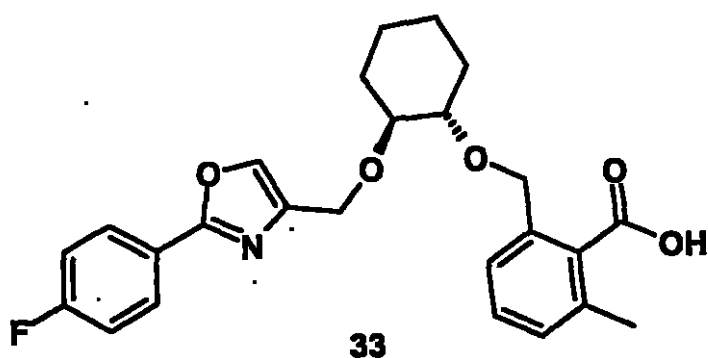
15

Ausgehend von (1-Hydroxymethyl-cyclohexyl)-methanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man auf analogem Weg wie für 27 beschrieben das Produkt 32 mit dem Molekulargewicht von 467.53 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

20

Beispiel XVII

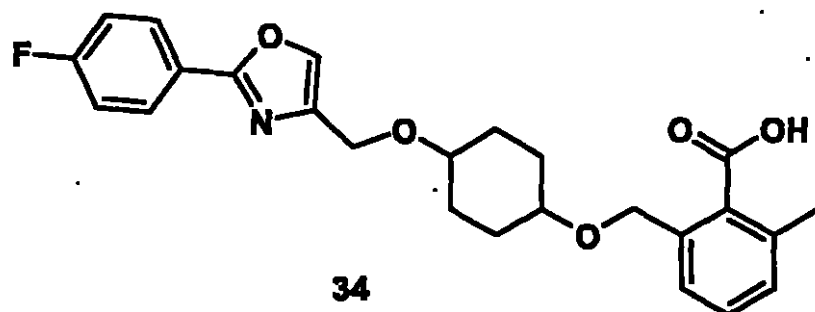
49



5 **rac-trans-2-[2-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methylbenzoessäure 33**

Aus trans-1,2-Dihydroxy-cyclohexanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man analog zu 27 das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht von 439.49 ($C_{25}H_{28}FNO_5$);

10 MS(ESI): 440 ($M+H^+$).

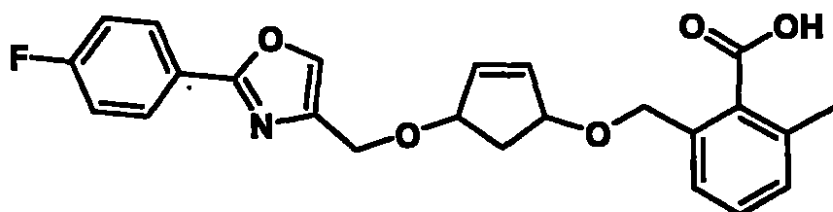


15 **Beispiel XVIII**

2-[4-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methylbenzoessäure 34

20 Aus 1,4-Cyclohexandiol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man 34 mit dem Molekulargewicht von 439.49 ($C_{25}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M+H^+$).

Beispiel XIX



35

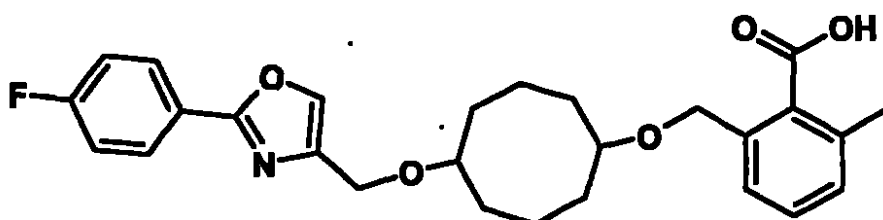
5

2-{4-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclopent-2-enyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid 35

10

Aus Cyclopent-2-en-1,4-diol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man das Produkt 35 mit dem Molekulargewicht von 423.45 ($C_{24}H_{22}FNO_5$); MS(ESI): 424 ($M+H^+$).

15 Beispiel XX



36

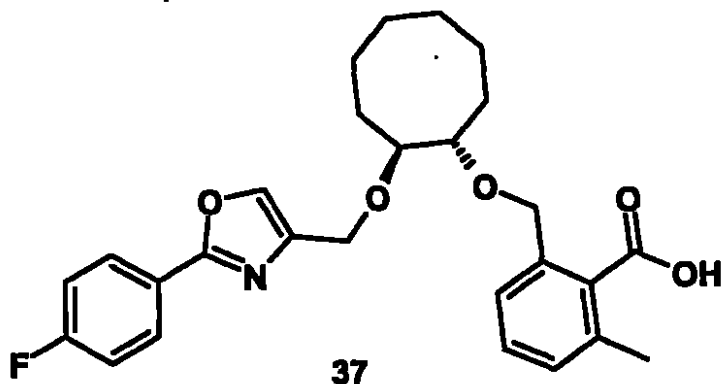
2-{5-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-yl]-methoxy}-cyclooctyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid 36

20

Aus 1,5-Cyclooctandiol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man 36 mit dem Molekulargewicht von 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

51

Beispiel XXI

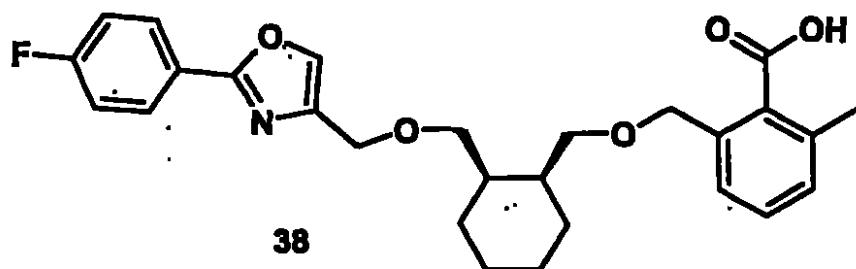


5

rac-trans-2-{2-[2-(4-Fluoro-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclooctyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid 37

Aus trans-1,2-Cyclooctandiol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man das gewünschte Produkt 10 mit dem Molekulargewicht von 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

Beispiel XXII



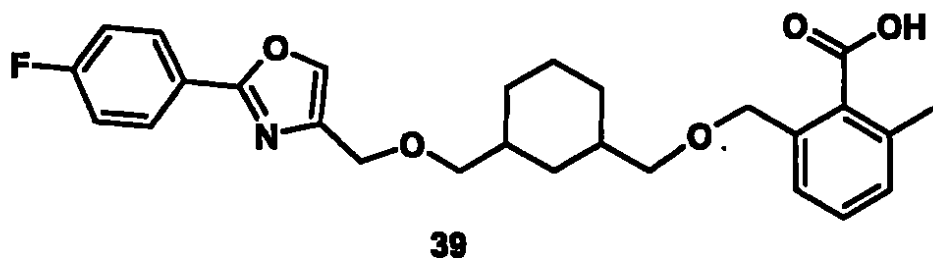
15

rac-cis-2-{2-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]methyl-cyclohexylmethoxymethyl}-6-methylbenzoic acid 38

Aus *cis*-(2-Hydroxymethyl-cyclohexyl)-methanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man das Produkt 38 mit dem Molekulargewicht von 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

5

Beispiel XXIII



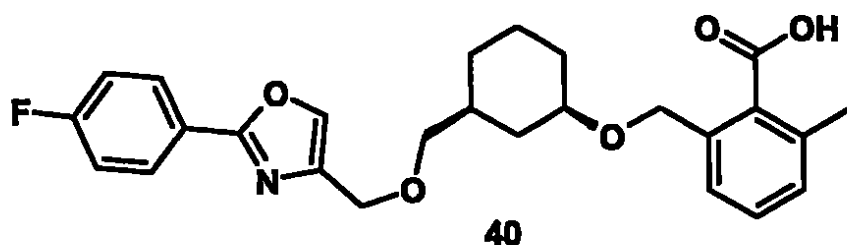
10

2-{2-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]methyl-cyclohexylmethoxymethyl]-6-methyl-benzoesäure 39

Aus (3-Hydroxymethyl-cyclohexyl)-methanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man das Produkt 39 mit dem Molekulargewicht von 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

Beispiel XXIV

20

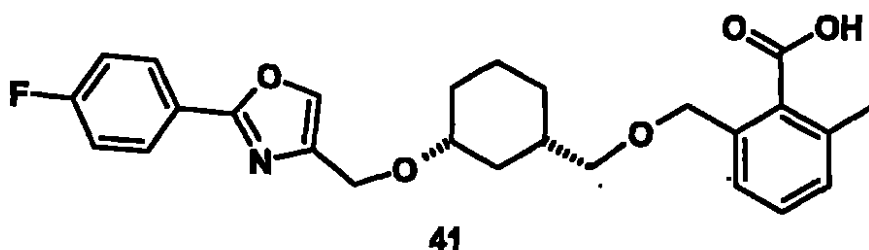


rac-cis 2-{3-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoesäure 40

Aus cis-3-Hydroxymethylcyclohexanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man 40 mit dem Molekulargewicht von 453.52 ($C_{28}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 454 ($M+H^+$).

5

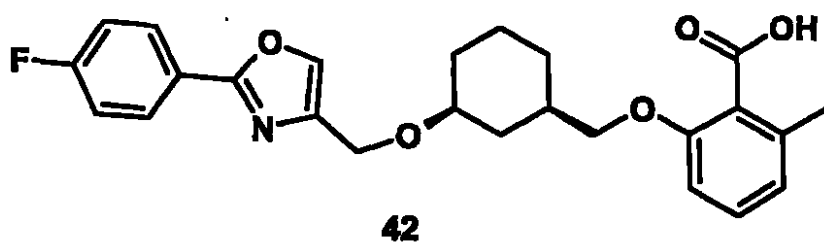
Beispiel XXV



10 *rac-cis*-2-{3-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxymethyl}-6-methyl-benzoic acid 41

Aus cis-3-Hydroxymethylcyclohexanol, Bromid 4 und Iodid 2 (Umkehrung der Reaktionsfolge) erhält man das Produkt 41 mit dem Molekulargewicht von 453.52 ($C_{28}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 454 ($M+H^+$).

Beispiel XXVI



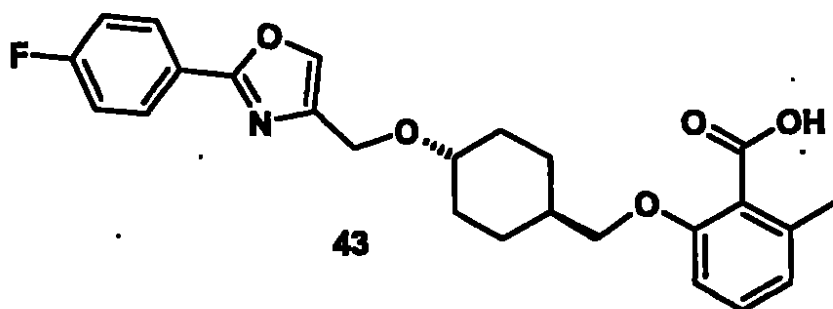
20

rac-cis-2-{3-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy}-6-methyl-benzoic acid 42

Aus *cis*-3-Hydroxymethylcyclohexanol, Iodid 2 und 2-Hydroxy-6-methylbenzoesäureethylester erhält man das Produkt 42 mit dem Molekulargewicht von 439.49 ($C_{25}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M+H^+$).

5

Beispiel XXVII



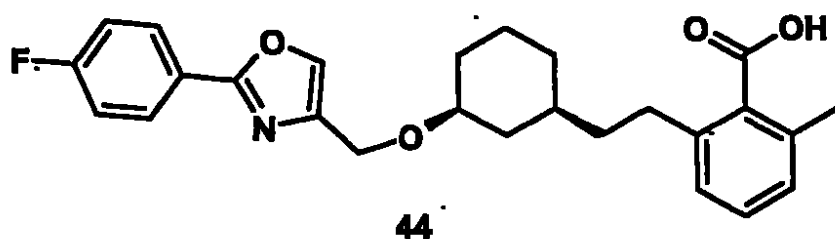
10

rac-trans-2-{4-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy}-6-methylbenzoesäure 43

Aus *trans*-4-Hydroxymethylcyclohexanol, Iodid 2 und 2-Hydroxy-6-methylbenzoesäureethylester erhält man das Produkt 43 mit dem Molekulargewicht von 439.49 ($C_{25}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M+H^+$).

Beispiel XXVIII

20



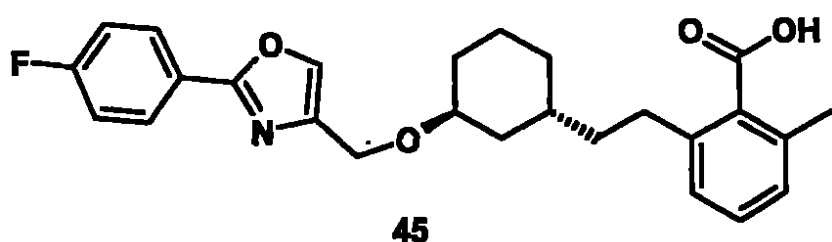
55

rac-cis-2-(2-{3-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-ethyl)-6-methylbenzoessäure 44

Aus cis-3-Ethynyl-cyclohex-2-enol, 2-Methyl-6-trifluormethansulfonyloxy-benzoessäure-5 ethylester und Iodid 2 erhält man das Produkt 44 mit dem Molekulargewicht von 437.52 ($C_{28}H_{28}FNO_4$); MS(ESI): 438 ($M+H^+$).

Beispiel XXIX

10

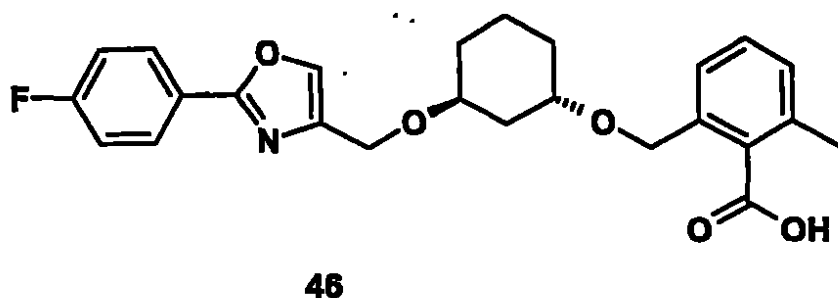


rac-trans-2-(2-{3-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-ethyl)-6-methylbenzoessäure 45

Aus trans-3-Ethynyl-cyclohex-2-enol, 2-Methyl-6-trifluormethansulfonyloxy-benzoessäure-ethylester und Iodid 2 erhält man das Produkt 45 mit dem Molekulargewicht von 437.52 ($C_{28}H_{28}FNO_4$); MS(ESI): 438 ($M+H^+$).

20

Beispiel XXX

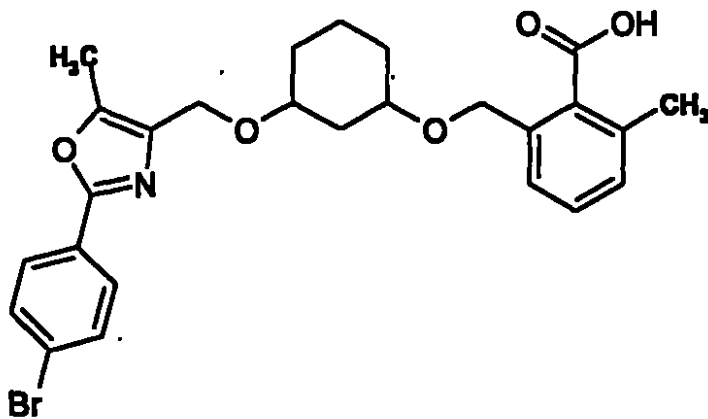


rac-trans-2-(3-(2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-methyl)-6-methyl-benzoessäure 46

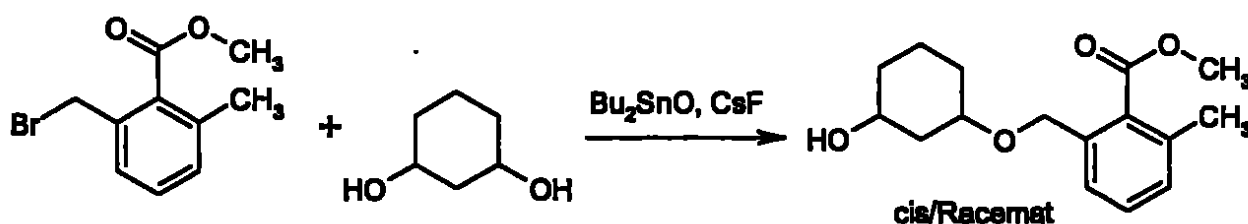
5 Aus dem racemischen trans-Enantiomerengemisch 3b (siehe Beispiel I) und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoessäuremethylester 4 erhält man das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht 439.49 ($C_{25}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M+H^+$).

Beispiel XXXI

10



2-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester 47 und 2-(trans-3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester 48



5

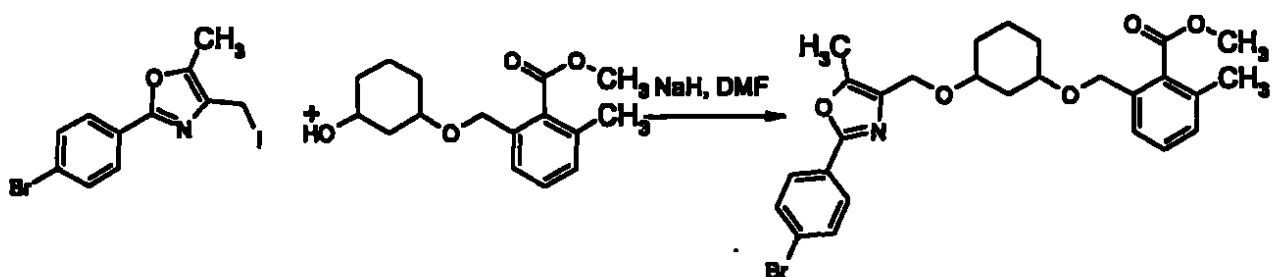
8.7 g 1,3-Cyclohexandiol werden mit 12 g Dibutylzinnoxid in 600 ml Toluol gelöst und unter Rückfluß am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsvolumen wird während der Reaktionsdauer auf die Hälfte reduziert. Nach 4 Std. wird das
10 Reaktionsgemisch auf Raumtemp. gekühlt und mit 300 ml DMF, 9.0 g 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester und 9.4 g Cäsiumfluorid versetzt. Man rührt 12 Std. bei Raumtemp. nach. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der
15 Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 50:1 -> 1:2) gereinigt. Man erhält ca. 6 g des Alkohols 47 (cis-Racemat) als Öl. $C_{16}H_{22}O_4$ (278.35), MS(ESI): 279 ($M + H^+$). Das unumgesetzte trans-1,3-Cyclohexandiol wird ebenfalls von der Chromatographiesäule eluiert. Es wird analog zu Beispiel 1 unter Verwendung von Natriumhydrid und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester
20 alkyliert. Nach analoger Aufarbeitung und Chromatographie wie für das cis-Racemat beschrieben erhält man das trans-Racemat 48 $C_{16}H_{22}O_4$ (278.35), MS(ESI): 279 ($M + H^+$).

Die Racemate 47 und 48 werden durch Chromatographie an chiraler Phase
25 getrennt (Chiralpak AD/2 250x4,6; n-Heptan:Ethanol:Methanol = 25:1:0.5 + 0.1 % Trifluoressigsäure, R_t (47a) = 8.9 min; Retentionszeit des Enantiomers: R_t (47b) = 9.9 min (Absolute Retentionszeiten variieren mit exakten Chromatographie-bedingungen)

Die im folgenden beschriebenen Umsetzungen können sowohl mit den reinen Stereoisomeren wie auch mit Gemischen der Stereoisomere durchgeführt werden.

5

2-{3-[2-(4-Brom-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäuremethylester 49



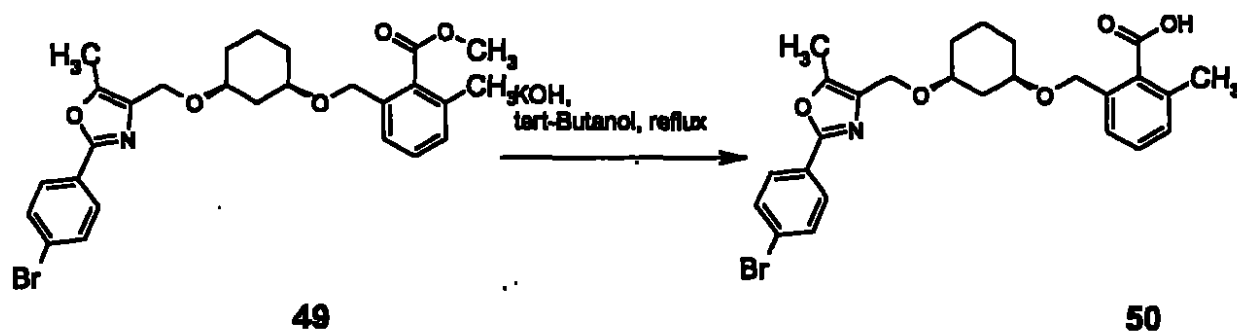
10

49

Zu einer Lösung von 200 mg 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester in 5 ml Dimethylformamid werden bei Raumtemp. 50 mg 60-15 proz. Natriumhydrid-Suspension gegeben und anschließend 408 mg 2-(4-Brom-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol. Nach einer Std. wird Methyl-tert.-butylether zugegeben und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält 49 als hellgelbes Öl. $C_{27}H_{30}BrNO_3$ (528.45), 20 MS(ESI): 528.2, 530.2 ($M + H^+$).

2-{3-[2-(4-Brom-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäure 50

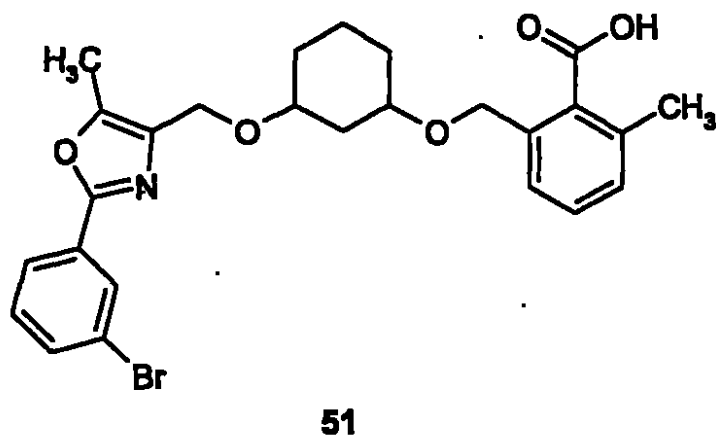
59



117 mg 49 werden in einer Mischung aus 10 ml tert.-Butanol und 1 ml 10 N. 5 Kaliumhydroxidlauge bei 90°C geführt. Nach zwei Tagen wird mit Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält 50 als amorphen Feststoff. $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{BrNO}_5$ (514.52), MS(ESI): 514.29, 516.29 ($\text{M} + \text{H}^+$).

10

Beispiel XXXII



15

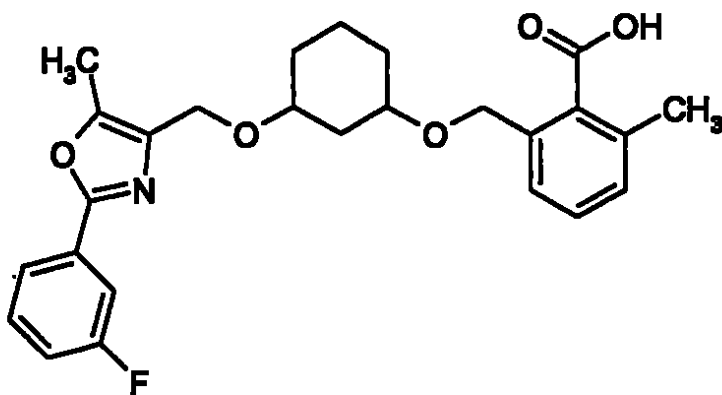
2-{3-[2-(3-Brom-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäure 51

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester

und 2-(3-Brom-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu Beispiel 50 das Produkt 51 mit dem Molekulargewicht 514.42 ($C_{28}H_{28}BrNO_5$), MS(ESI): 514.30, 516.30 ($M + H^+$).

5

Beispiel XXXIII



52

10

2-{3-[2-(3-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl-benzoesäure 52

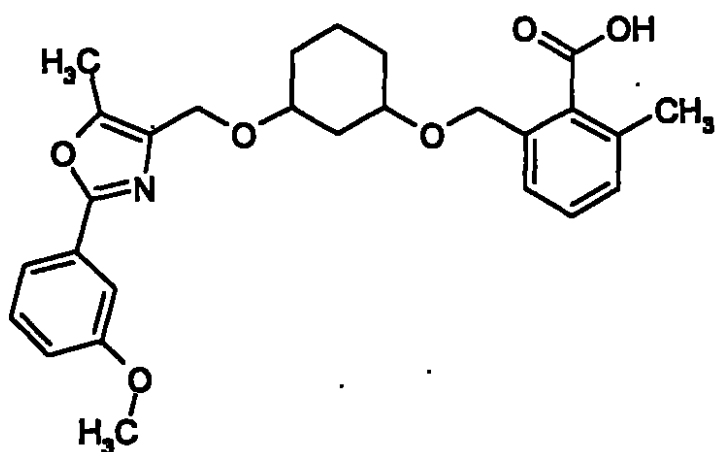
Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester

15 und 2-(3-Fluor-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das Produkt 52 mit dem Molekulargewicht 453.52 ($C_{28}H_{28}FNO_5$), MS(ESI): 454.35 ($M + H^+$).

20

61

Beispiel XXXIV

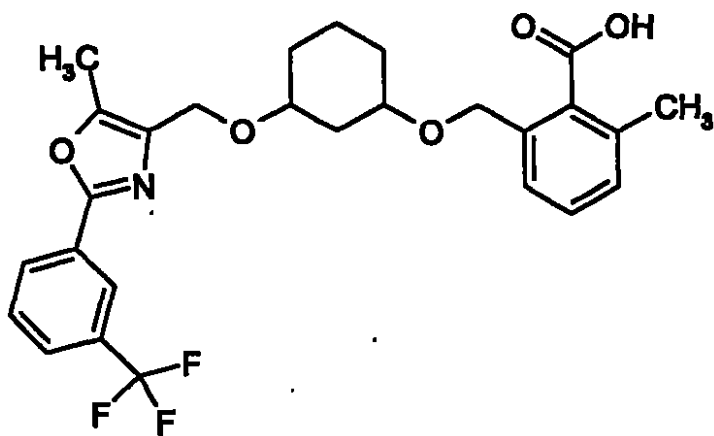


53

5 2-[3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl]-6-methyl- benzoessäure 53

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester und 2-(3-Methoxy-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das 10 Produkt 53 mit dem Molekulargewicht 465.55 ($C_{27}H_{31}NO_8$), MS(ESI): 466.37 ($M + H^+$).

Beispiel XXXV

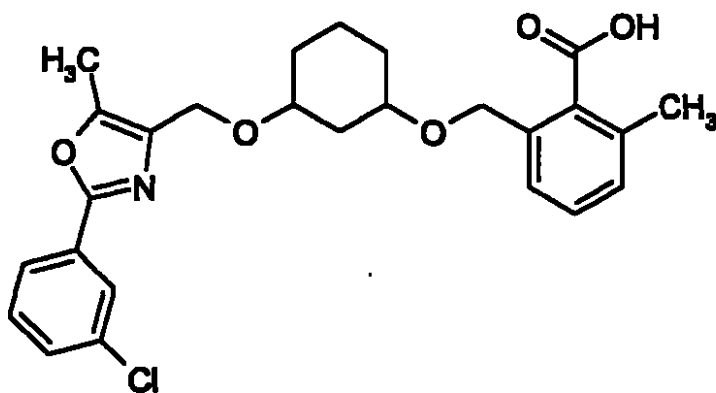


54

2-[3-[2-(3-Trifluormethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl]-6-methyl- benzoessäure 54

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester 5 und 2-(3-Trifluormethyl-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das Produkt 54 mit dem Molekulargewicht 503.52 ($C_{27}H_{28}F_3NO_5$), MS(ESI): 504.37 ($M + H^+$).

10 Beispiel XXXVI



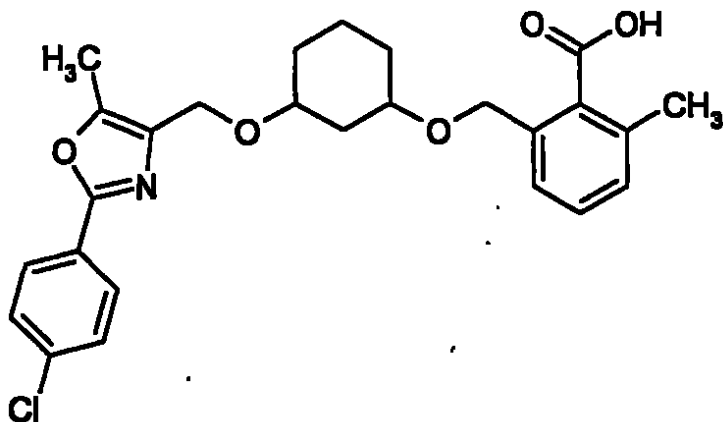
57

2-[3-[2-(3-Chlor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl]-6-methyl- benzoessäure 57

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester und 2-(3-Chlor-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazole erhält man analog zu 50 das Produkt 57 mit dem Molekulargewicht 469.97 ($C_{26}H_{28}ClNO_5$), MS(ESI): 470.43 ($M + 20 H^+$).

63

Beispiel XXXVII



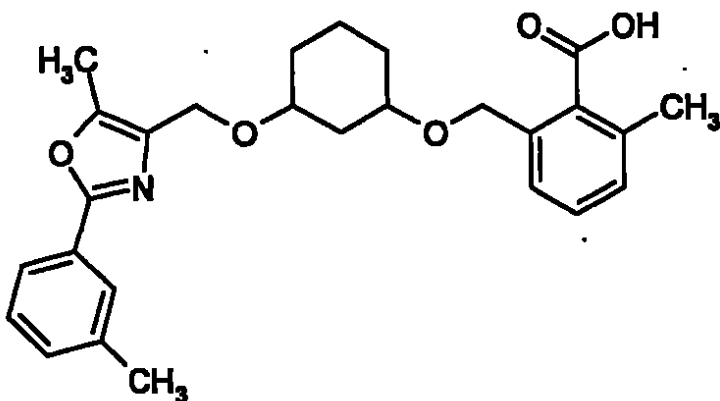
58

5 2-[3-[2-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl]-6-methyl- benzoessäure 58

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester und 2-(4-Chlor-phenyl)-4-Iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das 10 Produkt 58 mit dem Molekulargewicht 469.97 ($C_{28}H_{28}ClNO_5$), MS(ESI): 470.40 ($M + H^+$).

Beispiel XXXVIII

15



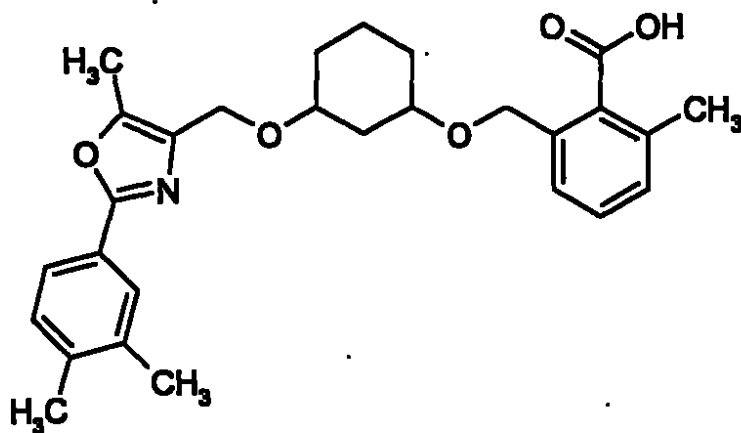
59

2-[3-[2-(3-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl]-6-methyl- benzoessäure 59

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester 5 und 2-(3-Methyl-phenyl)-4-Iodmethyl-5-methyl-oxazole erhält man analog zu 50 das Produkt 59 mit dem Molekulargewicht 449.55 ($C_{27}H_{31}NO_5$), MS(ESI): 450.53 ($M + H^+$).

Beispiel XXXIX

10



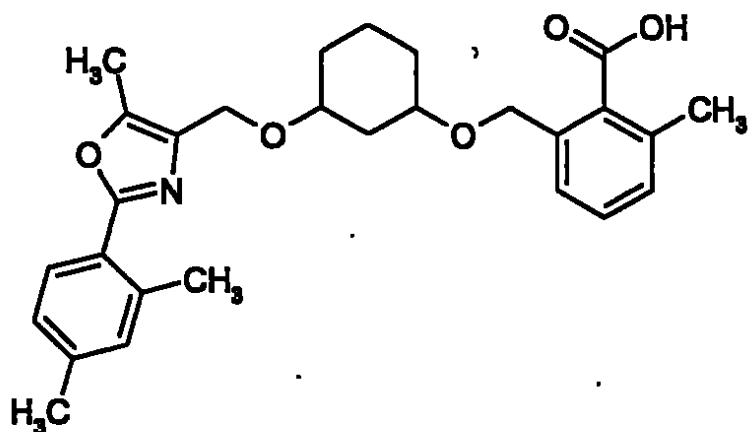
61

2-[3-[2-(3,4-Dimethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl]-6-methyl- benzoessäure 61

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester und 2-(3,4-Dimethyl-phenyl)-4-Iodmethyl-5-methyl-oxazole erhält man analog zu 50 das Produkt 61 mit dem Molekulargewicht 463.58 ($C_{28}H_{33}NO_5$), MS(ESI): 464.22 ($M + 20 H^+$).

65

Beispiel XL



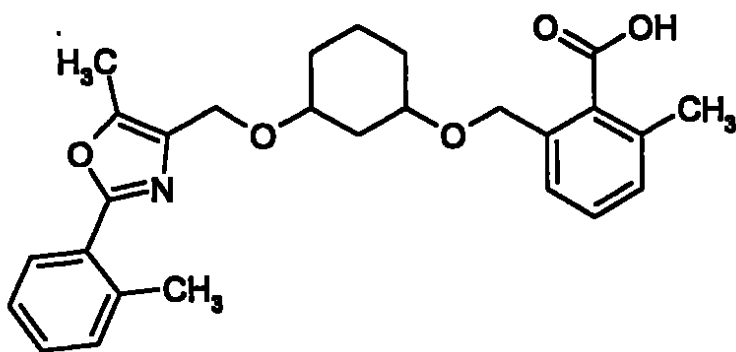
62

5 2-{3-[2-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäure 62

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester und 2-(2,4-Dimethyl-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazole erhält man analog zu 50 10 das Produkt 62 mit dem Molekulargewicht 463.58 ($C_{28}H_{33}NO_5$), MS(ESI): 464.22 ($M + H^+$).

Beispiel XLI

15



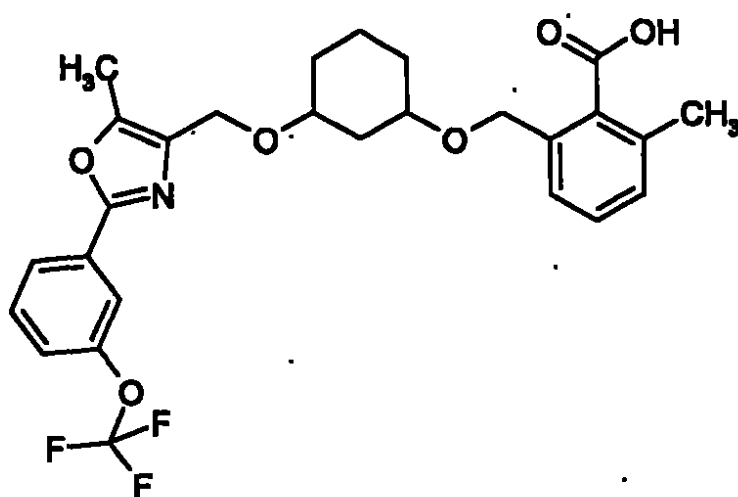
63

2-[3-[2-(2-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl]-6-methyl- benzoessäure 63

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester 5 und 2-(2-Methyl-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das Produkt 63 mit dem Molekulargewicht 449.55 ($C_{27}H_{31}NO_5$), MS(ESI): 450.20 ($M + H^+$).

Beispiel XLII

10



64

2-[3-[2-(3-Trifluormethoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl]-6-methyl- benzoessäure 64

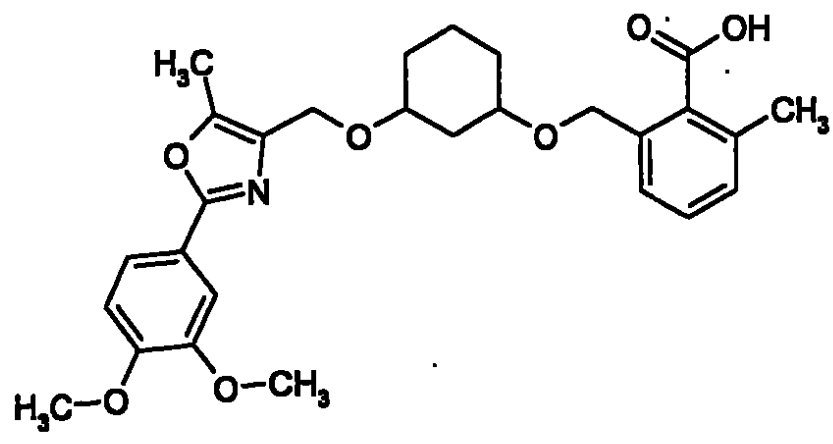
15

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester und 2-(3- Trifluormethoxy -phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das Produkt 64 mit dem Molekulargewicht 519.52 ($C_{27}H_{28}F_3NO_6$), MS(ESI): 520.20 ($M + H^+$).

20

67

Beispiel XLIII



5

67

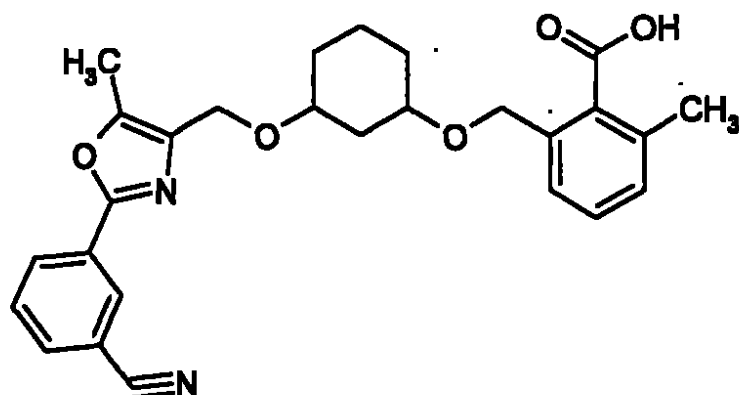
2-{3-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäure 67

10 Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester und 2-(3,4- Dimethoxy -phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das Produkt 67 mit dem Molekulargewicht 495.58 (C₂₈H₃₃NO₇), MS(ESI): 496.20 (M + H⁺).

15

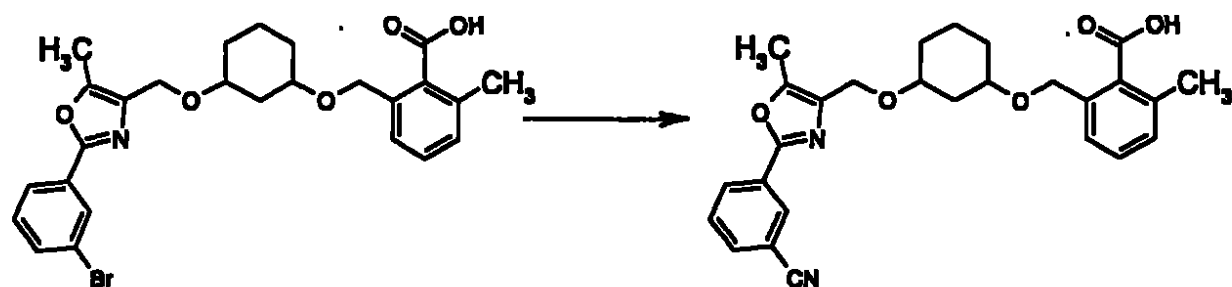
Beispiel XLIV

68



68

2-{3-[2-(3-Cyano-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy-methyl}-6-methyl- benzoessäure 68



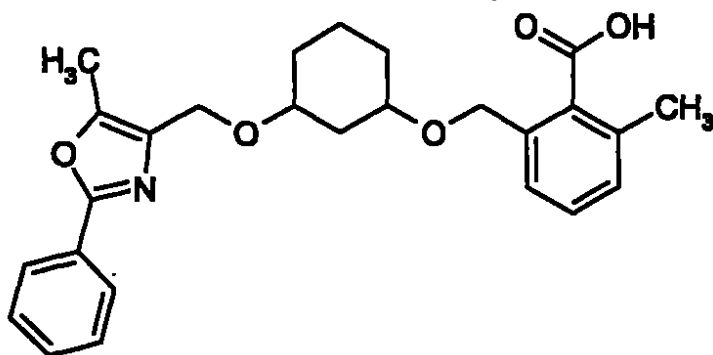
5

68

13 mg 2-{3-[2-(3-Bromo-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy -methyl}-6-methyl- benzoessäure und 25 mg Zinkcyanid werden in 5 ml Dimethylformamid 10 gelöst. Das Reaktionsgemisch wird entgast, mit Argon beschickt und mit 20 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium versetzt. Man rührt 12 Stunden bei 100°C nach. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird zum Reaktionsgemisch Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand 15 durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält 68 als amorphen hellgelben Feststoff. $C_{27}H_{28}N_2O_5$ (460.53), MS(ESI): 461.20 ($M + H^+$).

Beispiel XLV

69



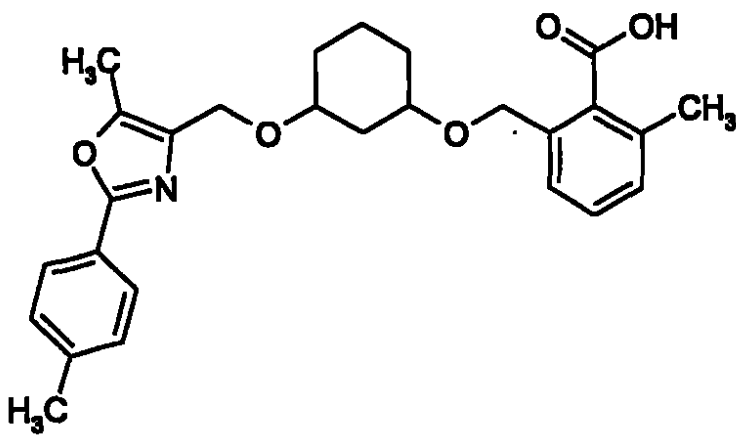
69

2-Methyl-6-[3-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-
5 benzoessäure 69

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester
und 2-Phenyl-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das Produkt 69
mit dem Molekulargewicht 435.52 ($C_{28}H_{29}NO_5$), MS(ESI): 436.32 ($M + H^+$).

10

Beispiel XLVI



15

70

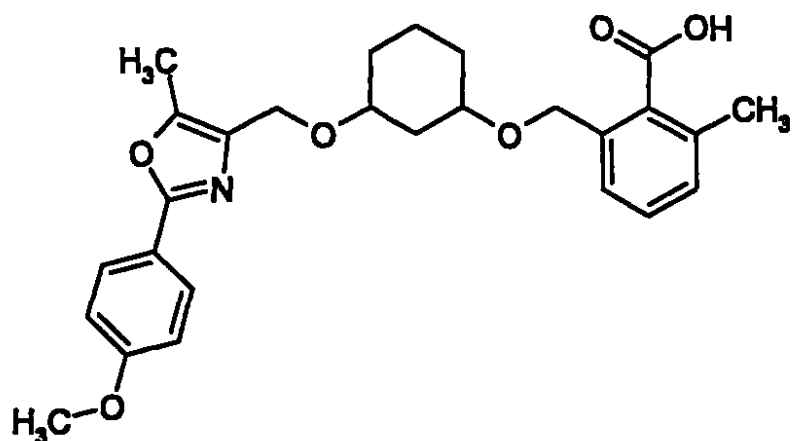
2-Methyl-6-[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-
benzoessäure 70

70

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester und 2-(4-Methyl-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das Produkt 70 mit dem Molekulargewicht 449.55 ($C_{27}H_{31}NO_5$), MS(ESI): 450.36 ($M + H^+$).

71

Beispiel XLVII



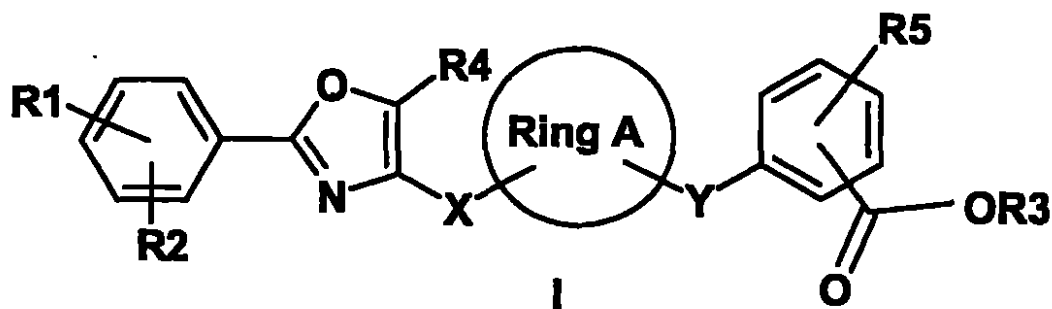
71

5 2-[3-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl- benzoessäure 71

Aus 2-(3-Hydroxy-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoessäuremethylester und 2-(4-Methoxy-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man analog zu 50 das 10 Produkt 71 mit dem Molekulargewicht 465.55 ($C_{27}H_{31}NO_6$), MS(ESI): 466.37(M + H⁺).

Patentansprüche:

5 1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder
 10 Cycloalkenylingen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch
 Sauerstoffatome ersetzt sein können;

R1, R2, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃,
 (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

15

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

X (C₁-C₆)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere
 Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

20

Y (C₁-C₆)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere
 Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

5 Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

10 R₁, R₂, R₄ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl;

R₅ (C₁-C₈)-Alkyl;

15 R₃ H, (C₁-C₈)-Alkyl;

X (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

20 Y (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25 3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl;

30 R₁, R₂ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl;

R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl;

X (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

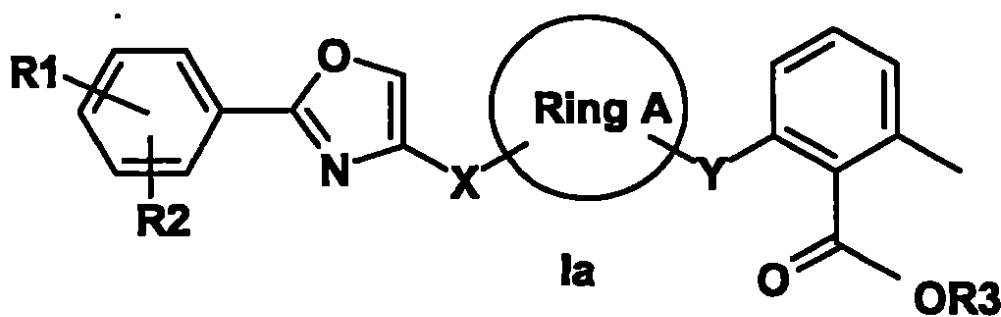
5

Y (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10

4. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 mit der Struktur Ia



15

Ring A Cyclohexyl;

R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl;

20

R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl;

X (C₁-C₈)-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

25

Y C₁-C₈-Alkyl, wobei in der Alkylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

10

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere Wirkstoffe.

15 7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere Lipid- oder Triglycerid-senkende Wirkstoffe

20 8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

25 9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1
30 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndrom X.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von gestörter Glucose Toleranz.

5

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Essstörungen.

10 13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Obesitas.

14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Kardiomyopathie.

15. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

20

16. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Osteoporose.

25 17. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Atherosklerose.

18. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Morbus Alzheimer.

30

19. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Entzündungen.
- 5 20. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.
- 10 21. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabets.
- 15 22. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndromen X.
- 20 23. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/09221

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/421 C07D263/32 C07D413/12 A61K31/422 A61P3/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 64876 A (MCGEEHAN GERARD M ;MORRIS ROBERT (US); ZHANG LITAO (US); BOBKO MAR) 2 November 2000 (2000-11-02) cited in the application claims 1,43 page 8, line 31 -page 9, line 7	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 October 2002

Date of mailing of the international search report

23/10/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patankian 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/09221

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0064876	A	02-11-2000	
		AU 4807000 A	10-11-2000
		BR 0010126 A	26-02-2002
		CN 1356983 T	03-07-2002
		CZ 20013834 A3	17-04-2002
		EP 1177176 A1	06-02-2002
		HU 0200997 A2	29-07-2002
		NO 20015226 A	05-12-2001
		WO 0064876 A1	02-11-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 02/09221

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/421 C07D263/32 C07D413/12 A61K31/422 A61P3/06

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Qualifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 64876 A (MCGEEHAN GERARD M ;MORRIS ROBERT (US); ZHANG LITAO (US); BOBKO MAR) 2. November 2000 (2000-11-02) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,43 Seite 8, Zeile 31 -Seite 9, Zeile 7	1-23

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Steht Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* Meeres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung betrachtet wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Oktober 2002

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

23/10/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bevollmächtigter

Kollmannsberger, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 02/09221

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WD 0064876 A	02-11-2000	AU 4807000 A	10-11-2000
		BR 0010126 A	26-02-2002
		CN 1356983 T	03-07-2002
		CZ 20013834 A3	17-04-2002
		EP 1177176 A1	06-02-2002
		HU 0200997 A2	29-07-2002
		NO 20015226 A	05-12-2001
		WD 0064876 A1	02-11-2000

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

- (19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI
- (43) Fecha de Publicación Internacional
13 Marzo 2003 (13.03.2003)
PCT
- (10) Número de Publicación Internacional
WO 03/020269 A1

-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/421, C07D 263/32, 413/12, A61K 31/422, A61P 3/06.
 - (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/09221
 - (22) Fecha de Presentación Internacional: 17 Agosto 2002 (17.08.2002)
 - (25) Idioma de Presentación: Alemán
 - (26) Idioma de Publicación: Alemán
 - (30) Datos relacionados con la Prioridad:
10142734.4 31 Agosto 2001 (31.08.2001) DE
10223273.3 24 Mayo 2002 (24.05.2002) DE
 - (71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE);
Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE)
 - (72) Inventores: GLOMBIK, Heiner, Am Lotzenwald 42, 65719 Hofheim (DE).
FALK, Eugen; Völklingerweg 15, 60529 Frankfurt (DE). FRICK, Wendelin;
Schornmühlstrasse 3, 65510 Hünsteiten-Beuerbach (DE). KEIL, Stefanie; Am
Kreishaus 12, 65719 Hofheim (DE). SHÄFER, Hans-Ludwing; Steingasse
Hinterior 2, 35260 Stadtallendorf (DE). WENDLE, Wolfgang; Ringstrasse 25,
D-81375 Munich (DE).
 - (81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW
 - (84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:
- con reporte de búsqueda internacional
Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre
Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la
Gaceta del PCT.

(54) Título: DERIVADOS DIARIL CICLOALQUIL, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN Y SU USO COMO ACTIVADORES PPAR

(57) Extracto: La invención se relaciona con derivados diaril cicloalquil y sus sales fisiológicamente compatibles y derivados fisiológicamente funcionales. La invención también se relaciona con compuestos de la fórmula (I), donde los grupos son definidos como en la descripción, con sus sales fisiológicamente compatibles y con un método para producirlos. Los compuestos tienen propiedades reductoras de lípidos y/o triglicéridos y son adecuados por ejemplo, para tratar desordenes metabólicos de lípidos, diabetes tipo II y síndrome X.

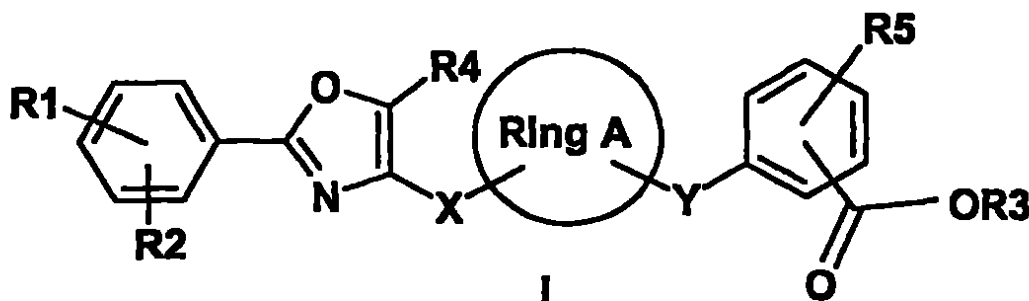
DERIVADOS DE DIARILCICLOALQUILO, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN COMO AGENTES ACTIVADORES DEL PPAR

5 El invento se refiere a derivados de diarilcicloalquilo, así como a sus sales fisiológicamente compatibles y derivados funcionales fisiológicamente.

Ya se han descrito en el estado de la técnica compuestos con estructura similar para el tratamiento de hiperlipidemia y diabetes (véase el documento de patente PCT/US/00/11490).

10 El invento se estableció la misión de poner a disposición compuestos que desarrollen un efecto de disminución del nivel de triglicéridos, terapéuticamente aprovechable, con una influencia favorable sobre el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono, en particular en el caso de los cuadros morbosos de las dislipidemias, de la diabetes del tipo II y del síndrome metabólico / síndrome X. En particular la misión consistió en poner a
15 disposición compuestos con efecto mejorado con respecto a los compuestos tomados del documento PCT/US14490. Esto se debe conseguir en particular mediante una activación del receptor PPAR α .

El invento se refiere por lo tanto a compuestos de la fórmula I



20

en los que

Ring A significa cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₃-C₈), realizándose en los anillos de cicloalquilo o cicloalqueno que uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno;

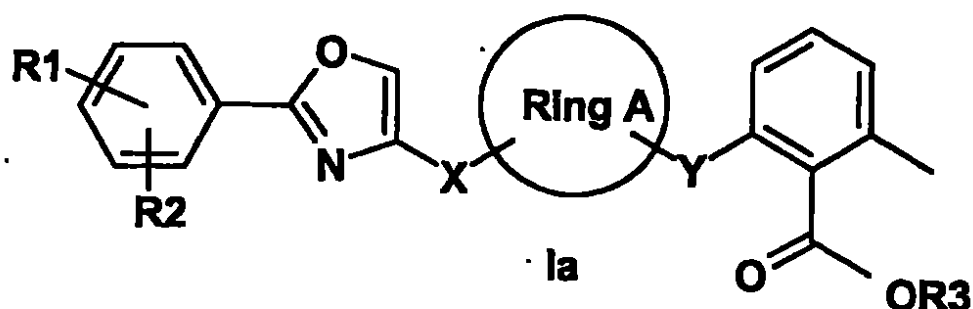
25 **R1, R2, R4, R5** independientemente unos de otros, significan H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈);

R3 significa H, alquilo (C₁-C₈);

X significa alquilo (C₁-C₈), pudiendo en el grupo alquilo uno o varios átomos de carbono estar reemplazados por átomos de oxígeno;

- Y** significa alquilo (C_1-C_6), realizándose en el grupo alquilo que uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno; así como sus sales fisiológicamente compatibles.
- 5** Se prefieren compuestos de la fórmula I, en los que
- Ring A** significa cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquenilo (C_3-C_6), realizándose en los anillos de cicloalquilo o cicloalquenilo que uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno;
- R1, R2, R4** independientemente unos de otros, significan H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6);
- 10** **R5** significa alquilo (C_1-C_6);
- R3** significa H, alquilo (C_1-C_6);
- X** significa alquilo (C_1-C_6), realizándose en el grupo alquilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;
- 15** **Y** significa alquilo (C_1-C_6), realizándose en el grupo alquilo que uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno; así como sus sales fisiológicamente compatibles.
- Se prefieren especialmente compuestos de la fórmula I, en los que
- 20** **Ring A** significa cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquenilo (C_3-C_6);
- R1, R2** independientemente uno de otro, significan H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6);
- R3** significa H, alquilo (C_1-C_6);
- X** significa alquilo (C_1-C_6), realizándose en el grupo alquilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;
- 25** **Y** significa alquilo (C_1-C_6), realizándose en el grupo alquilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno; así como sus sales fisiológicamente compatibles.

Se prefieren muy especialmente compuestos de la fórmula I, con la estructura la



en los que

- Ring A** significa ciclohexilo;
- 5 **R1, R2** independientemente uno de otro, significan H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₈), O-alquilo (C₁-C₈);
- R3** significa H, alquilo (C₁-C₈);
- X** significa alquilo (C₁-C₈), realizándose en el grupo alquilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;
- 10 **Y** significa alquilo (C₁-C₈), realizándose en el grupo alquilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;
- así como sus sales fisiológicamente compatibles.

El invento se refiere a compuestos de la fórmula I, en forma de sus racematos, mezclas racémicas y enantiómeros puros, así como a sus diastereoisómeros, y a mezclas de ellos.

Los radicales alquilo en los sustituyentes R1, R2, R3, R4 y R5 pueden ser tanto lineales como ramificados.

Las sales farmacéuticamente compatibles, a causa de su más alta solubilidad en agua, son especialmente apropiadas para aplicaciones medicinales en comparación con los compuestos de partida o de base. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente compatible. Apropiadas sales por adición de ácidos farmacéuticamente compatibles de los compuestos conformes al invento son sales de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, así como de ácidos orgánicos, tales como p.ej. los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico. Apropiadas sales básicas farmacéuticamente compatibles son sales de amonio, sales de metales al-

calinos (tales como sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalino-térreos (tales como sales de magnesio y calcio).

Las sales con un anión no compatible farmacéuticamente, tales como por ejemplo el trifluoroacetato, pertenecen asimismo al marco del invento como útiles productos
5 Intermedios para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente compatibles y/o para la utilización en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo *in vitro*.

El concepto de "derivado funcional fisiológicamente" que aquí se utiliza, designa cualquier derivado fisiológicamente compatible de un compuesto de la fórmula I, conforme al invento, p.ej. un éster, que en el caso de administrarse a un mamífero, tal como p.ej. a
10 un ser humano, está en situación de formar (directa o indirectamente) un compuesto de la fórmula I o un metabolito activo de éste.

Entre los derivados funcionales fisiológicamente se cuentan también profármacos de los compuestos conformes al invento, tales como por ejemplo los que se describen en la cita de H. Okada y colaboradores, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Tales profár-
15 macos pueden ser metabolizados *in vivo* para formar un compuesto conforme al invento. Estos profármacos pueden ser por sí mismos activos o no.

Los compuestos conformes al invento se pueden presentar también en diferentes formas polimorfas, p.ej. como formas amorfas y polimorfas cristalinas. Todas las formas polimorfas de los compuestos conformes al invento pertenecen al marco del invento y
20 constituyen otro aspecto adicional del invento.

Seguidamente, todas las menciones a "compuesto(s) de acuerdo con la fórmula I" se refieren a compuesto(s) de la fórmula I como antes se han descrito, así como a sus sales, solvatos y derivados funcionales fisiológicamente como aquí se han descrito.

La cantidad de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, que es necesaria para conseguir el deseado efecto biológico, es dependiente de una serie de factores, p.ej. del
25 compuesto específico escogido, de la utilización pretendida, del modo de la administración y del estado clínico del paciente. En general, la dosis diaria está situada en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg y 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, p.ej. de 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar situada p.ej. en el
30 intervalo de 0,3 a 1,0 mg/kg, que apropiadamente se puede administrar en forma de una infusión del 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las apropiadas soluciones para infusión, destinadas a estas finalidades, pueden contener p.ej. de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg por mililitro. Las dosis individuales pueden contener p.ej. de 1 mg a 10 g de la sustancia activa. Por consiguiente, las ampollas para inyecciones pueden
35 contener por ejemplo de 1 mg a 100 mg y las formulaciones de dosis individuales adminis-

trables por vía oral, tales como por ejemplo tabletas o cápsulas, pueden contener por ejemplo de 1,0 a 1.000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. Para la terapia de los estados antes mencionados, los compuestos de acuerdo con la fórmula I se pueden utilizar por sí mismos como tal compuesto, pero preferiblemente se presentan con un vehículo compatible en forma de una composición farmacéutica. El vehículo debe naturalmente ser compatible, en el sentido de que ha de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no ha de ser perjudicial para la salud del paciente. El vehículo puede ser un material sólido o un líquido o pueden presentar ambos estados y se formula preferiblemente junto con el compuesto como una dosis individual, por ejemplo como una tableta, que puede contener de 0,05 % a 95 % en peso de la sustancia activa. Otras sustancias farmacéuticamente activas pueden estar presentes asimismo, inclusive otros compuestos de acuerdo con la fórmula I. Las composiciones farmacéuticas conformes al invento se pueden preparar de acuerdo con uno de los conocidos métodos farmacéuticos, que en lo esencial consisten en que los ingredientes se mezclan con materiales de vehículo y/o coadyuvantes farmacológicamente compatibles.

Las composiciones farmacéuticas conformes al invento son aquéllas que son apropiadas para la administración por las vías oral, rectal, tópica, peroral (p.ej. sublingual) y parenteral (p.ej. subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aún cuando el modo de administración más apropiado es dependiente en cada caso individual del tipo y de la gravedad del estado que se haya de tratar y del tipo del compuesto de acuerdo con la fórmula I, que en cada caso se utilice. También las formulaciones grageadas y las formulaciones retardadas grageadas pertenecen al marco del invento. Se prefieren las formulaciones que son resistentes a los ácidos y a los jugos gástricos. Apropiados revestimientos resistentes a los jugos gástricos comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli-(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y del éster metílico de ácido metacrílico.

Apropiados compuestos farmacéuticos para la administración por vía oral se pueden presentar en unidades separadas, tales como por ejemplo cápsulas, cápsulas-obleas, tabletas para chupar o tabletas, que en cada caso contienen una determinada cantidad del compuesto de acuerdo con la fórmula I; en forma de polvos o granulados; en forma de una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión del tipo de aceite en agua o de agua en aceite. Estas composiciones se pueden formular, tal como ya se ha mencionado, de acuerdo con cualquier método farmacéutico apropiado, que abarque una etapa en la que se ponen en contacto la sustancia activa y el vehículo (que puede constar de uno o varios ingredientes adicionales). Por lo general, las compo-

siciones se preparan mediante mezclamiento uniforme y homogéneo de la sustancia activa con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual el producto, caso de que sea necesario, se conforma. Así, por ejemplo, se puede producir una tableta, prensando o conformando un polvo o granulado del compuesto, eventualmente junto con uno o varios ingredientes adicionales. Las tabletas prensadas se pueden producir mediante compresión a la forma de tabletas del compuesto en forma libremente fluyente, tal como por ejemplo la de un polvo o granulado, eventualmente mezclado con un agente aglutinante, un agente de deslizamiento, un diluyente inerte y/o uno (o varios) agentes tensioactivos y/o dispersantes en una máquina apropiada. Las tabletas conformadas se pueden producir por conformación del compuesto en forma de polvo, humedecido con un agente diluyente líquido inerte, en una máquina apropiada.

Las composiciones farmacéuticas, que son apropiadas para una administración por vía peroral (sublingual), comprenden tabletas para chupar, que contienen un compuesto de acuerdo con la fórmula I junto con una sustancia saboreante, usualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas, que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábica.

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración por vía parenteral comprenden preferiblemente formulaciones acuosas estériles de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, que preferiblemente son isotónicas con la sangre del organismo receptor previsto. Estas formulaciones se administran preferiblemente por vía intravenosa, aún cuando la administración puede efectuarse también por vía subcutánea, intramuscular o intradérmica como una inyección. Estas formulaciones se pueden preparar preferiblemente mezclando el compuesto con agua y haciendo que la solución obtenida sea estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables conformes al invento contienen por lo general de 0,1 a 5 % en peso del compuesto activo.

Apropiadas composiciones farmacéuticas para la administración por vía rectal se presentan preferiblemente como supositorios con dosis individuales. Éstos se pueden producir mezclando un compuesto de acuerdo con la fórmula I junto con uno o varios vehículos sólidos habituales, por ejemplo manteca de cacao, y llevando la mezcla resultante a su forma definitiva.

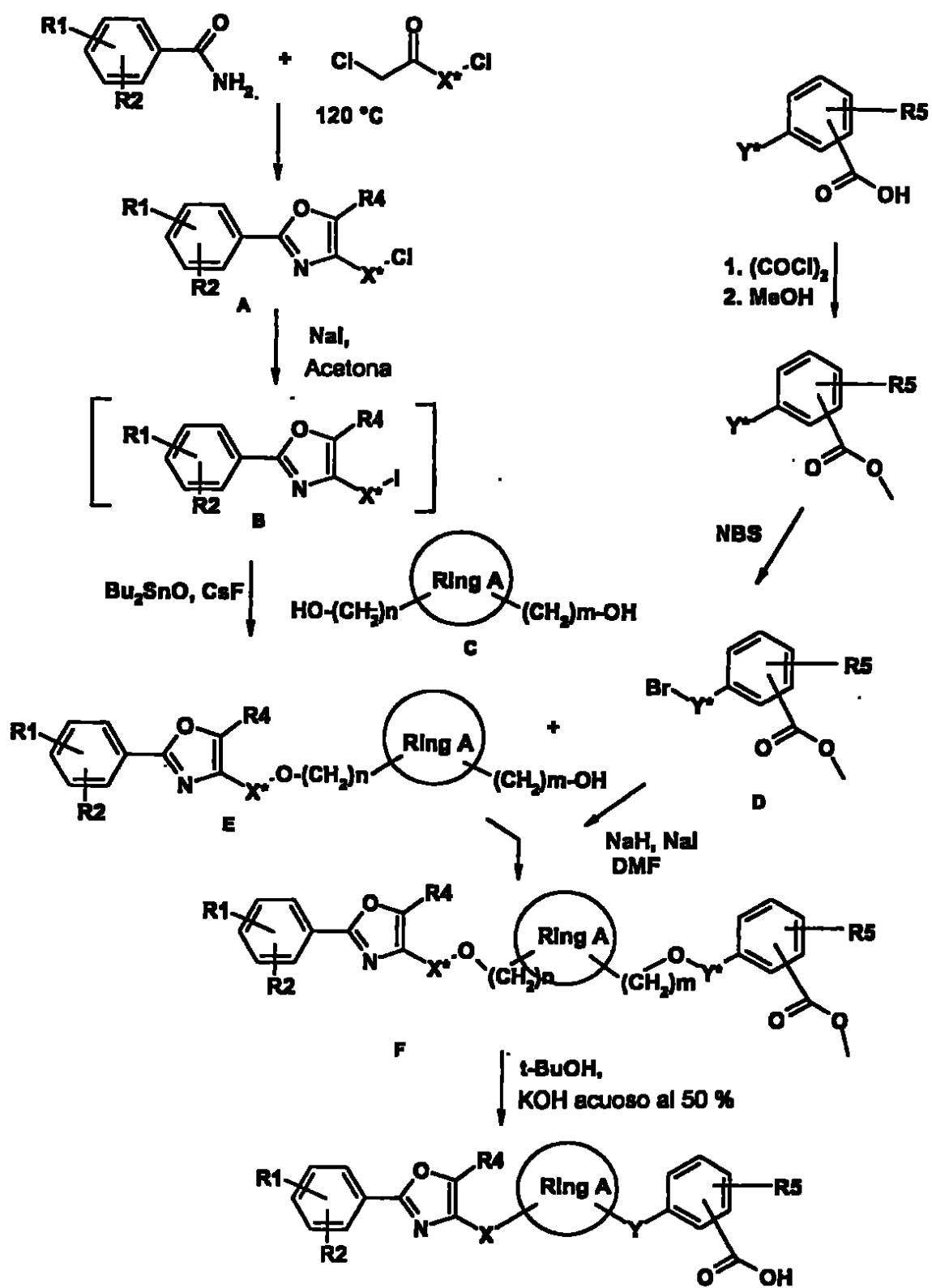
Las composiciones farmacéuticas apropiadas para la aplicación por vía tópica sobre la piel se presentan preferiblemente en forma de pomada, crema, loción, pasta, proyección, aerosol o aceite.

Como vehículos se pueden utilizar vaselina, lanolina, polietilén-glicoles, alcoholes o combinaciones de dos o varias de estas sustancias. La sustancia activa se presenta por

lo general en una concentración de 0,1 a 15 % en peso de la composición, por ejemplo de 0,5 a 2 %.

También es posible una administración por vía transdérmica. Apropriadas composiciones farmacéuticas para aplicaciones transdérmicas se pueden presentar en forma de
5 emplastos individuales, que son apropiados para un estrecho contacto con la epidermis del paciente durante largo tiempo. Tales emplastos contienen apropiadamente la sustancia activa en una solución acuosa eventualmente tamponada, disuelta y/o dispersada en un agente adhesivo, o dispersada en un polímero. Una apropiada concentración de la
10 sustancia activa es la de aproximadamente 1 % a 35 %, de modo preferido de aproximadamente 3 % a 15 %. Como una posibilidad especial, la sustancia activa, tal como se describe por ejemplo en Pharmaceutical Research, 2(6); 318 (1986), se puede poner en libertad mediante transporte eléctrico o iontoforesis.

Es objeto del invento además un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I, caracterizado porque los compuestos de la fórmula I se obtienen
15 procediendo de acuerdo con el siguiente esquema de reacciones:



Para ello, los compuestos de la fórmula general A, en los que R1, R2, R4 y X tienen los significados antes descritos, se hacen reaccionar con NaI en acetona mediando calentamiento a reflujo durante 12 a 24 horas para formar un compuesto de la fórmula general B.

- 5 El compuesto de la fórmula general B se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general C, en el que n y m pueden significar en cada caso 0-5, para formar un compuesto de la fórmula general E, en el que R1, R2, R4, m, n y X tienen los significados antes descritos. En este caso, a) el componente C se desprotona en el seno de un disolvente inerte, tal como dimetil-formamida o tetrahidrofurano, con hidruro de sodio a la temperatura ambiente y a continuación se hace reaccionar con el halogenuro a aproximadamente 70°C, o b) el componente C se calienta primeramente con óxido de dibutil-estaño
10 en el seno de tolueno durante varias horas en un aparato separador de agua, y luego, mediando adición de dimetil-formamida, fluoruro de cesio y del yoduro B, se hace reaccionar por agitación durante varias horas a la temperatura ambiente para formar el compuesto E.
15

El compuesto de la fórmula general E se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general D, en el que Y tiene el significado antes descrito, para formar un compuesto de la fórmula general F, en el que R1, R2, R4, R5, X e Y tienen los significados antes descritos. Para la unión de un enlace de éter, el compuesto E se desprotona por ejemplo en el seno de una mezcla de dimetil-formamida y tetrahidrofurano con una base fuerte, tal como hidruro de sodio, a la temperatura ambiente, y luego se alquila con un componente D, preferiblemente mediando adición de yoduro de sodio.
20

El compuesto de la fórmula general F se hace reaccionar para formar compuestos de la fórmula I, sometiendo a la función de éster, por ejemplo mediante calentamiento con hidróxido de sodio en el seno de un alcohol (etanol, terc. butanol), a una saponificación y poniendo en libertad el grupo de ácido carboxílico de la fórmula I por acidificación. Este grupo de ácido carboxílico se puede derivatizar de acuerdo con métodos usuales para formar el grupo de la fórmula $-(C=O)-OR_3$ en el que R3 tiene el significado antes descrito. Los compuestos de la fórmula I se distinguen por favorables efectos sobre trastornos del metabolismo. Ellos influyen de un modo positivo sobre el metabolismo de las grasas y los azúcares, disminuyen en particular el nivel de triglicéridos y son apropiados para la prevención y el tratamiento de la diabetes del tipo II y la arteriosclerosis.
25
30

Los compuestos se pueden administrar a solas o en combinación con una o varias sustancias farmacológicamente activas adicionales, que tienen por ejemplo unos efectos favorables sobre trastornos del metabolismo y que se seleccionan, por ejemplo, entre
35

agentes anti-diabéticos, anti-adiposidad, sustancias activas que disminuyen la presión sanguínea (hipotensoras) y sustancias activas para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones que son provocadas por una diabetes y que están asociados con una diabetes. Como sustancias farmacológicamente activas adicionales se adecuan en particular:

Todos los agentes anti-diabéticos, que se mencionan en la obra Rote Liste 2001, capítulo 12. Ellos se pueden combinar con los compuestos de la fórmula I conformes al invento en particular para mejorar sinérgicamente el efecto. La administración de la combinación de sustancias activas se puede efectuar por administración separada de las sustancias activas a los pacientes o en forma de formulaciones combinadas, en las que varias sustancias activas se presentan en una misma formulación farmacéutica. La mayor parte de las sustancias activas seguidamente reseñadas se divulgan en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names [Diccionario USP de USAN y nombres internacionales de fármacos], Farmacopea de los EE.UU., Rockville 2001.

Los agentes anti-diabéticos comprenden insulina y derivados de insulina, tales como p.ej. Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1984, insulinas de acción rápida (véase el documento de patente de los EE.UU. US 6.221.633), derivados de GLP-1 tales como p.ej. los que se habían divulgado en el documento de solicitud de patente internacional WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S, así como sustancias activas hipoglucémicas con actividad por vía oral.

Las sustancias activas hipoglucémicas con actividad por vía oral comprenden preferiblemente sulfonil-ureas, biguanidas, meglitinida, oxadiazolidinadionas, tiazolidinadionas, agentes inhibidores de glucosidasa, agentes antagonistas de glucagón, agentes agonistas de GLP-1, agentes para abrir canales de potasio, tales como p.ej. los que se divulgaron en los documentos de solicitudes de patente internacionales WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, agentes sensibilizadores para la insulina, agentes inhibidores de enzimas hepáticas, que participan en la estimulación de la gluconeogénesis y/o la glicogenolisis, agentes moduladores de la ingestión de glucosa, compuestos que modifican el metabolismo de las sustancias grasas, tales como sustancias activas anti-hiperlipidémicas y sustancias activas anti-lipidémicas, compuestos que disminuyen la ingestión de alimentos, agentes agonistas de PPAR y PXR, y sustancias activas que actúan sobre el canal de potasio de las células beta, que depende de ATP.

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

latina.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de la resorción de colesterol, tal como p.ej. ezetimibe, tiqueside, pamaqueside.

5 En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente agonista de PPAR gamma, tal como p.ej. rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente agonista de PPAR alfa, tal como p.ej. GW 10 9578, GW 7647.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente agonista mixto de PPAR alfa / gamma tal como p.ej. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, o como se describe en los documentos PCT/US 11833, PCT/US 11490, y en el de solicitud de patente alemana DE 15 10142734.4.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un fibrato, tal como p.ej. fenofibrato, clofibrato, bezafibrato.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de MTP, tal como p.ej. Impliprida, 20 BMS-201038, R-103757.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de la resorción de ácidos biliares (véanse p.ej. los documentos de patentes de los EE.UU. US 6.245.744 ó US 6.221.897), 25 tal como p.ej. HMR 1741.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de CETP, tal como p.ej. JTT-705.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente polimérico adsorbente de ácidos biliares, tal como p.ej. colestiramina, colesevelam. 30

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inductor de receptores de LDL (véase el documento US 6.342.512), tal como p.ej. HMR1171, HMR1586.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de ACAT, tal como p.ej. avasimi- 35

be.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente anti-oxidante tal como p.ej. OPC-14117.

5 En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente Inhibidor de lipasas de lipoproteínas, tal como p.ej. NO-1886.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de ATP-citrato-licasa, tal como p.ej. SB-204990.

10 En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente Inhibidor de la sintetasa de escualeno, tal como p.ej. BMS-188494.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente antagonista de lipoproteína(a), tal como p.ej. CI-1027 o ácido nicotínico.

15 En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de lipasa, tal como p.ej. orlistato.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con insulina.

20 En el caso de una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una sulfonil-urea, tal como p.ej. tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida.

En el caso de una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una biguanida, tal como p.ej. metformina.

25 En el caso de nuevamente una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una meglitinida, tal como p.ej. repaglinida.

En el caso de una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una tiazolidinadiona, tal como p.ej. troglitazona, ciglitazona, ploglitazona, rosiglitazona, o con los compuestos divulgados en el documento WO 97/41097 de la entidad Dr. Reddy's Research Foundation, en particular la 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona.

30 En el caso de una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de α -glucosidasa, tal como p.ej. miglitol o acarbosa.

35 En el caso de una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una sustancia activa, que actúa sobre el canal de potasio de las células

beta dependiente de ATP, tal como p.ej. tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

En el caso de una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con más de uno de los compuestos precedentemente mencionados, p.ej. en
5 combinación con una sulfonil-urea y metformina, una sulfonil-urea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonil-urea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc..

En el caso de otra forma de realización adicional, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con agentes moduladores de CART (véase "Cocaine-
10 amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" ["Un transcrito regulado por cocaína y anfetaminas influye sobre el metabolismo de energía, la ansiedad y el vaciado gástrico en ratones"], Asakawa, A. y colaboradores, M.: Hormone and Metabolic Research [Investigación hormonal y metabólica], (2001), 33(9), 554-558), agentes antagonistas de NPY, p.ej. {4-[(4-amino-quinazolin-2-
15 ilamino)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido naftaleno-1-sulfónico; hidrocloreuro (CGP 71683A)), agentes agonistas de MC4 (p.ej. [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]amida de ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico; (documento WO 01/91752)), agentes antagonistas de orexina (p.ej. 1-(2-metil-benzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-il-urea; hidrocloreuro (SB-
20 334867-A)), agentes agonistas de H3 (sal con ácido oxálico de (3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona (documento WO 00/63208)); agentes agonistas de TNF, agentes antagonistas de CRF (p.ej. [2-metil-9-(2,4,6-trimetil-fenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]-dipropil-amina (documento WO 00/66585)), agentes antagonistas de CRF BP (p.ej. urocortina), agentes agonistas de urocortina, agentes agonistas de $\beta 3$ (p.ej. 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetil-fenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)-etilamino]-etanol; hidrocloreuro (documento WO 01/83451)), agentes agonistas de MSH (Melanocyt-stimullerendes Hormon = hormona estimuladora de melanocitos), agentes agonistas de CCK-A (p.ej. sal con ácido trifluoroacético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenil)-5-(2-ciclohexil-etil)-tiazol-2-ilcarbamoi]-5,7-dimetil-indol-1-il}-acético (docu-
30 mento WO 99/15525)); agentes inhibidores de la ingestión renovada de serotonina (p.ej. dexfenfluramina), compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos (p.ej. el documento WO 00/71549), agentes agonistas de 5HT, p.ej. la sal con ácido oxálico de 1-(3-etil-benzofuran-7-il)-piperazina (documento WO 01/09111), agentes agonistas de bombesina, agentes agonistas de galanina, una hormona del crecimiento (p.ej. una hormona del crecimiento humana), compuestos que liberan hormonas del crecimiento (éster terc.-

butílico de ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-Isoquinolina-2-carboxílico (documento WO 01/85695)), moduladores de las proteínas 2 ó 3 que desacoplan a agentes agonistas de TRH (véase p.ej. el documento de patente europea EP 0.462.884), agentes agonistas de leptina (véase p.ej. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity [Agentes agonistas de leptina como un enfoque potencial para el tratamiento de la obesidad]. Drugs of the Future [Fármacos del futuro] (2001), 26(9), 873-881), agentes agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), agentes inhibidores de lipasas y amilasas (véase p.ej. el documento WO 00/40569), agentes moduladores de los PPAR (véase p.ej. el documento WO 00/78312), agentes moduladores de los RXR o agentes agonistas de TR-β.

En el caso de una forma de realización del invento, se describe la sustancia activa adicional leptina; véase p.ej. "Perspectives in the therapeutic use of leptin" [Perspectivas en el uso terapéutico de leptina], Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier, Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

En el caso de una forma de realización se describe la sustancia activa adicional dexanfetamina o anfetamina.

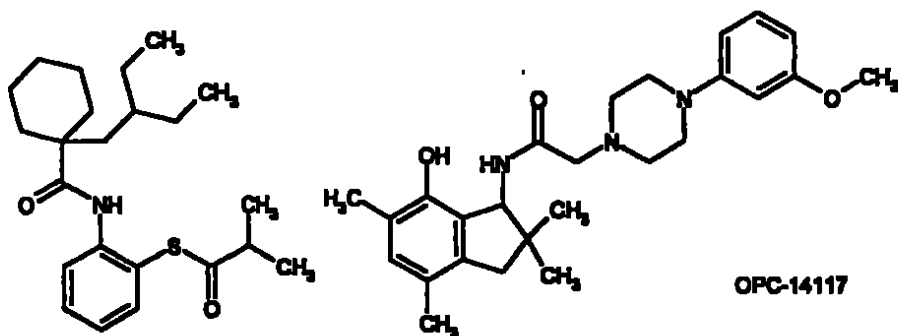
En el caso de una forma de realización se describe la sustancia activa adicional fenfluramina o dexfenfluramina.

En todavía otra forma de realización se describe la sustancia activa adicional sibutramina. En el caso de una forma de realización se describe la sustancia activa adicional orlistato. En el caso de una forma de realización se describe la sustancia activa adicional mazindol o fentermina.

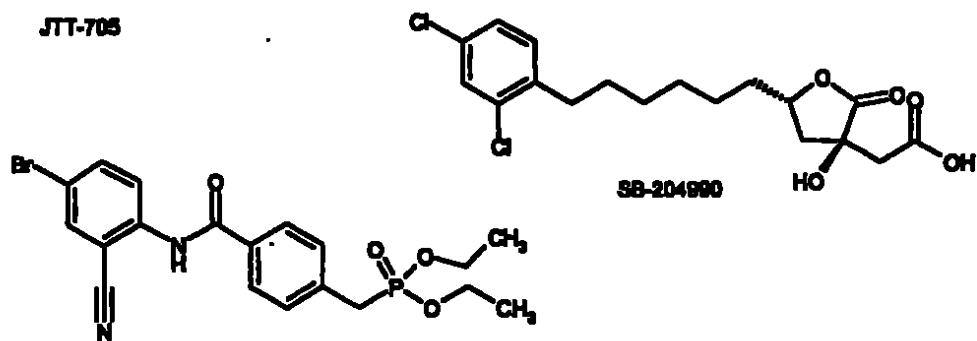
En el caso de una forma de realización los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con sustancias inertes (de lastre), preferiblemente sustancias inertes insolubles (véase p.ej. Carob/Caromax® (Zunft H J; y colaboradores, Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia [Preparación de pulpa de caroba para el tratamiento de la hipercolesterolemia] ADVANCES IN THERAPY (2001 Septiembre-Octubre), 18(5), 230-6). El Caromax es un producto que contiene caroba de la entidad Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)). La combinación con Caromax® puede efectuarse en una formulación, o por administración por separado de compuestos de la fórmula I y de Caromax®. El Caromax® se puede administrar en tal caso también en forma de alimentos, tal como p.ej. en artículos de panadería o barritas de Müsli.

Se entiende que cualquier combinación apropiada de los compuestos conformes al

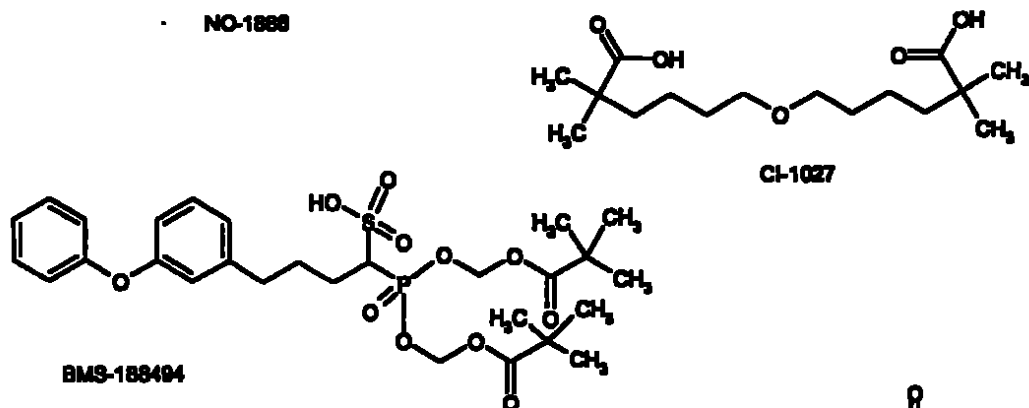
invento con uno o varios de los compuestos precedentemente mencionados y facultativamente con una o varias otras sustancias activas farmacológicamente cae dentro del ámbito de protección del presente invento.



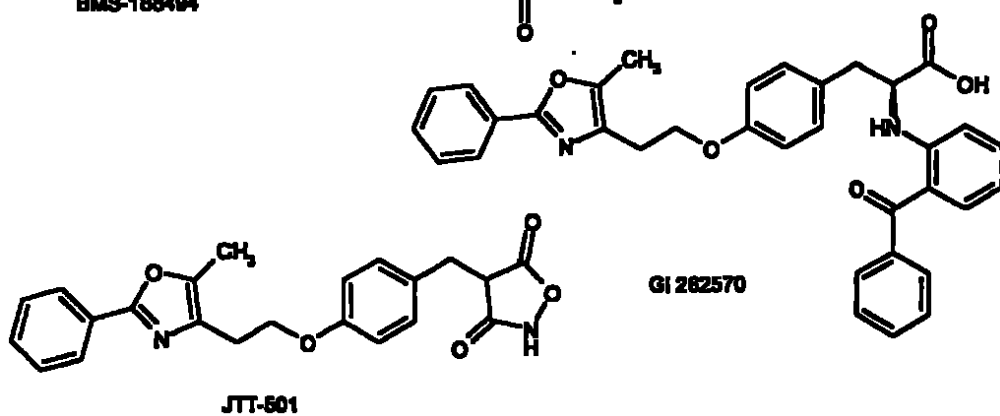
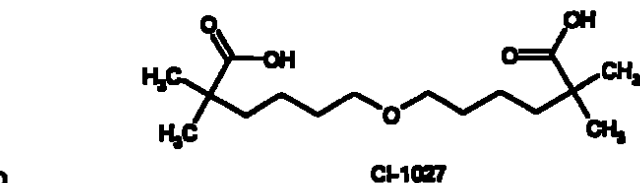
JTT-705



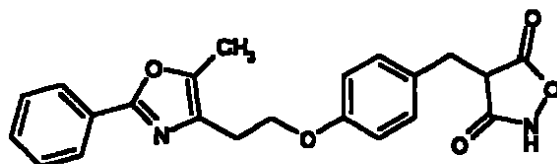
NO-1888



CI-1027



JTT-501



Este invento se refiere además a la utilización de compuestos de la fórmula I y sus composiciones farmacéuticas como agentes fijadores de receptores de ligandos de PPAR. Los agentes fijadores de receptores de ligandos de PPAR son adecuados como agentes agonistas o antagonistas del receptor PPAR.

- 5 Los receptores activados por agentes proliferadores de peroxisomas (PPAR, de Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren) se pueden subdividir en los tres subtipos PPAR α , PPAR δ y PPAR γ . Éstos son codificados por diferentes genes (Motojima, Cell Structure and Function, 18:267-277, 1993). Además de ello, hay dos isótopos de PPAR γ , a saber PPAR γ_1 y γ_2 . Estas dos proteínas se diferencian en 30 aminoácidos situados en el extre-
10 mo terminal de NH₂ y son el resultado de un empleo alternativo de promotores y de un empalme diferencial de ARNm (ácido ribonucleico mensajero) (Vidal-Puig, Jlménez, Linnan, Lowell, Hamann, Hu, Spiegelman, Flier, Moller, J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996). En el caso de procesos biológicos modulados por los PPAR se trata de los procesos que son modulados por receptores o combinaciones de receptores, que responden a los li-
15 gandos de receptores de PPAR que se describen en esta patente. Estos procesos comprenden por ejemplo el transporte de lípidos plasmáticos y el catabolismo de ácidos grasos, la regulación de la sensibilidad a insulina y de niveles de azúcares en sangre, que participan en hipoglucemia / hiperinsulinismo (que son condicionados p.ej. por trastornos funcionales de las células beta del páncreas, tumores que segregan insulina y/o hipoglu-
20 cemia autoinmunitaria como consecuencia de auto-anticuerpos contra insulina, el receptor de insulina, o auto-anticuerpos que tienen un efecto estimulante sobre células beta del páncreas), diferenciación de macrófagos, que conduce a la formación de placas ateroscleróticas, a reacciones inflamatorias, carcinogénesis, hiperplasia o diferenciación de adipocitos.
25 La adiposidad es una acumulación excesiva de tejido graso. Ciertos trabajos recientes en este sector han mostrado que el PPAR γ desempeña un cometido central en la expresión de genes y en la diferenciación de adipocitos. Un tejido graso excesivo está asociado con el desarrollo de enfermedades graves, tales como por ejemplo la diabetes mellitus que no exige obligatoriamente insulina (NIDDM), hipertensión, enfermedades de las arterias coronarias, hiperlipidemia, adiposidad y determinados cuadros morbosos malignos.
30

Los adipocitos pueden repercutir también sobre la homeostasis de glucosa mediante la formación del factor de necrosis de tumores α (TNF α) y otras moléculas. La diabetes mellitus que no exige obligatoriamente insulina (NIDDM) o diabetes del tipo II, es la forma más frecuente de la diabetes. De esta forma de enfermedad padecen aproxima-
35 damente 90-95 % de los pacientes de hiperglucemia. En el caso de la NIDDM se presen-

- tan aparentemente una reducción de la masa de las células beta del páncreas, varios trastornos diferentes de la secreción de insulina, o una sensibilidad reducida a insulina del tejido. Los síntomas de esta forma de diabetes comprenden cansancio, frecuente liberación de agua, sed, visión difuminada, infecciones frecuentes y curación lenta de heridas,
- 5 lesiones nerviosas diabéticas y enfermedades renales diabéticas. Una resistencia frente a los efectos metabólicos de la insulina es una de las características principales de la diabetes que no exige obligatoriamente Insulina (NIDDM). La resistencia a insulina está caracterizada por una recepción y una reacción perjudicadas de la glucosa en órganos diana que son sensibles a insulina, tales como por ejemplo adipocitos y músculos del esqueleto
- 10 así como por una inhibición perjudicada de la gluconeogénesis hepática. El defecto funcional de Insulina y la represión ausente de la gluconeogénesis hepática por insulina conducen a una hiperglucemia en el estado en ayunas. Las células beta del páncreas compensan la resistencia a insulina, al segregar de modo acrecentado Insulina. Sin embargo, las células beta no pueden mantener esta alta formación de insulina, por lo que disminuye
- 15 la secreción de insulina inducida por glucosa y se llega a un empeoramiento de la homeostasis de glucosa y finalmente al desarrollo de una diabetes manifiesta.
- La hiperinsulinemia está asimismo en conexión con una resistencia a Insulina, una hipertrigliceridemia y concentraciones aumentadas en plasma de lipoproteínas de baja densidad (LDL). La conexión de la resistencia a insulina y de la hiperinsulinemia con estos trastornos del metabolismo se denominó "síndrome X" y se asocia intensamente con un riesgo
- 20 aumentado de hipertensión y enfermedades de las arterias coronarias.
- La metformina es conocida por los expertos en la especialidad para el tratamiento de la diabetes en seres humanos (documento de patente de los EE.UU. Nº 3.174.901). La metformina produce primariamente una formación reducida de glucosa en el hígado. La Troglitazona® actúa, tal como es sabido, primariamente sobre el mejoramiento de la capacidad de los músculos del esqueleto para reaccionar frente a la Insulina y recibir glucosa.
- 25 Es conocido que una terapia combinada con metformina y troglitazona se puede emplear para el tratamiento de trastornos que van acompañados por una diabetes (DDT 3:79-88, 1998).
- 30 Se observó que los agentes activadores de PPAR γ , en particular la Troglitazona® en el caso de liposarcomas (tumores con grasas) transforman un tejido canceroso en células normales (PNAS 96:3951-3956, 1999). Además, se suponía que los agentes activadores de PPAR γ podrían ser útiles para el tratamiento de cánceres de mama y de intestinos (PNAS 95:8806-8811, 1998, Nature Medicine 4:1046-1052, 1998).
- 35 Además de ello se emplearon agentes activadores de PPAR γ , tales como por ejemplo

Troglitazona®, se emplearon también para el tratamiento del síndrome ovarial polycístico (PCO). Este síndrome, que aparece en mujeres, está caracterizado por una anovulación crónica y un hiperandrogenismo. En el caso de mujeres con este síndrome, se presentan frecuentemente también una resistencia a insulina y un riesgo aumentado de desarrollar una diabetes mellitus que no exige obligatoriamente insulina (Dunaif, Scott, Finegood, Quintana, Whitcomb, J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:3299, 1996).

Además, se descubrió hace poco tiempo que los agentes activadores de PPAR γ aumentan la formación de progesterona e inhiben la génesis de esteroides en cultivos celulares con granulosa, y por lo tanto pueden ser apropiados para el tratamiento del climaterio (patente de los EE.UU. N° 5.814.647 de Urban y colaboradores, 29 de Septiembre de 1998; B. Lorke y colaboradores, Journal of Endocrinology, 159, 429-39, 1998). El climaterio es definido como el síndrome de las alteraciones endocrinas, somáticas y psicológicas que aparecen al final de la fase capaz de procreación de las mujeres.

Los peroxisomas son orgánulos celulares, que participan en el control del potencial redox y del estrés oxidativo de células, al metabolizar a un gran número de sustancias, tales como por ejemplo peróxido de hidrógeno. Existe una serie de trastornos que están asociados con el estrés oxidativo. Así, por ejemplo, las reacciones inflamatorias van acompañadas de lesiones de tejidos, la patogénesis de enfisemas, lesiones de órganos asociadas con isquemia (choque), lesiones cardíacas inducidas por doxorubicina, toxicidad hepática inducida por medicamentos, aterosclerosis y lesiones pulmonares debidas a hiperoxia en cada caso con la formación de especies oxigenadas reactivas y con una alteración de la capacidad reductora de las células. Por lo tanto, se sopesa que los agentes activadores de PPAR α regulan, entre otros fenómenos, el potencial redox y el estrés oxidativo en células y podrían ser útiles para el tratamiento de estos trastornos (Poynter y colaboradores, J. Biol. Chem. 273, 32833-41, 1998).

Se descubrió también que los agentes agonistas del PPAR α inhiben la transcripción mediada por NF κ B y con ello modulan diferentes reacciones inflamatorias, tales como por ejemplo la trayectoria enzimática de la sintasa de óxidos de nitrógeno (NOS) inducible y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (Pineda-Torra, I. y colaboradores, 1999, Curr. Opinion in Lipidology, 10, 151-9), y por lo tanto se pueden emplear para intervenciones terapéuticas en el caso de un gran número de enfermedades inflamatorias y otros estados patológicos (Colville-Nash y colaboradores, Journal of Immunology, 161, 978-84, 1998; Staels y colaboradores, Nature, 393, 790-3, 1998).

Los agentes proliferadores de peroxisomas activan a los PPAR, que a su vez actúan como factores de transcripción y provocan la diferenciación, el crecimiento celular y la proli-

feración de peroxisomas. Se supone también que los agentes activadores de PPAR desempeñan un cierto cometido en los casos de hiperplasia y carcinogénesis, y modifican las capacidades enzimáticas de células de animales, tales como por ejemplo células de roedores, pero estos agentes activadores de PPAR parecen tener solamente repercusiones

5 negativas mínimas sobre células humanas (Green, *Biochem. Pharm.* 43(3): 393, 1992). La activación de los PPAR conduce a un rápido aumento de la transpeptidasa y la catalasa de gamma-glutamilo. El PPAR α es activado por una serie de ácidos grasos de longitud intermedia y ácidos grasos de cadena larga, y participa en la estimulación de la β -oxidación de ácidos grasos en tejidos tales como hígado, corazón, músculos del esqueleto y tejido graso pardo (Isseman y Grene, *Ibid.*; Beck y colaboradores, *Proc. R. Soc. Lond.* 247:83-87, 1992; Gottlicher y colaboradores, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4653-4657, 1992). Los agentes activadores farmacológicos de PPAR α , tales como por ejemplo fenofibrato, clofibrato, gemfibrozil y bezafibrato, participan asimismo en la considerable

10 reducción de triglicéridos en plasma así como en una moderada reducción de colesterol de LDL, y son empleados en particular para el tratamiento de hipertrigliceridemia, hiperlipidemia y adiposidad. El PPAR α , tal como es sabido, participa también en trastornos inflamatorios (Schoonjans, K., *Current Opinion in Lipidology*, 8, 159-66, 1997).

El receptor nuclear humano PPAR δ fue clonado también a partir de una biblioteca de ANDc de células de osteosarcomas humanos y se describe totalmente en la cita de A. Schmidt y colaboradores, *Molecular Endocrinology*, 6:1634-1641 (1992). El contenido de estas manifestaciones es recogido como referencia en este documento de patente. Se ha de hacer mención al hecho de que el PPAR δ es designado en la bibliografía también como PPAR β y como NUC1, refiriéndose cada uno de estos nombres al mismo receptor. Así, el receptor es denominado como NUC1 en la cita de A. Schmidt y colaboradores,

20 *Molecular Endocrinology*, 6:1634-1641, 1992. El PPAR δ se detecta en tejidos tanto embrionarios como también adultos. Se informó de que este receptor participa en la regulación de la expresión de algunos genes específicos para grasas y desempeña un cometido en el proceso de la adipogénesis (Amri, E y colaboradores, *J. Biol. Chem.* 270, 2367-71, 1995). Se sabe que las enfermedades ateroscleróticas son provocadas por una serie de

25 factores tales como por ejemplo hipertensión, diabetes, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Además de la reducción de los riesgos debidos a efectos sobre la concentración de los lípidos plasmáticos y otros factores de riesgo, los agentes agonistas de PPAR α tienen efectos ateroprotectores directos (Frick M.H. y colaboradores, 1997, *Circulation* 96:2137-2143, de

30 Faure y colaboradores, 1997, *Cardiovasc. Drugs Ther.* 11º suplemento 1:257-63).

35

Hace poco tiempo se comprobó que los agentes agonistas de PPAR δ son útiles para aumentar los niveles de HDL y por lo tanto son apropiados para el tratamiento de enfermedades ateroscleróticas (Leibowitz y colaboradores, WO/9728149). Las enfermedades ateroscleróticas comprenden enfermedades vasculares, una enfermedad cardíaca coronaria, enfermedades cerebrovasculares y enfermedades de los vasos periféricos. Una enfermedad cardíaca coronaria abarca la muerte debida a esta enfermedad cardíaca coronaria, un infarto de miocardio y una revascularización coronaria. Las enfermedades cerebrovasculares comprenden infartos isquémicos o hemorrágicos y ataques isquémicos transitorios.

Los subtipos de PPAR γ participan en la activación de la diferenciación de los adipocitos y no desempeñan ningún cometido en la estimulación de la proliferación de los peroxisomas en el hígado. La activación del PPAR γ participa en la diferenciación de adipocitos mediante la activación de la expresión de genes específicos para adipocitos (Lehmann, Moore, Smith-Oliver, Wilkison, Willson, Kliewer, J. Biol. Chem., 270:12953-12956, 1995). Las secuencias de ADN de los subtipos de PPAR γ se describen en la cita de Elbrecht y colaboradores, BBRC 224; 431-437 (1996). Aún cuando los agentes proliferadores de peroxisomas, inclusive fibratos y ácidos grasos, activan la actividad de transcripción de los PPAR's, solamente se identificaron derivados de prostaglandina J₂, tales como el metabolito de ácido araquidónico 15-desoxi-delta^{12,14}-prostaglandina J₂ (15d-PGJ₂) como ligandos naturales, que son específicos para el subtipo de PPAR γ , que también se fija a tiazolidinadionas. Esta prostaglandina activa a la adipogénesis dependiente del PPAR γ , pero activa al PPAR α solamente en altas concentraciones (Formann, Tontonoz, Chen, Brun, Spiegelman, Evans, Cell, 83:803-812, 1995; Kliewer, Lenhard, Wilson, Patel, Morris, Lehmann, Cell, 83:813-819, 1995). Esto es una indicación adicional a que los subtipos de la familia PPAR se diferencian en su reacción farmacológica frente a ligandos.

De ello se deduce que los compuestos, que activan al PPAR α , o tanto al PPAR α como también al PPAR γ , deberían ser medicamentos hipertrigliceridémicos muy eficaces, que se puedan emplear para el tratamiento de una dislipidemia asociada con aterosclerosis, de una diabetes mellitus que no exige obligatoriamente insulina, del síndrome X (Staels, B. y colaboradores, Curr. Pharm. Des., 3(1), 1-4 (1997)) y de una hiperlipidemia combinada familiar (FCH). El síndrome X es el síndrome que se caracteriza por una primera fase resistente a insulina, que produce hiperinsulinemia, dislipidemia y una tolerancia perjudicada a la glucosa, y puede progresar hasta llegar a una diabetes mellitus que no exige obligatoriamente insulina (diabetes del tipo II), que está caracterizada por hiperglucemia. La FCH está caracterizada por hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en el mismo pa-

ciente y en la misma familia.

El presente invento se refiere a compuestos de la fórmula I, que son apropiados para la modulación de receptores de PPAR, así como para una serie de otras aplicaciones farmacéuticas vinculadas con ellos.

- 5 Los compuestos de la fórmula I son adecuados por ejemplo para el tratamiento de dislipidemia, resistencia a Insulina, diabetes del tipo I y del tipo II, trastornos de la tolerancia a glucosa, síndrome X, obesidad, trastornos de las comidas, trombosis, inflamaciones, cardiomiopatía, así como para la protección de las células beta y la protección frente a la oxidación de ácidos grasos (véase p.ej. Jean-Charles Fruchart, Bart Staels y Patrick Duriez: PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis [Enfermedad metabólica y aterosclerosis], Pharmacological Research [Investigación farmacológica], volumen 44, Nº 5, 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: Roles of PPARs in health and disease [Cometidos de los PPAR's en la salud y la enfermedad], NATURE, VOLUMEN 405, 25 de Mayo de 2000; Ines Pineda Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice [Receptores activados por agentes proliferadores de peroxisomas; desde el control de la transcripción hasta la práctica clínica], Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254).

La actividad de los compuestos se ensayó de la siguiente manera:

- 20 Para el análisis de la intensidad de acción de las sustancias, que se fijan al PPAR α humano y lo activan de una manera agonista, se usa un linaje celular HEK transfectado establemente (HEK = human embryo kidney = riñón de embrión humano) que se designa aquí como "linaje de células reporteras de PPAR α ".

- La actividad de los agentes agonistas de PPAR α se determina en un ensayo durante 3 días, que se describe seguidamente:

- El linaje de células reporteras de PPAR α se cultiva hasta una confluencia del 80 % en un medio DMEM (# 41965-039, Life Technologies), que es provisto de las siguientes adiciones: 10% de cs-FKS (suero de ternero fetal, #SH-30068.03, Hyclone), antibióticos (0,5 mg/ml de zeozin [#R250-01, Invitrogen], 0,5 mg/ml de G418 [#10131-019, Life Technologies], una solución al 1% de penicilina y estreptomina [#15140-031, Life Technologies]) y 2 mM de L-glutamina (#25030-032, Life Technologies). La cultivación se efectúa en clásicos frascos de cultivo celular (# 33111, Becton Dickinson) en un armario de incubación de cultivos celulares a 37°C y con 5 % de CO₂. Las células confluyentes en un 80 % se lavan una vez con 30 ml de PBS (#14190-094, Life Technologies), se tratan a 35 37°C durante 2 min con 2 ml de una solución de tripsina (#25300-054, Life Technologies),

se recogen en 5 ml del medio antes descrito y se recuentan en un aparato para recontar células. Después de la dilución hasta 500.000 células/ml, se siembran en cada caso 100.000 células por pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos con un fondo de material plástico transparente (#3610, Corning Costar). Las placas se incuban durante 24 h en un armario de incubación de cultivos celulares a 37°C y con 5% de CO₂.

Los agentes agonistas de PPAR α , que se han de ensayar, se disuelven en una concentración de 10 mM en DMSO. Esta solución original se diluye en un medio DMEM exento de Rojo de fenol (#21063-029, Life Technologies), que se había mezclado con 5 % de cs-FKS (sH-30068.03, Hydrex), 2 mM de L-glutamina (#25030-032, Life Technologies) y los antibióticos que ya se han descrito en el párrafo referido a "siembra de las células" (Zeozina, GA418, penicilina y estreptomidina).

Usualmente se ensayan sustancias de ensayo en 11 diferentes concentraciones (10 μ M; 3,3 μ M; 1 μ M; 0,33 μ M; 0,1 μ M; 1 μ M; 0,033 μ M; 0,01 μ M; 0,0033 μ M; 0,001 μ M; 0,00033 μ M; y 0,0001 μ M). Los compuestos más potentes se ensayan en unos intervalos de concentraciones desde 1 μ M hasta 10 pM o desde 100 nM hasta 1 pM. El medio del linaje de células reporteras de PPAR α sembrado en el día 1 se retira totalmente por aspiración de cada pocillo y las sustancias de ensayo diluidas en el medio se añaden inmediatamente a las células. La dilución y la adición de las sustancias se puede efectuar con un automatizado robot (Beckman Biomek 2000). El volumen final de las sustancias de ensayo diluidas en el medio es de 100 μ l por pocillo de una placa de 96 pocillos. La concentración de DMSO en el ensayo está siempre por debajo de 0,1 % de v/v, con el fin de evitar los efectos tóxicos para las células que presenta el disolvente.

Cada placa se cubre con un agente agonista de PPAR α patrón, que también se diluye en 11 diferentes concentraciones a fin de detectar la capacidad funcional del ensayo en cada placa individual. Las placas de ensayo se incuban durante 24 h en un armario de incubación a 37°C y con 5% de CO₂.

Las células reporteras de PPAR α , tratadas con las sustancias de ensayo, se sacan del armario de incubación y se congelan durante 1 h a -20°C, con el fin de mejorar la lisis celular. Después de la descongelación de las placas, que se efectúa durante por lo menos 30 min a la temperatura ambiente, se añaden por pipeteo a cada pocillo 50 μ l del tampón 1 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropic) y las placas, a continuación de ello, se transfieren a un aparato para la medición de luminiscencia como unidad de pipeteo (Luminoscan Ascent, LabSystems). La reacción con luciferasa se inicia en el aparato de medición mediante adición por pipeteo cada vez de 50 μ l del tampón 2 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropic) a cada pocillo de la placa de 96 pocillos. La adición del

tampón en cada pocillo Individual se efectúa a intervalos de tiempo definidos e iguales, de acuerdo con los datos del fabricante del aparato (LabSystems). Todas las muestras se miden exactamente a los 16 min. después de la adición del tampón 2. El tiempo de medición es de 10 s (segundos) por muestra.

5 Los datos brutos del aparato de medición de la luminiscencia se transfieren a un archivo de Microsoft Excel-File. Las curvas de dosis y efecto, así como los valores de EC₅₀ [concentración eficaz del 50 %] se calculan con el programa XL.Fit de acuerdo con los datos preestablecidos por el fabricante (IDBS).

10 Los resultados para la actividad de los compuestos de la fórmula I conformes al invento se indican en la siguiente Tabla I:

Tabla I

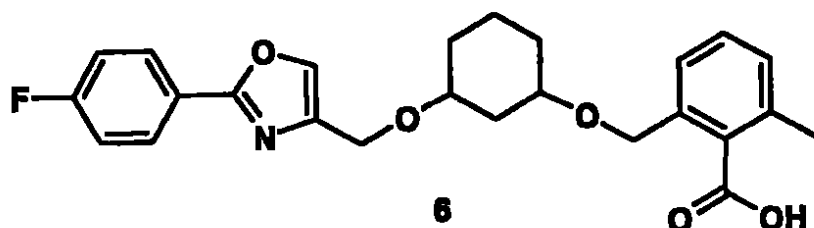
Ejemplo Nº	EC50 de PPARalfa [nM]
I	1
II	0,3
IV	0,3
VII	4
X	0,5
XIX	16
XXIV	0,9
XXV	13
XXVIII	14
XXIX	32
XXXII	0,97
XXXIV	0,82
XXXVI	0,62
XXXVIII	0,57
XLI	0,6
XLII	0,58
XLIV	0,93
XLV	10
XLVI	0,56
XLVII	1,1

A partir de la Tabla I puede observarse que los compuestos de la fórmula I, conformes al invento, activan al receptor PPAR α y con ello producen en el organismo una disminución del nivel de triglicéridos, de una manera análoga a como lo hacen los fibratos utilizados a escala clínica (véase p.ej. J.-Ch. Fruchard y colaboradores, PPAR'S, Metabolic Disease and Atherosclerosis [PPAR'S, enfermedad metabólica y aterosclerosis]. Pharmacological Research, volumen 44, N° 5, 2001; S. Kersten y colaboradores; cometidos de los PPAR's en salud y enfermedad, NATURE, VOLUMEN 405, 25 de Mayo de 2000; I. Pineda y colaboradores: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice [Receptores activados por agentes proliferadores de peroxisomas, desde el control de la transcripción hasta la práctica clínica], Curr. Opin. Lipidol 12: 2001, 245-254).

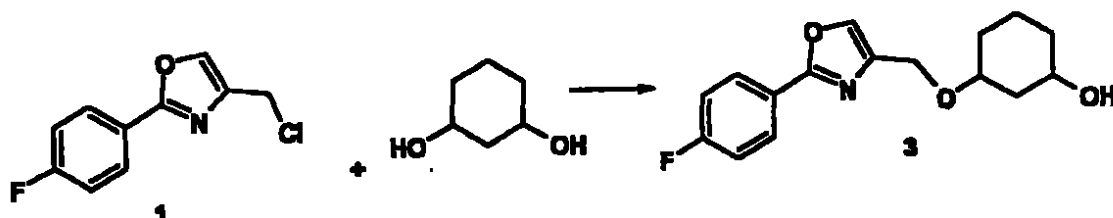
Los Ejemplos seguidamente descritos sirven para explicar el invento, pero sin limitar a éste. Los puntos de fusión y de descomposición (Fp. = p.f.) medidos no fueron corregidos y dependen en términos generales de la velocidad de calentamiento.

15

Ejemplo I



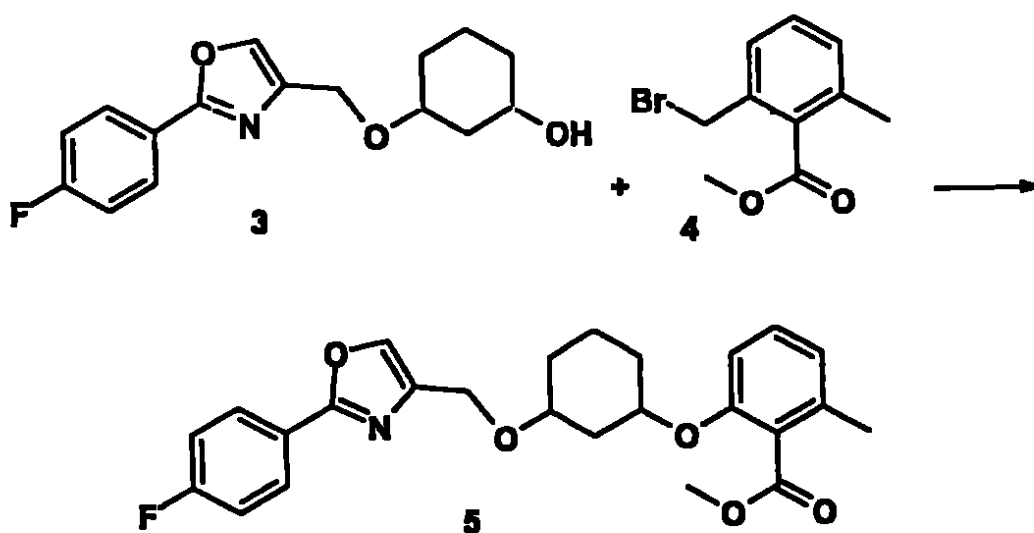
3-[2-(4-Fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexanol 3



En una mezcla de 50 ml de dimetil-formamida y 50 ml de tetrahidrofurano se añaden mezclando enfriamiento por hielo en primer lugar 2,25 g de una suspensión al 80 por ciento de hidruro de sodio y luego 5,8 g de 1,3-ciclohexanodiol. Se agita posteriormente durante 3 horas a aproximadamente 25°C. Luego se añaden a ello 10,5 g de 4-clorometil-2-(4-fluoro-fenil)-oxazol (1), se calienta a 70°C y se controla mediante cromatografía de capa fina. Después de haberse terminado la reacción, se vierte sobre una mezcla de hielo y agua y se extrae con acetato de etilo. Después de haberla separado, la fase orgánica se seca, se concentra por evaporación y el residuo se purifica por cromatografía de resolu-

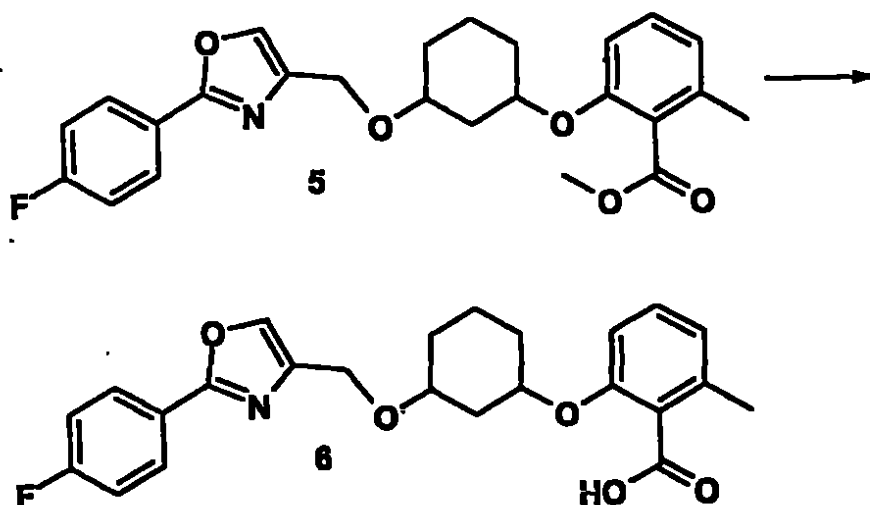
ción rápida en presencia de gel de sílice (con una mezcla de acetato de etilo y n-heptano = 1:1). Se obtiene el alcohol **3** como un aceite. $C_{16}H_{18}FNO_3$ (291,33) MS(ESI): 292 ($M + H^+$).

- 5 Éster metílico de ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloxi}-6-metil-benzoico **5**



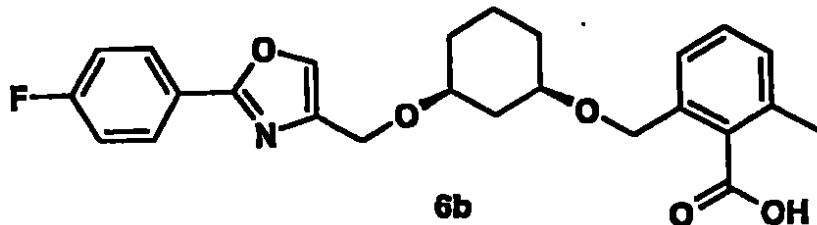
- En una mezcla de 10 ml de dimetil-formamida y 20 ml de tetrahidrofurano se incorporan mediando enfriamiento con hielo 0,3 g de una suspensión (al 80 %) de hidruro de sodio. A continuación se añade a ello 1 g del alcohol **3** en 5 ml de tetrahidrofurano y se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. A continuación se añaden a ello 0,8 g del bromuro **4** y se agita mediando control por DC (Dünnschicht Chromatography = cromatografía de capa fina) a la temperatura ambiente durante 3-5 horas hasta una conversión amplia. Se vierte sobre una mezcla de hielo y agua, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con un poco de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice (con una mezcla de acetato de etilo y n-heptano = 1:2). Se obtiene el éster metílico **5** en forma de un aceite. $C_{28}H_{28}FNO_5$ (453,52) MS(ESI): 454 ($M + H^+$).

- 20 Ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloxi}-6-metil-benzoico **6**



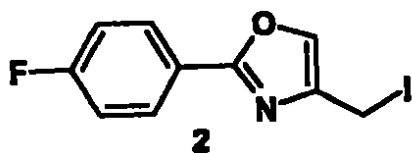
2 g del éster 5 se calientan a reflujo durante 6 horas en 150 ml de terc.-butanol y 24 ml de una solución al 50 por ciento de hidróxido de sodio. Se eliminan 4/5 del butanol en vacío, se diluye con agua y se acidifica mediante enfriamiento con hielo. El producto se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación en vacío y mediante filtración del residuo a través de gel de sílice (con una mezcla de CH_2Cl_2 y $\text{MeOH} \approx 20:1$) se obtiene el ácido 6 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FNO}_5$ (432,42) MS(ESI): 433 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo II



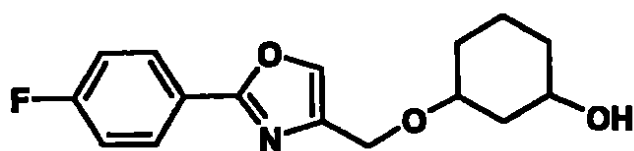
10

2-(4-Fluoro-fenil)-4-yodometil-oxazol 2



31 g (123 mmol) de p-fluoro-benzamida y 33 g (123 mmol) de 1,3-dicloro-acetona se agitan durante 2 horas sin ningún disolvente a 120°C. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, se disuelve con 250 ml de acetato de etilo. Esta solución se diluye con 15 400 ml de n-heptano y se lava 3 veces con una solución saturada de NaCl. La fase orgá-

- nica se filtra a través de 250 ml de gel de sílice y se lava posteriormente con 200 ml de una mezcla de n-heptano y acetato de etilo (4:1). Después de haber separado el disolvente por destilación, se obtiene 4-clorometil-2-(4-fluoro-fenil)-oxazol **1** como un producto bruto. Éste se disuelve en 650 ml de acetona y a continuación se añaden 90 g de NaI.
- 5 Seguidamente se calienta a reflujo durante 16 horas, luego el disolvente se elimina ampliamente, el residuo sólido se suspende en 200 ml de una mezcla de n-heptano y acetato de etilo (1:1) y se filtra a través de 200 ml de gel de sílice. El precipitado se lava posteriormente todavía con 500 ml de una mezcla de n-heptano y acetato de etilo (1:1) y la fase orgánica se concentra por evaporación. Al concentrar por evaporación comienza la
- 10 cristalización del yoduro **2** como un material cristalizado de color blanco. La DC se realiza con una mezcla de n-heptano y acetato de etilo (6:1). $R_f = 0,4$ para **2** y $R_f = 0,35$ para **1**. $C_{10}H_7FINO$ (303,08) MS(ESI): 304 ($M + H^+$).



3a (cis) y 3b (trans)

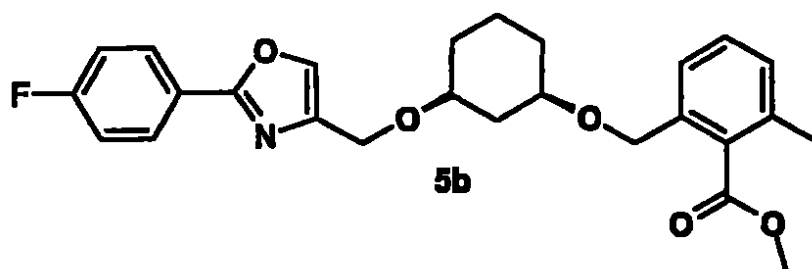
- 10,8 g (93,1 mmol) de cis/trans-1,3-ciclohexanodiol y 15,4 g (61,8 mmol) de óxido de dibutil-estaño se calientan en 800 ml de tolueno durante 5 horas en un aparato separador de agua. Después de haber separado por destilación 400 ml de tolueno, se deja enfriar a la temperatura ambiente y se añaden consecutivamente 280 ml de DMF seca, 15 g (49,5 mmol) de **2** y 12,7 g (80,1 mmol) de CsF seco. La mezcla heterogénea se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente (control por DC del educto **2**). Después de haber añadido 200 ml de acetato de etilo, se lava tres veces con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se filtra a través de 150 ml de gel de sílice y se concentra por evaporación. El residuo cristaliza después de haber añadido una mezcla de n-heptano y acetato de etilo (6:1). Después de haber recristalizado adicionalmente a partir de una mezcla de n-heptano y acetato de etilo, se obtiene el producto **3a** (mezcla de enantiómeros cis). La
- 25 mezcla de enantiómeros trans **3b** se obtiene a partir de las aguas madres de cristalización después de haber concentrado por evaporación y cromatografiado. La DC se realiza con una mezcla de n-heptano y acetato de etilo (1:1). R_f de **3a** (cis) = 0,2, R_f de **3b** (trans) = 0,3. $C_{18}H_{18}FNO_3$ (291,33) MS(ESI): 292 ($M + H^+$).
- La separación del par de enantiómeros **3a** se efectúa mediante HPLC (de High Pressure
- 30 Liquid Chromatography = cromatografía de líquido a alta presión) quiral. En este caso se eluye primeramente el enantiómero (+) dextrógiro (+)**3a** y después de ello el enantiómero

(-) levógiro (-)3a (Chiralpak AD 250 x 4,6; con una mezcla de acetonitrilo y metanol (9:1).

La coordinación de la estereoquímica absoluta se efectúa mediante análisis estructural por rayos X de los ésteres con ácido canfánico de los diastereoisómeros 3 separados.

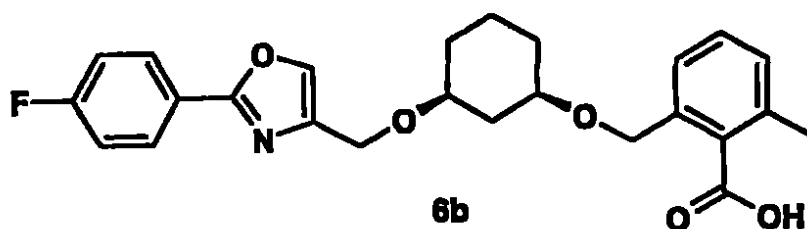
5

cis-Éster metílico de ácido 2-(3-(2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico 5b



1,05 g (3,6 mmol) de (-)3a, 1,3 g (5,4 mmol) de 4 y 130 mg de KI se disuelven en 12 ml de DMF seca. Después de haber añadido 140 mg (5,7 mmol) de NaH al 95 % se deja en agitación durante 1 hora a la temperatura ambiente. Con el fin de obtener mejores rendimientos en lo que se refiere al educto (-)3a, se añaden otras 2 veces más las mismas cantidades del compuesto 4 y NaH y se agita cada vez durante 1 hora. Luego se deja reposar durante una noche. La solución de reacción se diluye con 150 ml de acetato de etilo y se vierte sobre 50 ml de agua. Después de haber lavado durante 2 horas más con una solución de NaCl, la fase orgánica se filtra a través de gel de sílice, se concentra por evaporación y el residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida (con una mezcla de n-heptano y acetato de etilo, 1:1). Se obtiene 5b como un material sólido amorfo incoloro. DC con una mezcla de n-heptano y acetato de etilo (1:1). $R_f = 0,5$. $C_{26}H_{28}FNO_6$ (453,52) MS(ESI): 454 ($M + H^+$).

(+)-cis-Ácido 2-(3-(2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico 6b

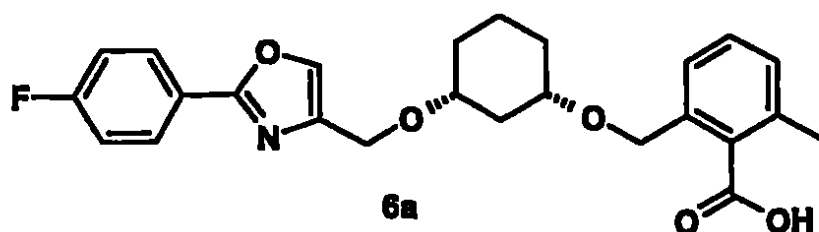


4,2 g (9,2 mmol) del compuesto 5b se disuelven en 120 ml de t-BuOH. Después de haber

añadido 50 ml de una solución acuosa al 50 % de KOH, se hierve a 100°C durante 24 horas. Para el tratamiento, se deja enfriar y luego se diluye con 100 ml de acetato de etilo. Por adición de HCl acuoso 2 N, la fase acuosa se ajusta a un ligero carácter ácido y se extrae 2 veces más con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre **5** MgSO₄, se filtra, se concentra por evaporación y el residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida (con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y amoníaco concentrado, 30/5/1). Se obtiene el compuesto **6b** como un material sólido amorfo de color blanco. DC (con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y amoníaco concentrado, 30/5/1). R_f = 0,3. Recristalización a partir de tolueno. C₂₅H₂₈FNO₆ (432,42)

10 MS(ESI): 433 (M + H⁺).

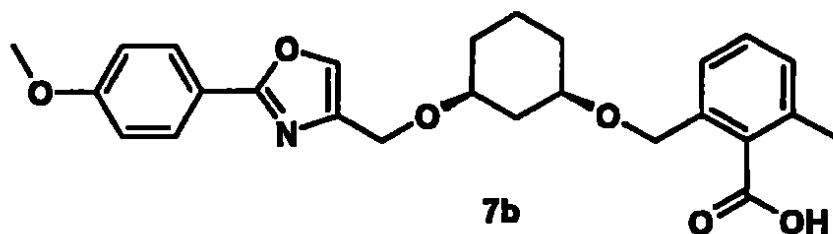
Ejemplo III



15 (-)-cis-Ácido 2-(3-(2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico **6a**

A partir de (+)3a y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico 4 se obtiene análogamente al Ejemplo I el producto **6a** con el peso molecular 432,42 (C₂₅H₂₈FNO₆); MS(ESI): 433 (M+H⁺).

20 Ejemplo IV

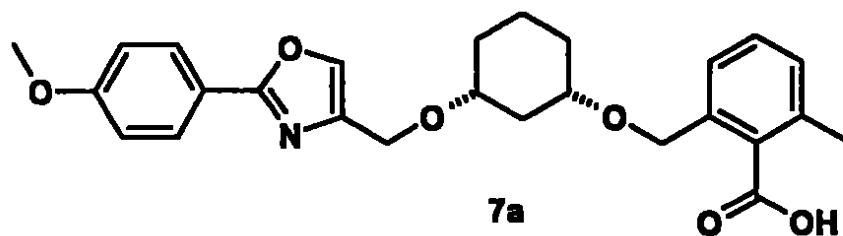


25 cis-Ácido 2-(3-(2-(4-metoxifenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico **7b**
 170 mg (0,39 mmol) del compuesto **6b** se calientan a una temperatura del baño de aceite de 120°C durante 20 horas en 4 ml de una solución de NaOMe y MeOH 5,6 M. Después de haber añadido acetato de etilo y HCl 2 N se trata de una manera análoga a la síntesis del compuesto **6b**. Se obtiene el compuesto **7b** como un material amorfo incoloro. DC

(con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y amoníaco concentrado, 30/5/1).

R_f - 0,3. $C_{29}H_{29}NO_6$ (451,52) MS(ESI): 452 ($M + H^+$).

Por la misma vía se obtiene a partir del compuesto 6a el estereoisómero 7a:

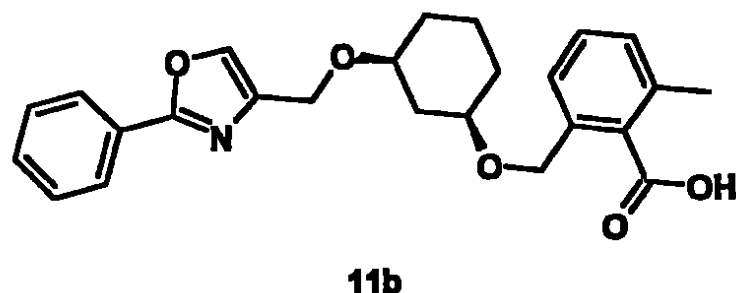
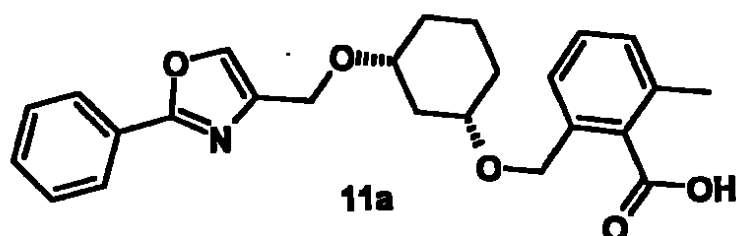


5

DC (con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y amoníaco concentrado, 30/5/1).

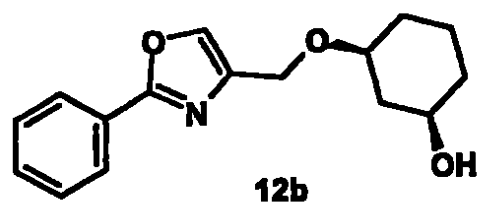
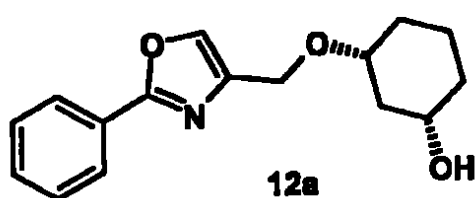
R_f - 0,3. $C_{29}H_{29}NO_6$ (451,52) MS(ESI): 452 ($M + H^+$).

Ejemplo V (11a) y Ejemplo VI (11b)



10

cis-3-(2-Fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexanol 12a,b

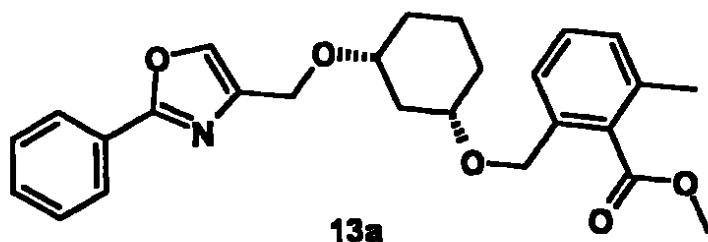


A partir de 1,3-ciclohexanodiol y 4-yodometil-2-fenil-oxazol se obtiene el racemato 12 con el peso molecular de 273,33 ($C_{18}H_{19}NO_3$); MS(ESI): 274 ($M + H^+$).

15 La separación de los enantiómeros se efectúa mediante HPLC en una columna quiral. En

este caso se eluye primeramente el enantiómero (+) 12a y después de ello el enantiómero (-) 12b (Chiralpak OD 250x4,6; con una mezcla de n-heptano, etanol y acetonitrilo = 110:2:1 + 0,05 % de ácido trifluoroacético).

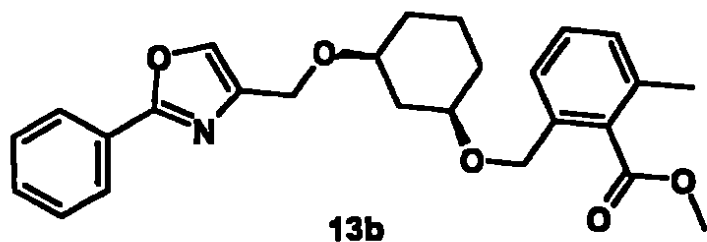
- 5 **cis-Éster metílico de ácido 2-metil-6-[3-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico 13a**



A partir del compuesto 12a y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzolco se obtiene el compuesto 13a con el peso molecular de 435,52 ($C_{28}H_{28}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M+H^+$).

10

- cis-Éster metílico de ácido 2-metil-6-[3-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzolco 13b**



- 15 A partir del compuesto 12b y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico se obtiene el compuesto 13b con el peso molecular de 435,52 ($C_{28}H_{28}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M+H^+$).

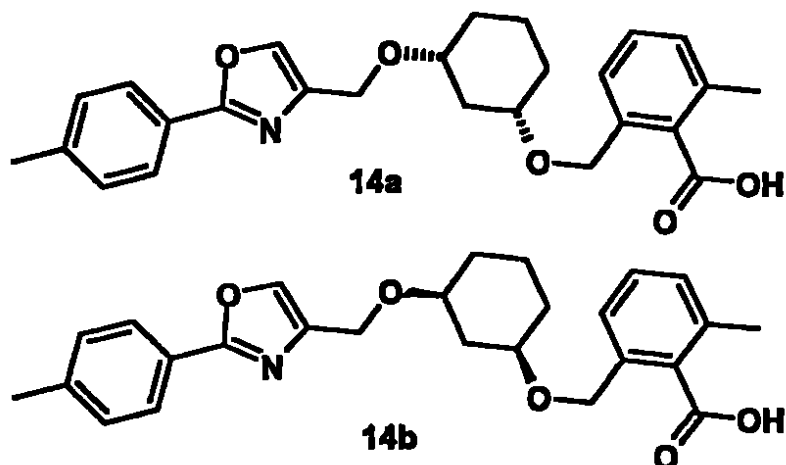
cis-Ácido 2-metil-6-[3-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico 11a

- 20 A partir del compuesto 13a se obtiene por saponificación el compuesto 11a con el peso molecular de 421,50 ($C_{25}H_{27}NO_5$); MS(ESI): 422 ($M+H^+$).

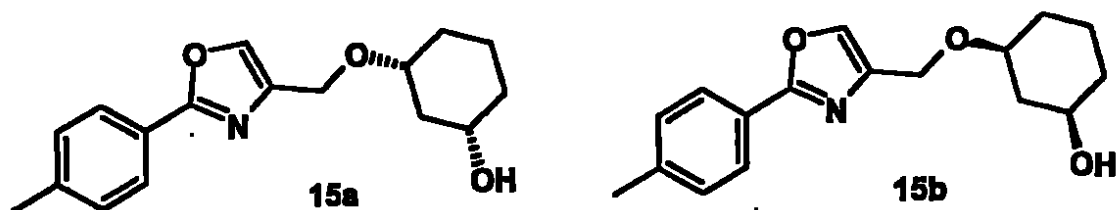
cis-Ácido 2-metil-6-[3-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzolco 11b

- 25 A partir del compuesto 13b se obtiene por saponificación el compuesto 11b con el peso molecular de 421,50 ($C_{25}H_{27}NO_5$); MS(ESI): 422 ($M+H^+$).

Ejemplo VII (14a) y Ejemplo VIII (14b)



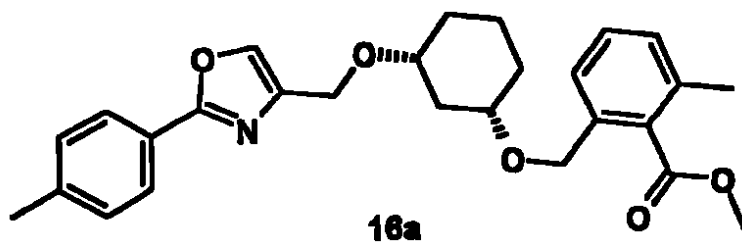
cis-3-(2-p-Tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexanol 15a,b



- 5 A partir de ciclohexanodiol y 4-yodometil-2-p-tolil-oxazol se obtiene el racemato 15 con el peso molecular de 287,36 ($C_{17}H_{21}NO_3$); MS(ESI): 288 ($M+H^+$).

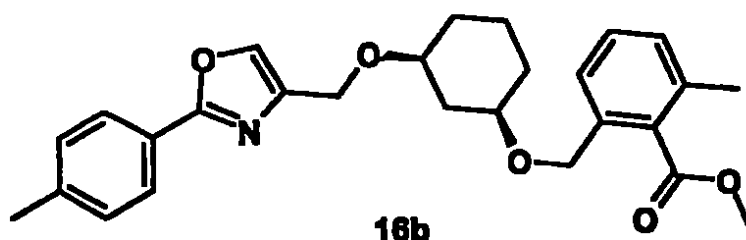
- La separación de los enantiómeros se efectúa mediante HPLC en una columna quiral. En tal caso se eluye primeramente el enantiómero (+) 15a y después de ello el enantiómero (-) 15b (Chiralpak OD 250x4,6; con una mezcla de n-heptano, etanol y acetonitrilo = 110:5:1 + 0,05 % de ácido trifluoroacético).
- 10

cis-Éster metílico de ácido 2-metil-6-[3-(2-p-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzolco 16a



A partir del compuesto 15a y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico se obtiene el compuesto 16a con el peso molecular de 449,55 ($C_{27}H_{31}NO_5$); MS(ESI): 450 ($M+H^+$).

- 5 **cis-Éster metílico de ácido 2-metil-6-[3-(2-p-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico 16b**



- 10 A partir del compuesto 15b y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico se obtiene el compuesto 16b con el peso molecular de 449,55 ($C_{27}H_{31}NO_5$); MS(ESI): 450 ($M+H^+$).

cis-Ácido 2-metil-6-[3-(2-p-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico 14a

A partir del compuesto 16a se obtiene el compuesto 14a con el peso molecular de 435,52 ($C_{26}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M+H^+$).

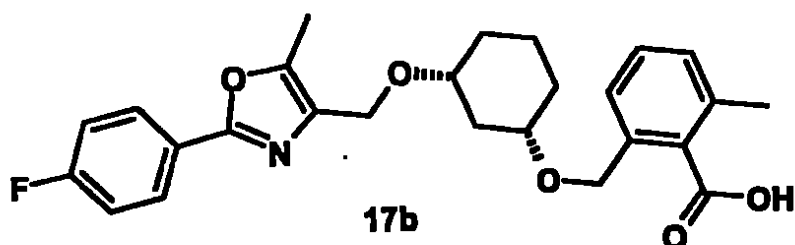
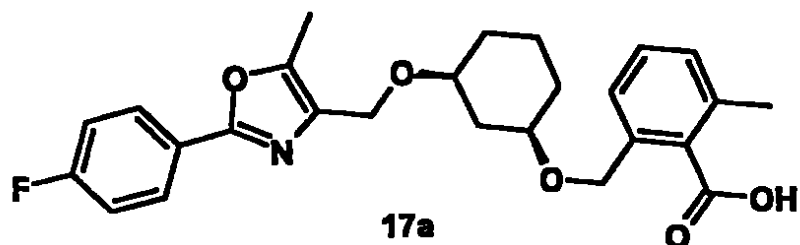
15

cis-Ácido 2-metil-6-[3-(2-p-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico 14b

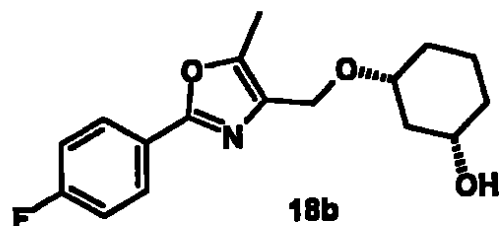
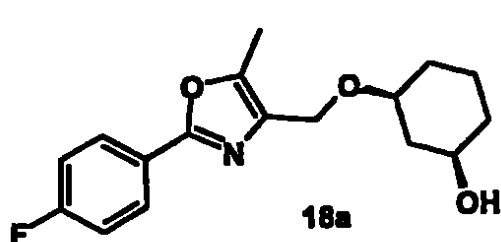
A partir del compuesto 16b se obtiene el producto deseado con el peso molecular de 435,52 ($C_{26}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M+H^+$).

20

Ejemplo IX (17a) y Ejemplo X (17b)

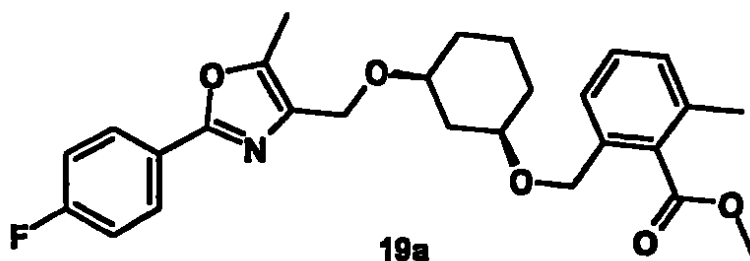


cis-3-[2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexanol 18a,b



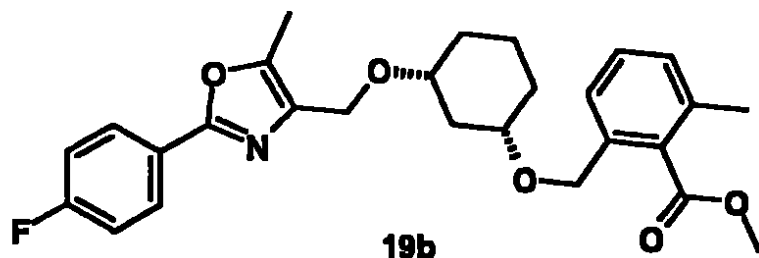
- 5 A partir de ciclohexanodiol y 2-(4-fluoro-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene el racemato 18 con el peso molecular de 305,35 ($C_{17}H_{20}FNO_3$); MS(ESI): 306 ($M+H^+$). La separación de los enantiómeros se efectúa por HPLC en una columna quiral. En este caso se eluye primeramente el enantiómero (+) 18a y después de ello el enantiómero (-) 18b (Chiralpak OD 250x4,6; con una mezcla de n-heptano, etanol y acetonitrilo = 110:2:1 + 0,05 % de ácido trifluoroacético).
- 10

cis-Éster metílico de ácido 2-[3-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloxi-metil]-6-metil-benzolico 19a



A partir del compuesto 18a y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico se obtiene el compuesto 19a con el peso molecular de 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_6$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

- 5 **cis-Éster metílico de ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 19b**



- 10 A partir del compuesto 18b y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico se obtiene el compuesto 19b con el peso molecular de 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_6$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

cis-Ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 17a

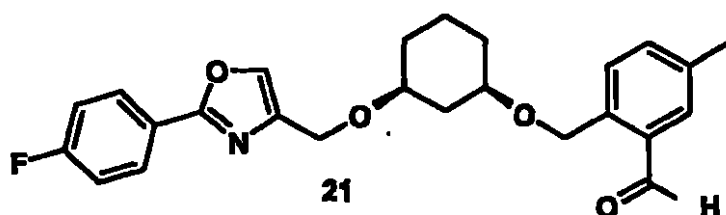
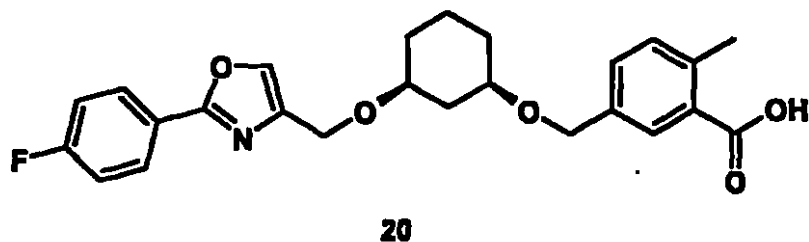
- 15 A partir del compuesto 19a se obtiene por saponificación el compuesto 17a con el peso molecular de 453,52 ($C_{26}H_{28}FNO_6$); MS(ESI): 454 ($M+H^+$).

cis-Ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 17b

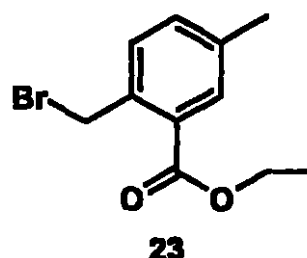
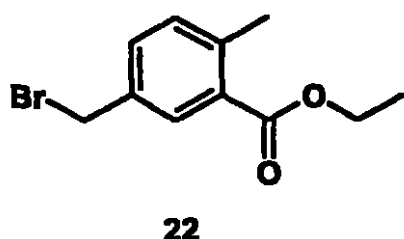
- 20 A partir del compuesto 19b se obtiene análogamente el compuesto 17b con el peso molecular de 453,52 ($C_{26}H_{28}FNO_6$); MS(ESI): 454 ($M+H^+$).

36

Ejemplo XI (20) y Ejemplo XII (21)



Éster etílico de ácido 5-bromometil-2-metil-benzoico **22** y
éster etílico de ácido 2-bromometil-5-metil-benzoico **23**

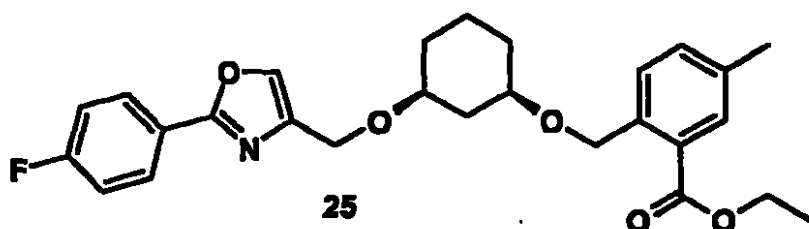
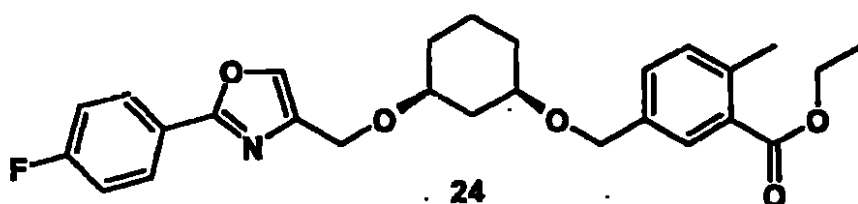


5

Una solución de 3,5 g del éster etílico de ácido 2,5-dimetil-benzoico, 3,15 g de N-bromo-succinimida y 100 ml de tetracloruro de carbono se calienta a reflujo durante 3 horas me-
diando iluminación con una foto-lámpara de 300 vatios. El precipitado resultante se sepa-
ra por filtración y el material filtrado concentrado por evaporación se cromatografía en
10 presencia de gel de sílice. Se obtiene de esta manera una mezcla aproximadamente 2:3
(de **22**:**23**) de los bromuros de bencilo regioisómeros **22** y **23** con el peso molecular de
257,13 ($C_{11}H_{12}BrO_2$); MS(ESI⁺): 257 ($M+H^+$).

15 Rac-cis-éster etílico de ácido 5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-2-
metil-benzoico **24** y rac-cis-éster etílico de ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-
ciclohexiloximetil}-5-metil-benzoico **25**

37



- A una suspensión de 40 mg de hidruro de sodio (al 55-65 % en un aceite de parafina) en 1 ml de dimetil-formamida a 0°C se le añade gota a gota una solución de 150 mg de rac-cis-3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexanol 3a en 0,5 ml de dimetil-formamida.
- 5 Después de haberse terminado el desprendimiento de gases, se añaden 198 mg de una mezcla 2:3 de éster etílico de ácido 5-bromometil-2-metil-benzolco 22 y 2-bromometil-5-metil-benzoico 23. Después de 30 minutos a 0°C se deja reaccionar todavía durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se vierte en una solución de cloruro de amonio y se extrae dos veces con MTBE. Después de haber secado sobre sulfato de magnesio, filtrado
- 10 y concentrado por evaporación en un evaporador rotatorio, el producto se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice (con el eluyente: mezcla de n-heptano y acetato de etilo 3:1). Se obtiene de esta manera el producto que se eluye con mayor rapidez rac-cis-éster etílico de ácido 2-[3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil]-5-metil-benzoico 25 con el peso molecular de 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_6$); MS(ESI+): 468
- 15 ($M+H^+$).

Además se aísla el producto que se eluye posteriormente, rac-cis-éster etílico de ácido 5-[3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil]-2-metil-benzoico 24 con el peso molecular de 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_6$); MS(ESI+): 468 ($M+H^+$).

20

Rac-cis-ácido 5-[3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil]-2-metil-benzoico 20

- Una suspensión de 47 mg de rac-cis-éster etílico de ácido 5-[3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil]-2-metil-benzoico 24, 2 ml de 1,1-dimetil-etanol y 50 % (p/p =
- 25 peso/peso) de hidróxido de potasio se calienta a 85°C durante 2 horas (con un baño de aceite). Se ajusta a un pH de 3 con ácido clorhídrico diluido y se extrae dos veces con

MTBE. Después de haber secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y concentrado por evaporación en un evaporador rotatorio, se purifica el producto por cromatografía. Se obtiene de esta manera el producto 20 con el peso molecular de 439,49 ($C_{25}H_{28}FNO_5$); MS(ESI⁺): 440 ($M+H^+$).

5

Análogamente al compuesto 20 se prepara:

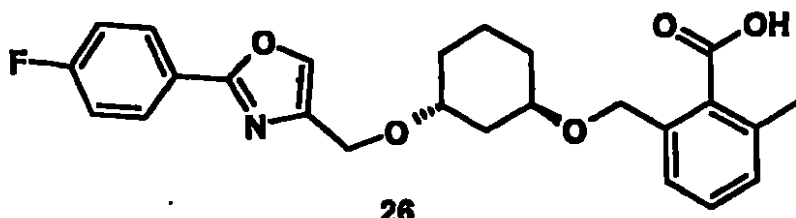
Rac-cis-ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-5-metil-benzoico 21

obtenido a partir del rac-cis-éster etílico de ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-5-metil-benzoico 25.

10

Ejemplo XIII

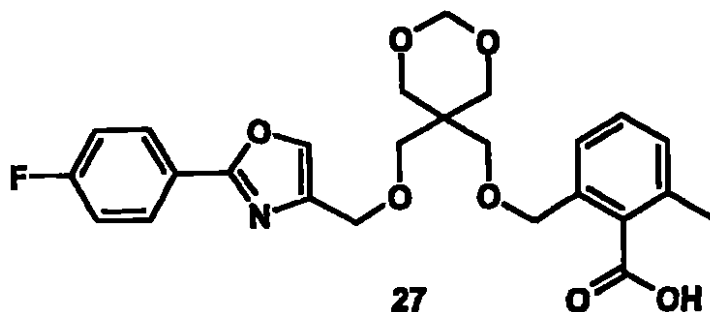
Rac-cis-ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 26



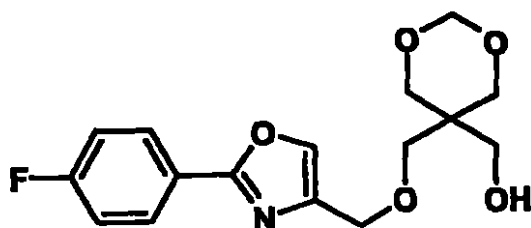
15

A partir del compuesto rac-trans 3b y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico se obtiene el producto 26 con el peso molecular de 439,49 ($C_{25}H_{28}FNO_5$); MS(ESI⁺): 440 ($M+H^+$).

20 Ejemplo XIV



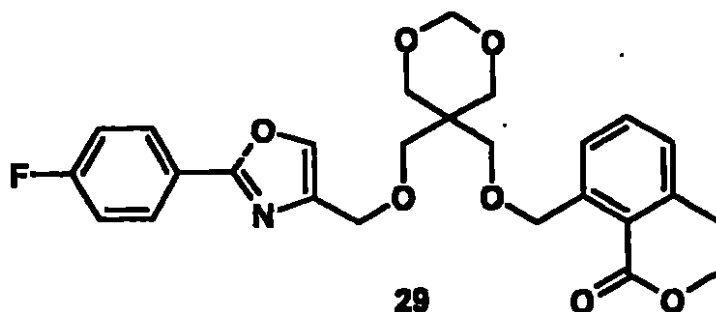
5-(2-(4-Fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoximetil)-1,3-dioxan-5-il-metanol 28



28

1,0 g (6,7 mmol) de 5-hidroximetil-(1,3)dioxan-5-il-metanol y 0,5 g (16,5 mmol) del compuesto 2 se disuelven en 20 ml de DMF seca. Después de haber añadido 300 mg de NaH al 55 % en un aceite de parafina se deja en agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora. El tratamiento se efectúa de una manera análoga a la síntesis del compuesto 5b. Se obtiene el compuesto 28 como un material amorfo de color blanco. DC (con una mezcla de n-heptano y acetato de etilo 1:2). $R_f = 0,4$, $C_{18}H_{18}FNO_5$ (323.33) MS 324,2 M + H⁺.

10 Éster metílico de ácido 2-{5-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoximetil]-[1,3]dioxan-5-ilmetoximetil}-6-metil-benzoico 29

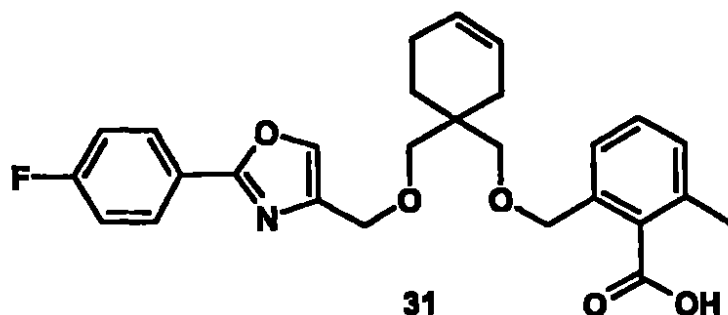


29

El compuesto 29 se prepara de una manera análoga a la síntesis del compuesto 5b a partir de los compuestos 28 y 4.

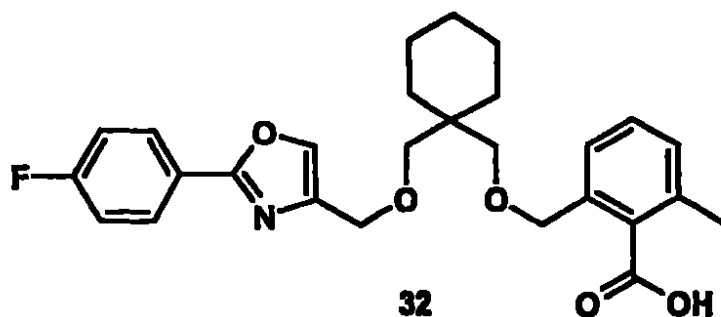
Ácido 2-{5-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoximetil]-[1,3]dioxan-5-ilmetoximetil}-6-metil-benzoico 27

El compuesto 27 se prepara de una manera análoga a la síntesis del compuesto 6b a partir del compuesto 29 por saponificación.

Ejemplo XV

Ácido 2-{1-[2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-ilmetoximetil]-ciclohex-3-enilmetoximetil}-6-metil-benzoico **31**

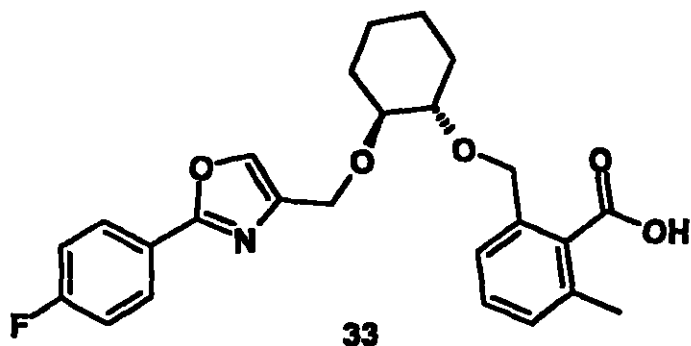
- 5** Partiendo de (1-hidroximetil-ciclohex-3-enil)-metanol, del yoduro **2** y del bromuro **4** se obtiene, como se ha descrito para el compuesto **27**, el producto **31** con el peso molecular de 465,53 ($C_{27}H_{29}FNO_8$); MS(ESI): 466 ($M+H^+$).

Ejemplo XVI

10

Ácido 2-{1-[2-(4-fluorofenil)-oxazol-4-ilmetoximetil]-ciclohexilmetoximetil}-6-metil-benzoico **32**

- 15** Partiendo de (1-hidroximetil-ciclohexil)-metanol, del yoduro **2** y del bromuro **4** se obtiene, de una manera análoga a como se ha descrito para el compuesto **27**, el producto **32** con el peso molecular de 467,53 ($C_{27}H_{30}FNO_8$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

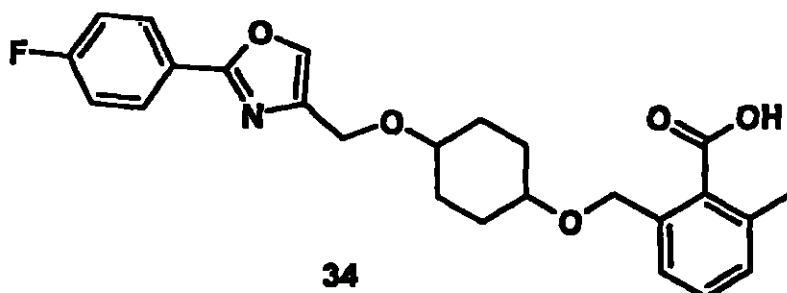
Ejemplo XVII

Rac-trans-ácido 2-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 33

- 5 A partir de trans-1,2-dihidroxi-ciclohexanol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene, de una manera análoga al compuesto 27, el producto deseado con el peso molecular de 439,49 ($C_{25}H_{25}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M+H^+$).

Ejemplo XVIII

10

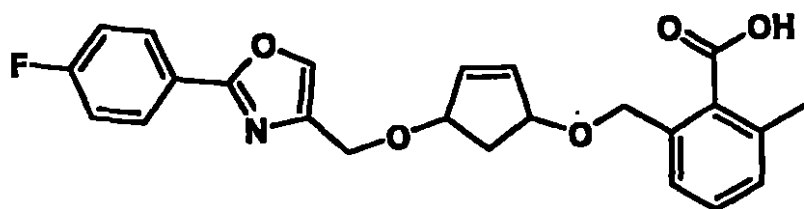


Ácido 2-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzolco 34

A partir de 1,4-ciclohexanodiol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene el compuesto 34 con el peso molecular de 439,49 ($C_{25}H_{25}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M+H^+$).

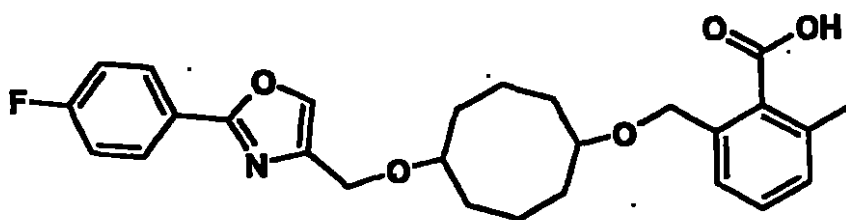
15

42

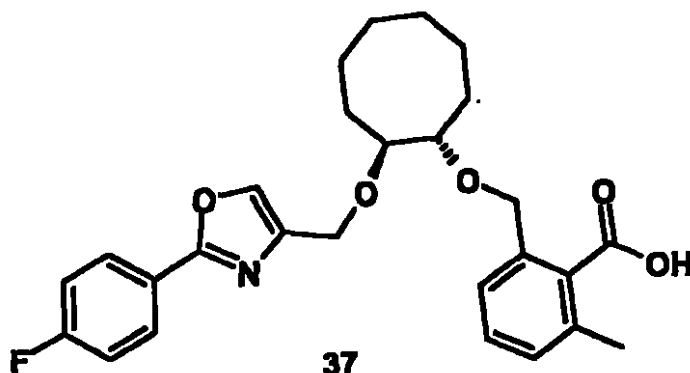
Ejemplo XIX**35**

Ácido 2-[4-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxil]-ciclopent-2-eniloximetil]-6-metil-benzoico 35

- 5 A partir de ciclopent-2-eno-1,4-diol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene el compuesto 35 con el peso molecular de 423,45 ($C_{24}H_{22}FNO_6$); MS(ESI): 424 ($M+H^+$).

Ejemplo XX**36**

- 10 **Ácido 2-[5-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-il]-metoxil]-ciclooctiloximetil]-6-metil-benzoico 36**
A partir de 1,5-ciclooctanodiol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene el compuesto 36 con el peso molecular de 467,54 ($C_{27}H_{26}FNO_6$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

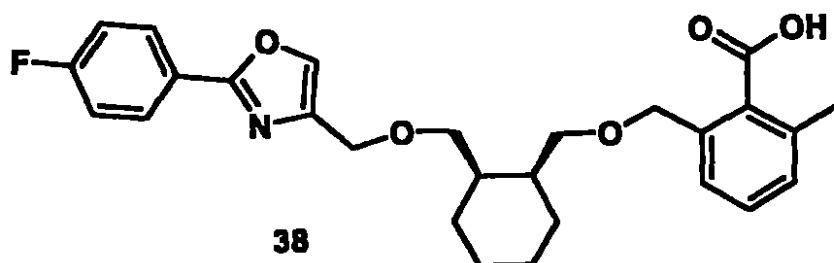
Ejemplo XXI**37**

15

Rac-trans-ácido 2-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxil]-ciclooctiloximetil]-6-metil-benzoico 37

A partir de trans-1,2-ciclooctanodiol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene el producto deseado con el peso molecular de 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_6$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

Ejemplo XXII



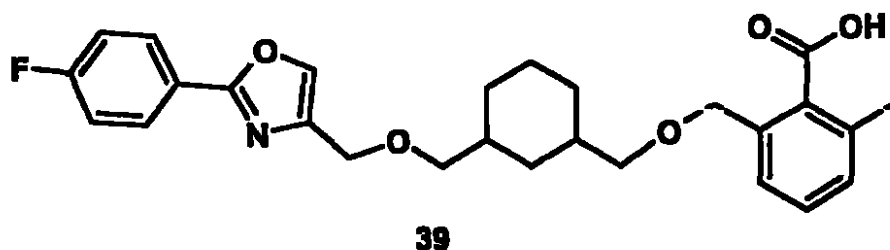
5

Rac-cis-ácido 2-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-metil-ciclohexilmetoximetil}-6-metil-benzoico 38

A partir de cis-(2-hidroxi-metil-ciclohexil)-metanol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene el producto 38 con el peso molecular de 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_6$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

10

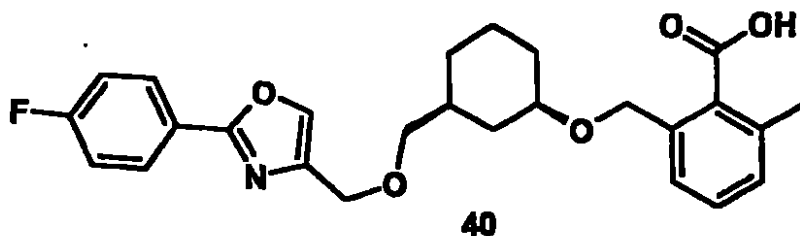
Ejemplo XXIII



Ácido 2-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-metil-ciclohexilmetoximetil}-6-metil-benzoico 39

15 A partir de (3-hidroxi-metil-ciclohexil)-metanol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene el producto 39 con el peso molecular de 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_6$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

Ejemplo XXIV

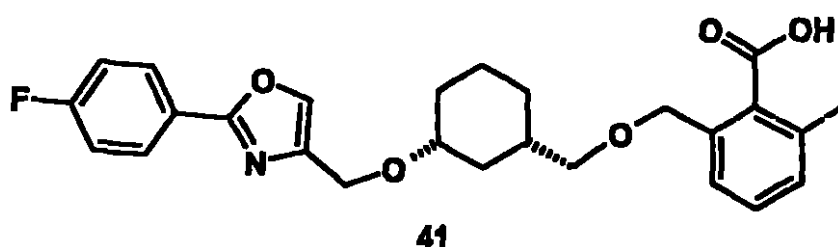


Rac-cis-ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzolco 40

A partir de cis-3-hidroximetil-ciclohexanol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene el producto 40 con el peso molecular de 453,52 ($C_{28}H_{28}FNO_6$); MS(ESI): 454 ($M+H^+$).

5

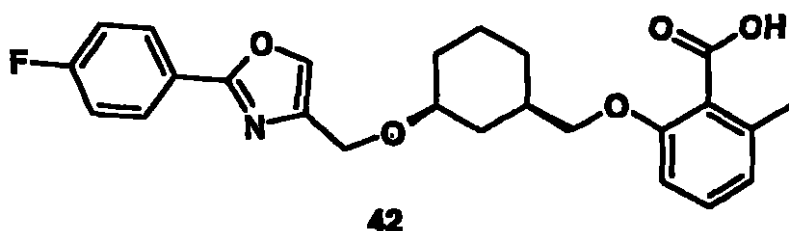
Ejemplo XXV



Rac-cis-ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-cicloheximetoilmetil}-6-metil-benzolco 41

10 A partir de cis-3-hidroximetil-ciclohexanol, del bromuro 4 y del yoduro 2 (con inversión de la sucesión de reacciones) se obtiene el producto 41 con el peso molecular de 453,52 ($C_{28}H_{28}FNO_6$); MS(ESI): 454 ($M+H^+$).

Ejemplo XXVI

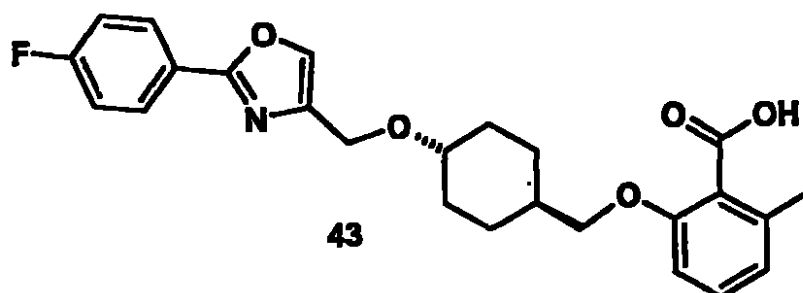


15

Rac-cis-ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexilmetoxi}-6-metil-benzolco 42

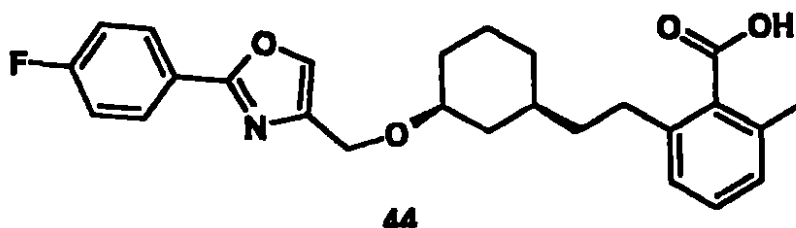
A partir de cis-3-hidroximetil-ciclohexanol, del yoduro 2 y del éster etílico de ácido 2-hidroxi-6-metil-benzoico se obtiene el producto 42 con el peso molecular de 439,49

20 ($C_{28}H_{28}FNO_6$); MS(ESI): 440 ($M+H^+$).

Ejemplo XXVII

Rac-trans-ácido 2-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexilmetoxi}-6-metil-benzoico 43

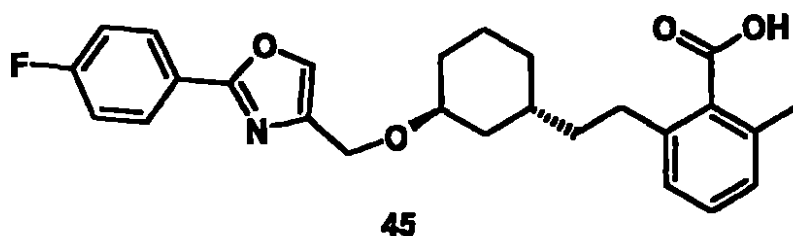
- 5 A partir de trans-4-hidroximetil-ciclohexanol, del yoduro 2 y del éster etílico de ácido 2-hidroxi-6-metil-benzoico se obtiene el producto 43 con el peso molecular de 439,49 ($C_{26}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M+H^+$).

Ejemplo XXVIII

10

Rac-cis-ácido 2-(2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-etil)-6-metil-benzoico 44

- 15 A partir de cis-3-etnil-ciclohex-2-enol, del éster etílico de ácido 2-metil-6-trifluorometanosulfonilo-benzoico y del yoduro 2 se obtiene el producto 44 con el peso molecular de 437,52 ($C_{28}H_{28}FNO_4$); MS(ESI): 438 ($M+H^+$).

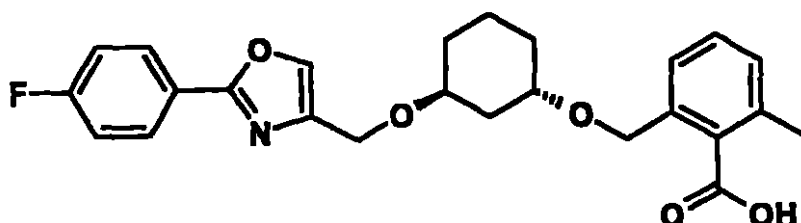
Ejemplo XXIX

46

Rac-trans-ácido 2-(2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-etil)-6-metil-benzoico 45

A partir de trans-3-etinil-ciclohex-2-enol, del éster etílico de ácido 2-metil-6-trifluorometanosulfonilo-benzoico y del yoduro 2 se obtiene el producto 45 con el peso molecular de 437,52 ($C_{25}H_{23}FNO_4$); MS(ESI): 438 ($M+H^+$).

Ejemplo XXX

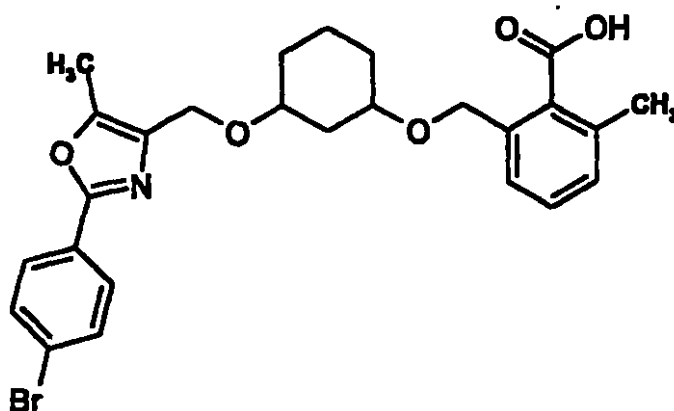


46

Rac-trans-ácido 2-(3-(2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico 46

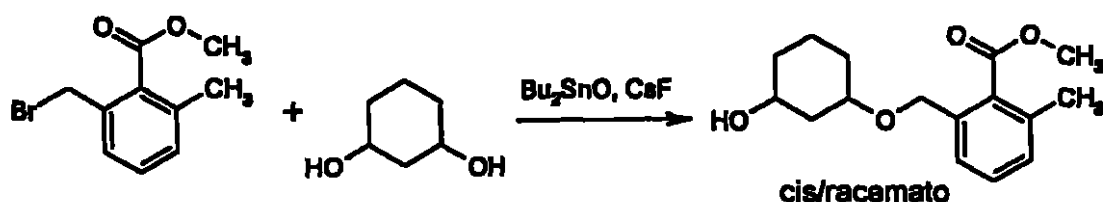
A partir de la mezcla racémica de enantiómeros trans 3b (véase el Ejemplo I) y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico 4 se obtiene el deseado producto con el peso molecular de 439,49 ($C_{25}H_{23}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M+H^+$).

15 Ejemplo XXXI



50

Éster metílico de ácido 2-(cis-3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico **47** y éster metílico de ácido 2-(trans-3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico **48**

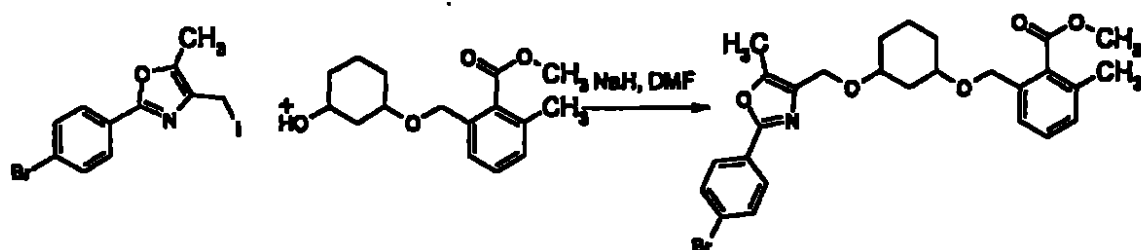


8,7 g de 1,3-ciclohexanodiol se disuelven con 12 g de óxido de dibutilestano en 600 ml de tolueno y se calientan a reflujo hasta ebullición en un aparato separador de agua. El volumen de reacción se reduce a la mitad a lo largo de la duración de la reacción. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente, y se mezcla con 300 ml de DMF, 9,0 g del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico y 9,4 g de fluoruro de cesio. Se agita posteriormente durante 12 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye por adición de acetato de etilo y se lava con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de n-heptano y acetato de etilo = 50:1 - 1:2). Se obtienen aproximadamente 6 g del alcohol **47** (cis-racemato) en forma de un aceite. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (278,35), MS(ESI): 279 ($\text{M} + \text{H}^+$). El trans-1,3-ciclohexanodiol no convertido se eluye asimismo desde la columna de cromatografía. Se alquila de una manera análoga al Ejemplo I mediante utilización de hidruro de sodio y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico. Después de un tratamiento análogo y de cromatografía como se describe para el cis-racemato se obtiene el trans-racemato **48** $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (278,35), MS(ESI): 279 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Los racematos **47** y **48** se separan por cromatografía en fase quiral (Chiralpak AD/2 250x4,6; con una mezcla de n-heptano, etanol y metanol = 25:0,5 + 0,1 % de ácido trifluoroacético), R_t (de **47a**) = 8,9 min; tiempo de retención del enantiómero R_t (de **47b**) = 9,9 min (los tiempos de retención absolutos varían con las condiciones exactas de cromatografía).

Las reacciones descritas a continuación se pueden llevar a cabo tanto con los estereoisómeros puros como también con mezclas de los estereoisómeros.

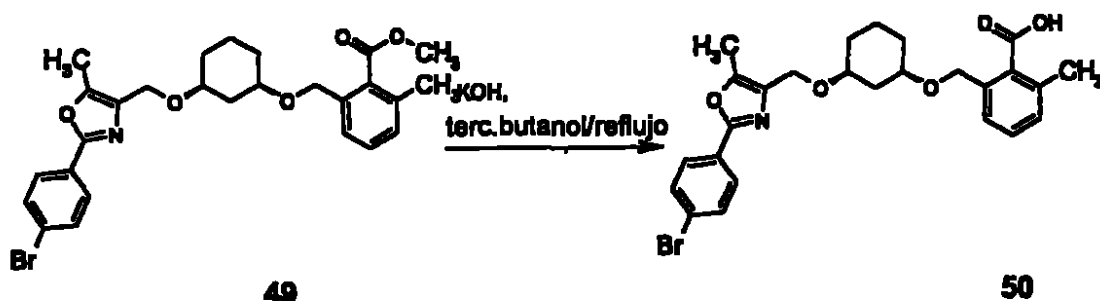
Éster metílico de ácido 2-{3-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzolco 49



49

A una solución de 200 mg del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxil-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzolco en 5 ml de dimetil-formamida se le añaden a la temperatura ambiente 50 mg de una suspensión de hidruro de sodio al 60 por ciento, y a continuación 408 mg de 2-(4-bromo-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol. Después de una hora se añade metil-terc.-butil-éter y se extrae con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se purifica por RP-HPLC (RP de Reverse Phase = fase inversa). Se obtiene el producto 49 como un aceite de color amarillo claro. $C_{27}H_{30}BrO_5$ (528,45), MS(ESI): 528,2, 530,2 ($M + H^+$).

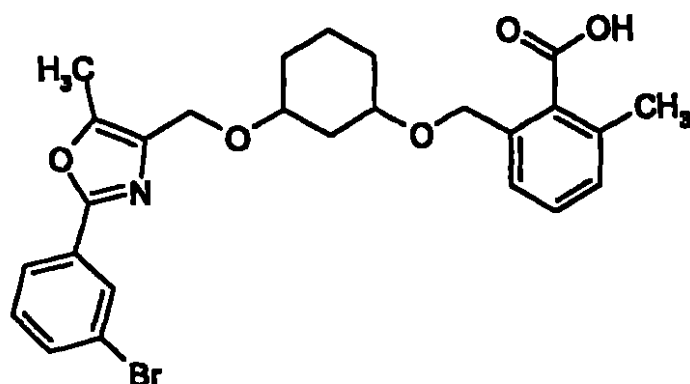
Ácido 2-{3-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzolco 50



15

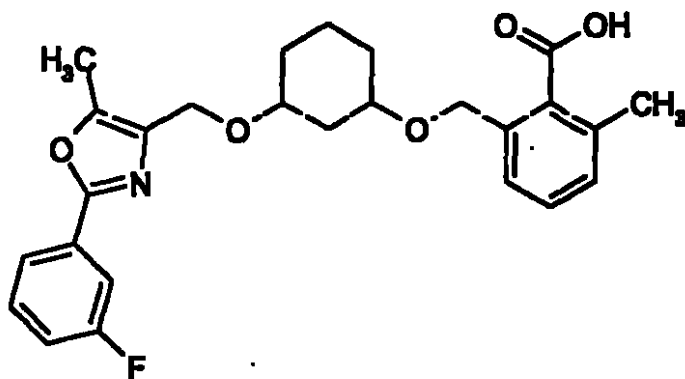
117 mg del compuesto 49 se agitan en una mezcla de 10 ml de terc.-butanol y 1 ml de una solución 10 N de hidróxido de potasio a 90°C. Después de dos días se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se purifica por RP-HPLC. Se obtiene el compuesto 50 como un material sólido amorfo. $C_{26}H_{28}BrNO_5$ (514,52), MS(ESI): 514,29, 516,29 ($M + H^+$).

20

Ejemplo XXXII**51**

Ácido 2-[3-[2-(3-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxil]-ciclohexiloximetil]-6-metil-benzoico 51

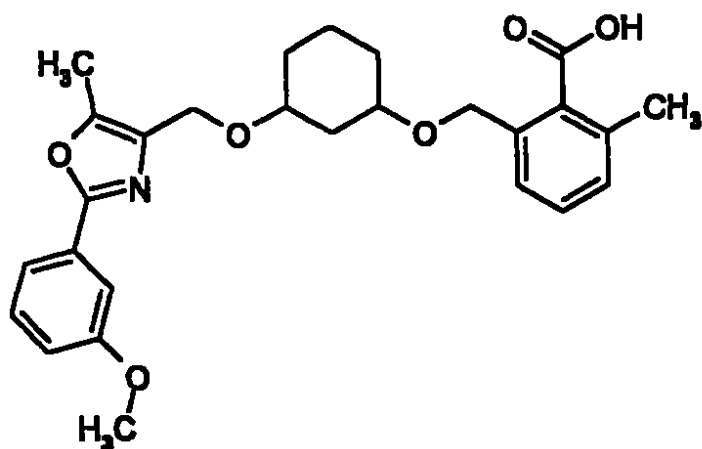
- 5 A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(3-bromo-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al Ejemplo 50, el producto 51 con el peso molecular de 514,42 ($C_{28}H_{28}BrNO_6$), MS(ESI): 514,30, 516,30 ($M + H^+$).

10 Ejemplo XXXIII**52**

Ácido 2-[3-[2-(3-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxil]-ciclohexiloximetil]-6-metil-benzoico 52

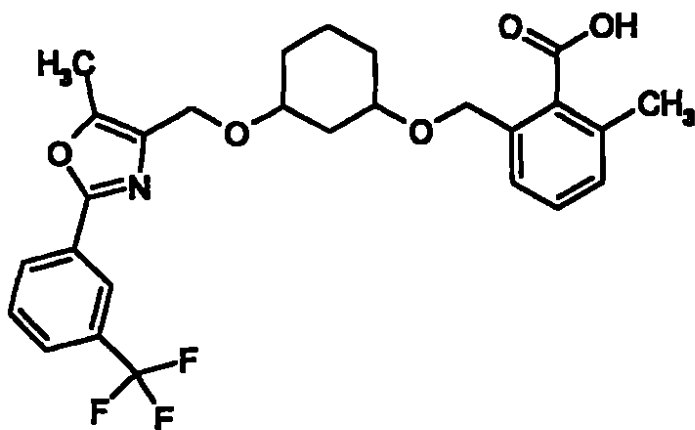
- 15 A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(3-fluoro-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 52 con el peso molecular de 453,52 ($C_{28}H_{28}FNO_6$), MS(ESI): 454,35 ($M + H^+$).

50

Ejemplo XXXIV**53**

Ácido 2-{3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico **53**

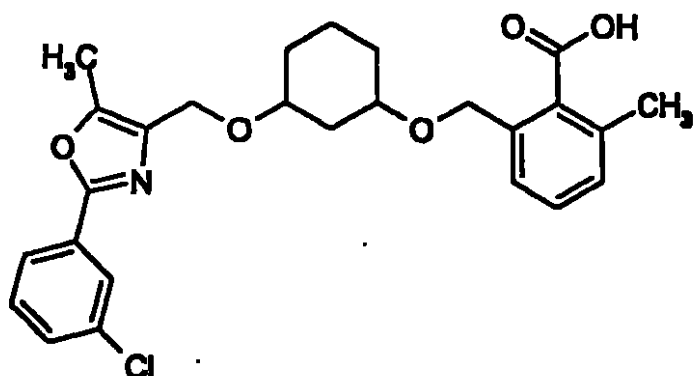
- 5 A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(3-metoxi-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto **50**, el producto **53** con el peso molecular de 465,55 ($C_{27}H_{31}NO_6$), MS(ESI): 466,37 ($M + H^+$).

10 Ejemplo XXXV**54**

Ácido 2-{3-[2-(3-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico **54**

- 15 A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(3-trifluorometil-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto **50**, el producto **54** con el peso molecular de 503,52 ($C_{27}H_{29}F_3NO_6$), MS(ESI):

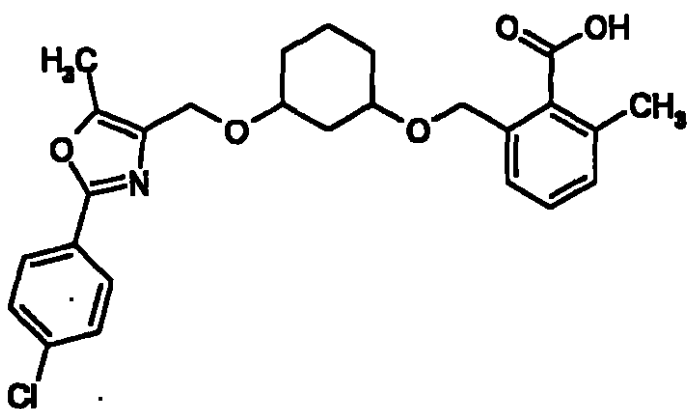
51

504,37 ($M + H^+$).**Ejemplo XXXVI****57**

5 **Ácido 2-(3-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzolco 57**

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzolco y de 2-(3-cloro-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 57 con el peso molecular de 469,97 ($C_{28}H_{29}ClNO_5$), MS(ESI):

10 470,43 ($M + H^+$).

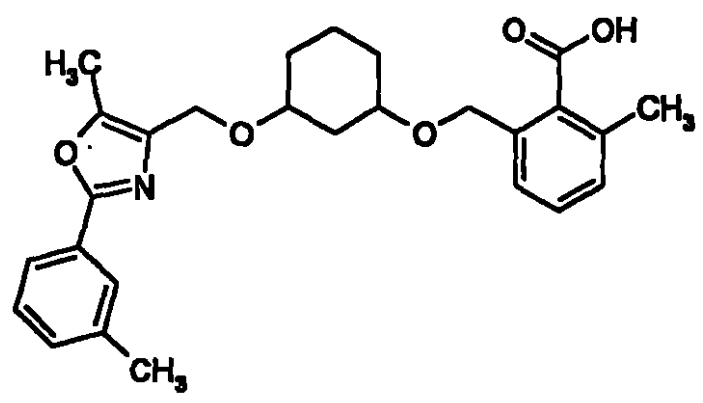
Ejemplo XXXVII**58**

15 **Ácido 2-(3-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzolco 58**

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(4-cloro-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al com-

puesto 50, el producto 58 con el peso molecular de 469,97 (C₂₈H₂₈ClNO₆), MS(ESI): 470,40 (M + H⁺).

Ejemplo XXXVIII



59

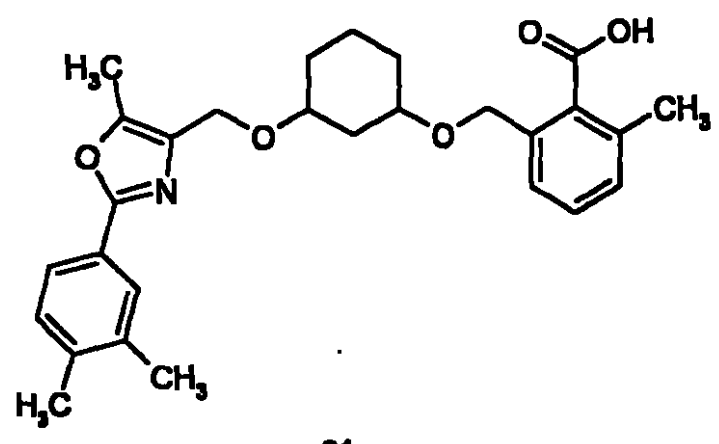
5

Ácido 2-{3-[2-(3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 59

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(3-metil-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 59 con el peso molecular de 449,55 (C₂₇H₃₁NO₆), MS(ESI): 450,53 (M + H⁺).

10

Ejemplo XXXIX



61

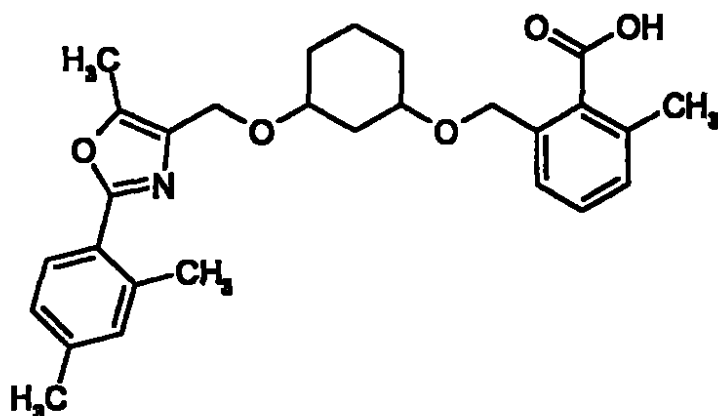
15

Ácido 2-{3-[2-(3,4-dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 61

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de

2-(3,4-dimetil-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 61 con el peso molecular de 463,58 ($C_{28}H_{33}NO_5$), MS(ESI): 464,22 ($M + H^+$).

5 Ejemplo XL

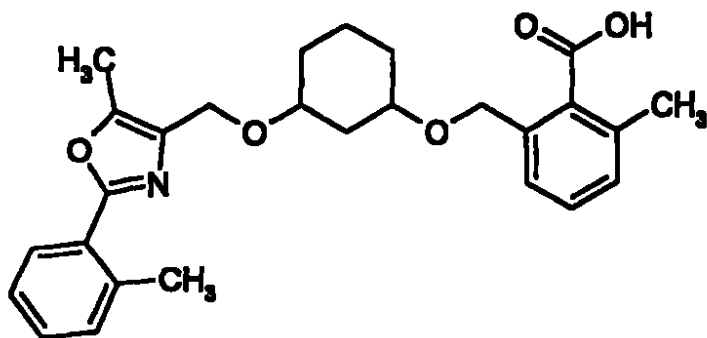


62

Ácido 2-{3-[2-(2,4-dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 62

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(2,4-dimetil-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 62 con el peso molecular de 463,58 ($C_{28}H_{33}NO_5$), MS(ESI): 464,22 ($M + H^+$).

Ejemplo XLI



63

15

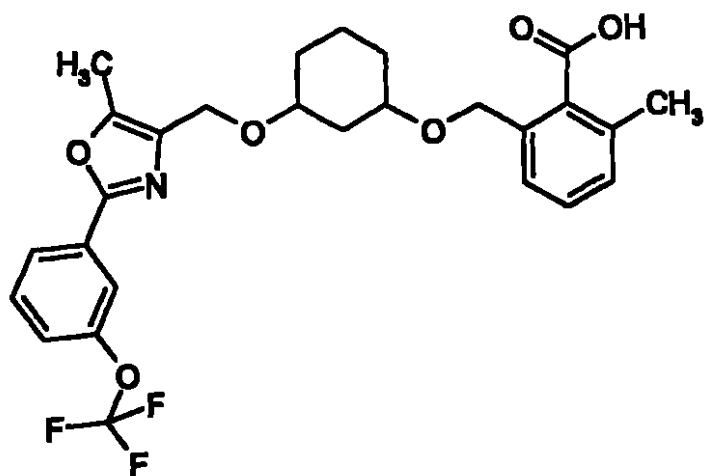
Ácido 2-{3-[2-(2-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 63

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de

54

2-(2-metil-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 63 con el peso molecular de 449,55 ($C_{27}H_{31}NO_6$), MS(ESI): 450,20 ($M + H^+$).

5 Ejemplo XLII

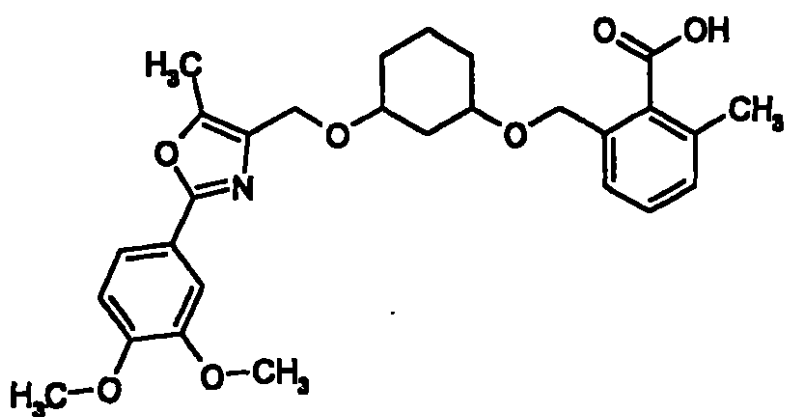


64

Ácido 2-(3-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico 64

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de
10 2-(3-trifluorometoxi-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 64 con el peso molecular de 519,52 ($C_{27}H_{29}F_3NO_6$), MS(ESI): 520,20 ($M + H^+$).

Ejemplo XLIII



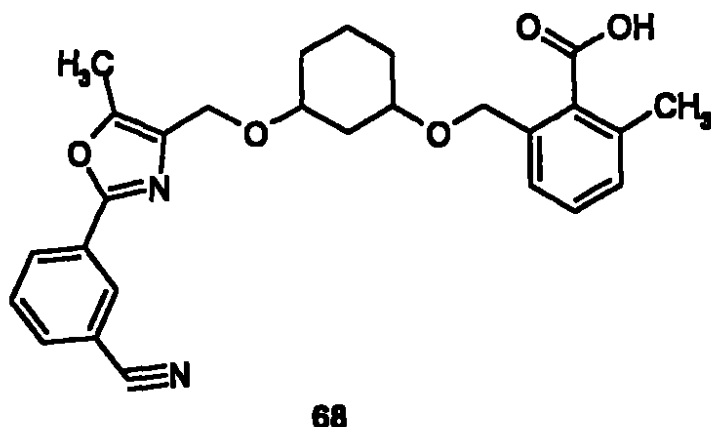
67

15

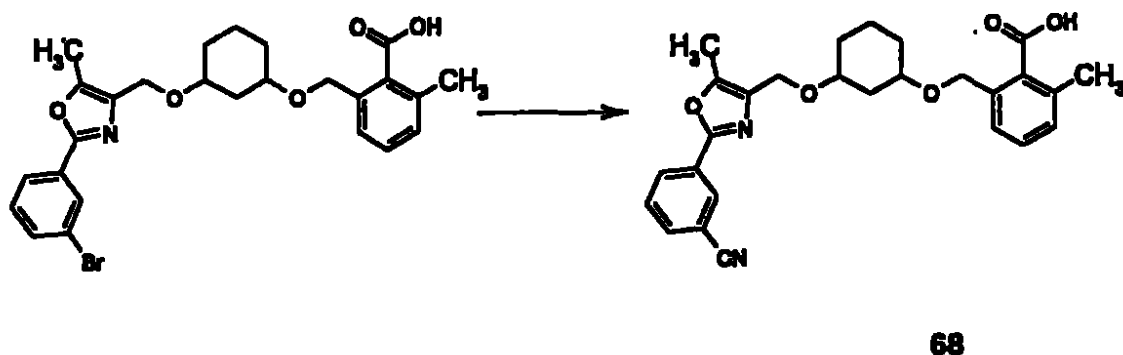
Ácido 2-{3-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico **67**

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto **50**, el producto **67** con el peso molecular de 495,58 ($C_{28}H_{33}F_3NO_8$), MS(ESI): 496,20 ($M + H^+$).

Ejemplo XLIV



10 Ácido 2-{3-[2-(3-ciano-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico **68**

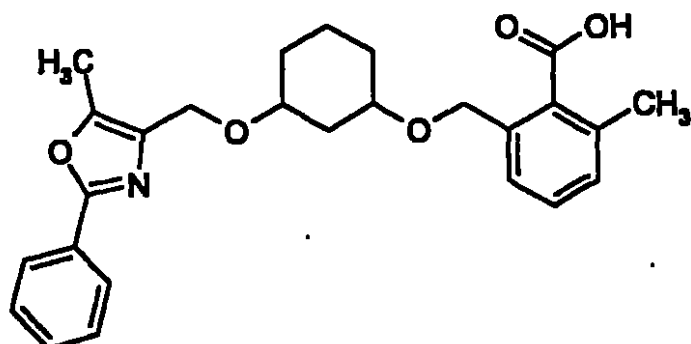


13 mg de ácido 2-{3-[2-(3-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico y 25 mg de cianuro de zinc se disuelven en 5 ml de dimetil-formamida. La mezcla de reacción se desgasifica, se carga con argón y se mezcla con 20 mg de tetrakis-trifenilfosfina-paladio. Se agita posteriormente durante 12 horas a 100°C. Después de haber enfriado a la temperatura ambiente, se añade agua a la mezcla de reacción y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se purifica por RP-HPLC. Se obtiene

58

el compuesto 68 como un material sólido amorfo de color amarillo claro. $C_{27}H_{28}N_2O_6$ (460,53), MS(ESI): 461,20 ($M + H^+$).

Ejemplo XLV



69

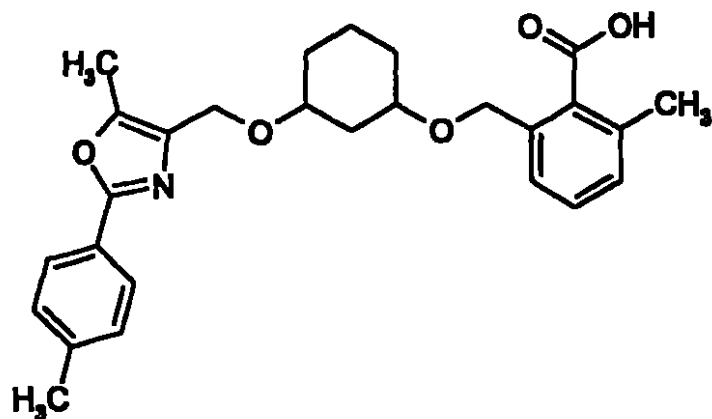
5

Ácido 2-metil-6-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico 69

A partir del éster metílico de ácido 2-(hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-fenil-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, análogamente al compuesto 50, el producto 69 con el peso molecular 435,52 ($C_{28}H_{28}NO_6$), MS(ESI): 436,32 ($M + H^+$).

10

Ejemplo XLVI



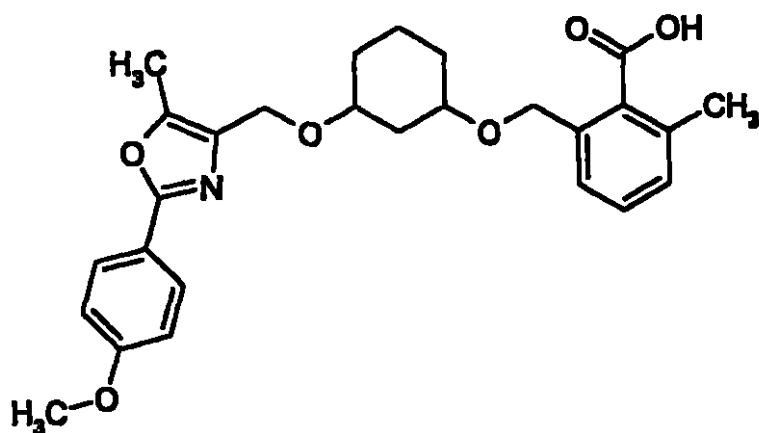
70

Ácido 2-metil-6-[3-(5-metil-2-p-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico 70

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(4-metil-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, análogamente al compuesto 50, el producto 70 con el peso molecular 449,55 ($C_{27}H_{31}NO_6$), MS(ESI): 450,36 ($M + H^+$).

15

57

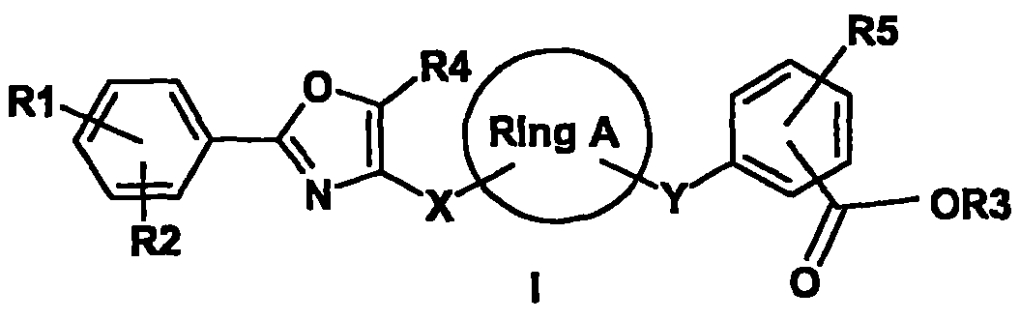
Ejemplo XLVII**71**

**Ácido 2-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico
71**

- 5 A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(4-metoxi-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, análogamente al compuesto 50, el producto 71 con el peso molecular 465,55 ($C_{27}H_{31}NO_6$), MS(ESI): 466,37 ($M + H^+$).

REVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I,



- 5 en los que
- Ring A** significa cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquenilo (C₃-C₈), realizándose en los anillos de cicloalquilo o cicloalquenilo que uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno;
- R1, R2, R4, R5** independientemente unos de otros, significan H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆);
- 10 **R3** significa H, alquilo (C₁-C₆);
- X** significa alquilo (C₁-C₆), pudiendo en el grupo alquilo uno o varios átomos de carbono estar reemplazados por átomos de oxígeno;
- Y** significa alquilo (C₁-C₆), realizándose en el grupo alquilo que uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno;
- 15 así como sus sales fisiológicamente compatibles.

2. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque en ellos

- Ring A** significa cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquenilo (C₃-C₈), realizándose en los anillos de cicloalquilo o cicloalquenilo que uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno;
- 20 **R1, R2, R4** independientemente unos de otros, significan H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆);
- R5** significa alquilo (C₁-C₆);
- 25 **R3** significa H, alquilo (C₁-C₆);
- X** significa alquilo (C₁-C₆), realizándose en el grupo alquilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;
- Y** significa alquilo (C₁-C₆), realizándose en el grupo alquilo que uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno;

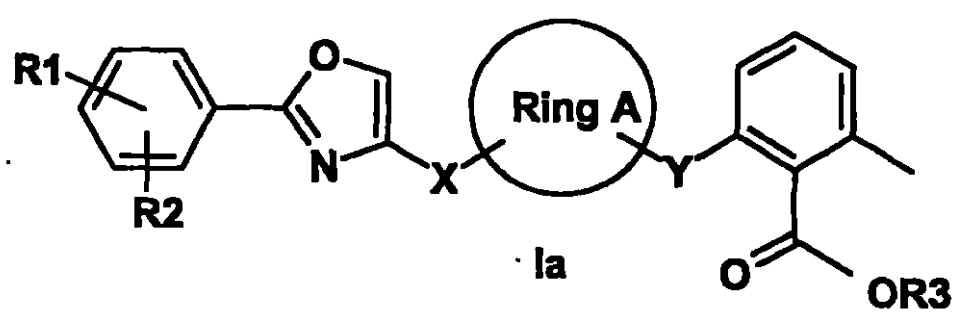
así como sus sales fisiológicamente compatibles.

3. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque en ellos

- Ring A** significa cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquenilo (C_3-C_8);
- 5 **R1, R2** independientemente uno de otro, significan H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6);
- R3** significa H, alquilo (C_1-C_6);
- X** significa alquilo (C_1-C_6), realizándose en el grupo alquilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;
- 10 **Y** significa alquilo (C_1-C_6), realizándose en el grupo alquilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;

así como sus sales fisiológicamente compatibles.

4. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, con la estructura la



- 15 **en los que**
- Ring A** significa ciclohexilo;
- R1, R2** independientemente uno de otro, significan H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6);
- 20 **R3** significa H, alquilo (C_1-C_6);
- X** significa alquilo (C_1-C_6), realizándose en el grupo alquilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;
- Y** significa alquilo (C_1-C_6), realizándose en el grupo alquilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;

25 así como sus sales fisiológicamente compatibles.

5. Medicamentos que contienen uno o varios de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Medicamentos que contienen uno o varios de los compuestos de acuerdo

con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 y una o varias sustancias activas.

7. Medicamentos que contienen uno o varios de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 y una o varias sustancias activas que disminuyen el nivel de lípidos o triglicéridos.

5 8. Utilización de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos del metabolismo.

9. Utilización de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de
10 la diabetes del tipo II.

10. Utilización de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del síndrome X.

11. Utilización de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de
15 la tolerancia perturbada a glucosa.

12. Utilización de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos de la comida.

13. Utilización de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de
20 la obesidad.

14. Utilización de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de
25 la cardiomiopatía.

15. Utilización de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

16. Utilización de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de
30 la osteoporosis.

17. Utilización de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la aterosclerosis.

18. Utilización de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindi-
35

caciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

5 19. Utilización de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de inflamaciones.

20. Utilización de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con por lo menos una sustancia activa adicional, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos.

10 21. Utilización de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con por lo menos una sustancia activa adicional, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la diabetes del tipo II.

15 22. Utilización de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con por lo menos una sustancia activa adicional, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del síndrome X.

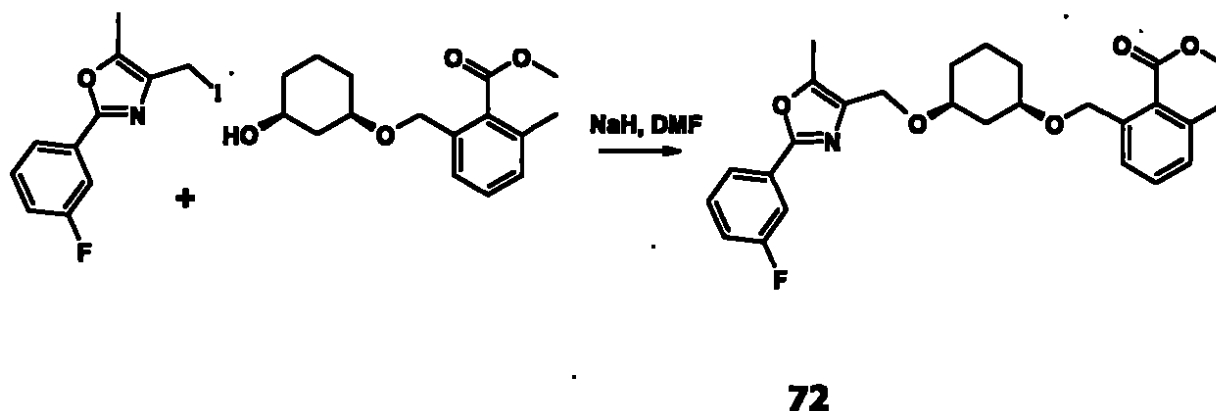
23. Procedimiento para la preparación de un medicamento que contiene uno o varios de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la sustancia activa se mezcla con un vehículo farmacéuticamente apropiado y esta mezcla se lleva a una forma apropiada para la administración.

Certificación

Don/Doña Bernd B. Wagener
 Intérprete jurado de Alemán
 c/cir que la trascripción es fiel y com-
 plete del Español
 de un documento redactado en Alemán
 En Madrid a 1 de agosto de 2003

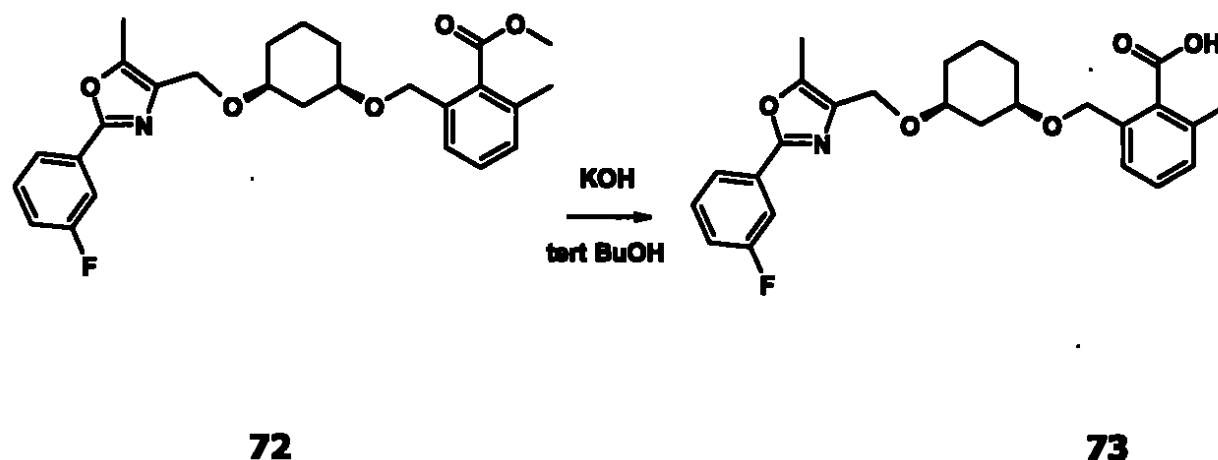


Bernd B. Wagener
 o/c Elzaburu S. A.
 Miguel Angel, 21 - 28010 Madrid
 Tel.: 91 700 94 00 Fax: 91 319 38 10
 Intérprete jurado del idioma alemán

Additional Examples:**EXAMPLE XLVIII**

[001] Methyl-2-{1*R*,3*S*-3-[2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoate (**72**)

[002] At room temperature, 50 mg of a 60% sodium hydride suspension and then 1.08 mmol of 2-(3-fluorophenyl)-4-iodomethyl-5-methyloxazole were added to a solution of 200 mg of methyl-2-(1*R*,3*S*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate (**47a**) in 5 ml of dimethylformamide. After the reaction was monitored by TLC to be complete (approximately one hour), methyl tert-butyl ether (~30 ml) was added, and the mixture was extracted with water. The organic phase was dried over magnesium sulfate, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by RP-HPLC. This gave **72** as a light-yellow oil. $C_{27}H_{30}FNO_5$ (467.54), MS(ESI): 468 ($M + H^+$).

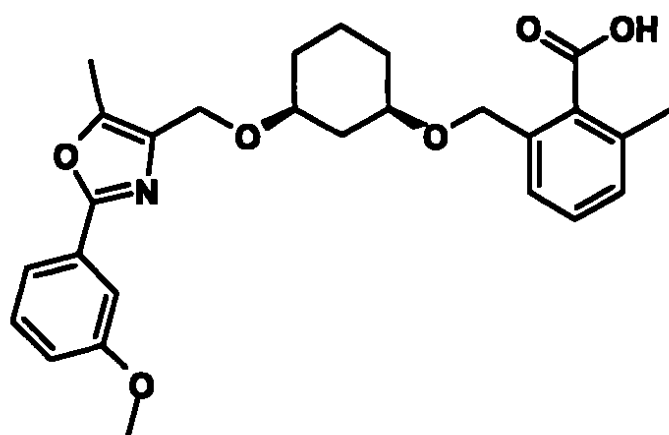


2-{1*R*,3*S*-3-[2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid (**73**)

[003] 100 mg of **72** were stirred in a mixture of 10 ml of tert-butanol and 1 ml of 10 N aqueous potassium hydroxide solution at 90°C. After the reaction was complete according to TLC (up to two days), the mixture was acidified with hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, the solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by RP-HPLC. This gave as an amorphous solid the product **73** of molecular weight 453.52 (C₂₆H₂₆FNO₅), MS(ESI): 454.35 (M + H⁺).

EXAMPLE XLIX

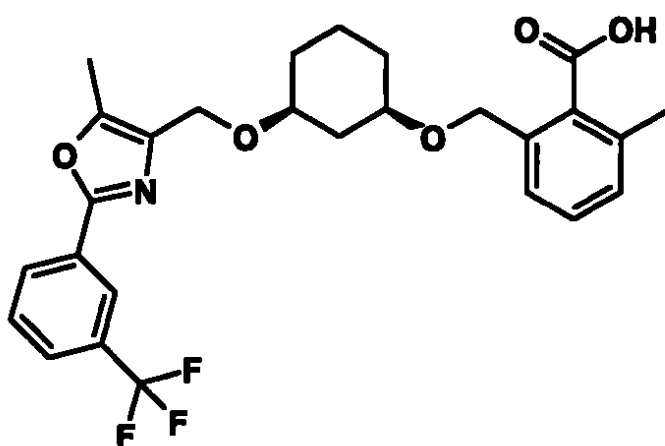
3

**74**

2-{1*R*,3*S*-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid (**74**)

[004] Methyl 2-(1*R*,3*S*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate and 2-(3-methoxyphenyl)-4-iodomethyl-5-methyloxazole gave under the same conditions as described for **72** and **73** the product **74** of molecular weight 465.55 (C₂₇H₃₁NO₆), MS(ESI): 466.37 (M + H⁺).

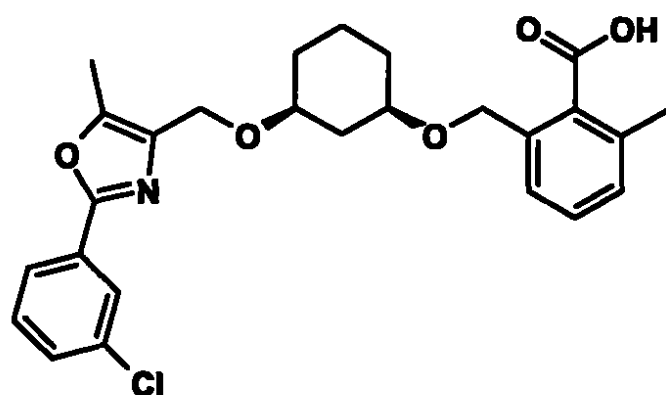
EXAMPLE I

**75**

2-{1*R*,3*S*-3-[2-(3-Trifluoromethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid (**75**)

[005] Methyl 2-(1*R*,3*S*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate and 2-(3-trifluoromethylphenyl)-4-iodomethyl-5-methyloxazole gave under the same conditions as described for **72** and **73** the product **75** of molecular weight 503.52 ($C_{27}H_{28}F_3NO_5$), MS(ESI): 504.37 ($M + H^+$).

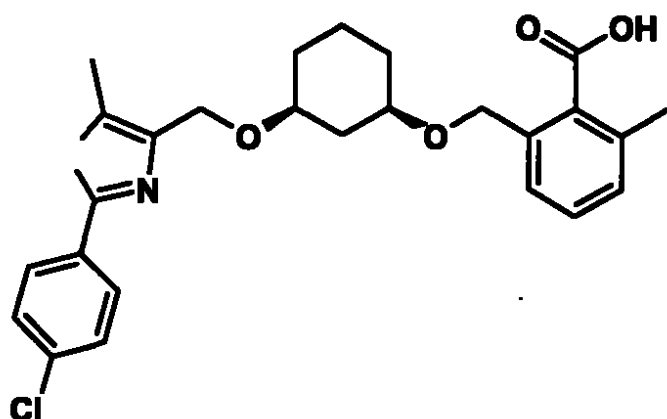
EXAMPLE LI



76

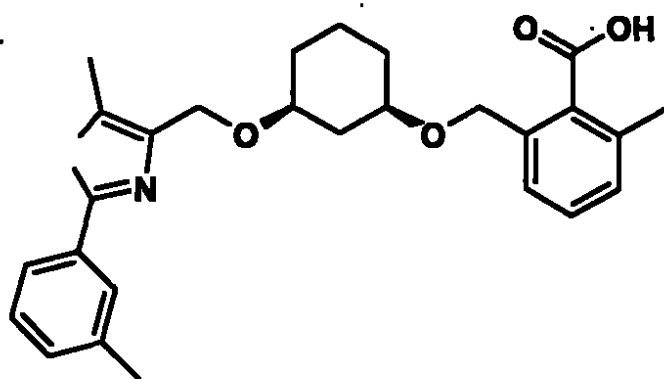
2-{1*R*,3*S*-3-[2-(3-Chlorophenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid (**76**)

[006] Methyl 2-(1*R*,3*S*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate and 2-(3-chlorophenyl)-4-iodomethyl-5-methyloxazole gave under the same conditions as described for **72** and **73** the product **76** of molecular weight 469.97 ($C_{26}H_{26}ClNO_5$), MS(ESI): 470.43 ($M + H^+$).

EXAMPLE LII**77**

2-{1*R*,3*S*-3-[2-(4-Chlorophenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid (**77**)

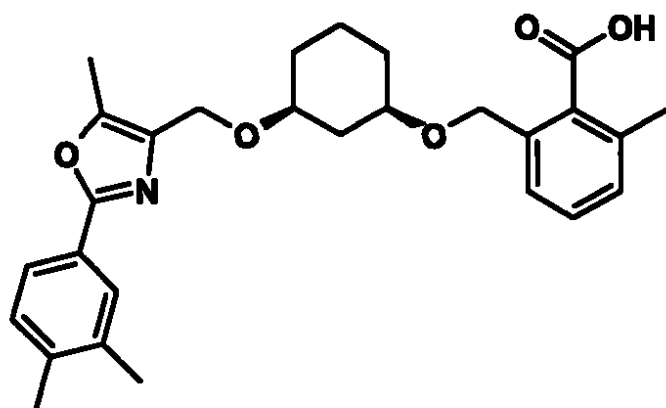
[007] Methyl 2-(1*R*,3*S*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate and 2-(4-chlorophenyl)-4-iodomethyl-5-methyloxazole gave, under the same conditions as described for **72** and **73**, the product **77** of molecular weight 469.97 ($C_{28}H_{28}ClNO_5$), MS(ESI): 470.40 ($M + H^+$).

EXAMPLE LIII

78

2-{1*R*,3*S*-3-[2-(3-Methylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid (**78**)

[008] Methyl 2-(1*R*,3*S*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate and 2-(3-methylphenyl)-4-iodomethyl-5-methyloxazole gave, under the same conditions as described for **72** and **73** the product **78** of molecular weight 449.55 (C₂₇H₃₁NO₅), MS(ESI): 450.53 (M + H⁺).

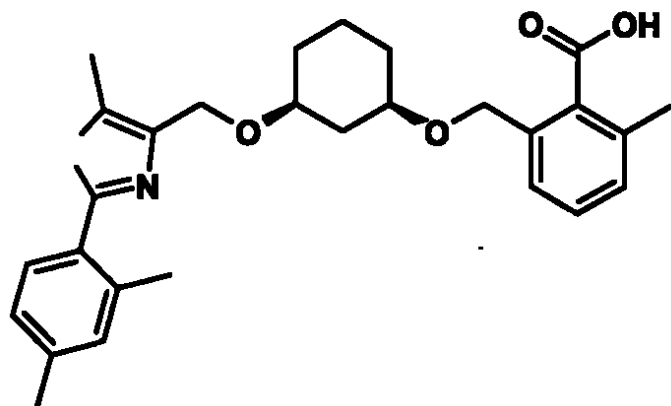
EXAMPLE LIV**79**

2-{1*R*,3*S*-3-[2-(3,4-Dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid **79**

[009] Methyl 2-(1*R*,3*S*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate and 2-(3,4-dimethylphenyl)-4-iodomethyl-5-methyloxazole gave under the same

conditions as described for **72** and **73** the product **79** of molecular weight 463.58 ($C_{28}H_{33}NO_5$), MS(ESI): 464.22 ($M + H^+$).

EXAMPLE LV

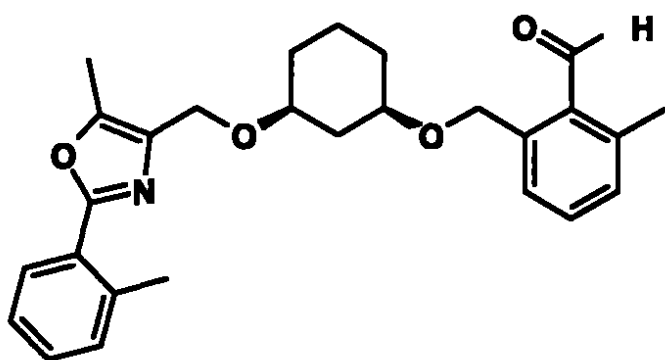


80

2-{1*R*,3*S*-3-[2-(2,4-Dimethylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid (**80**)

[010] Methyl 2-(1*R*,3*S*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate and 2-(2,4-dimethylphenyl)-4-iodomethyl-5-methyloxazole gave, under the same conditions as described for **72** and **73**, the product **80** of molecular weight 463.58 ($C_{28}H_{33}NO_5$), MS(ESI): 464.22 ($M + H^+$).

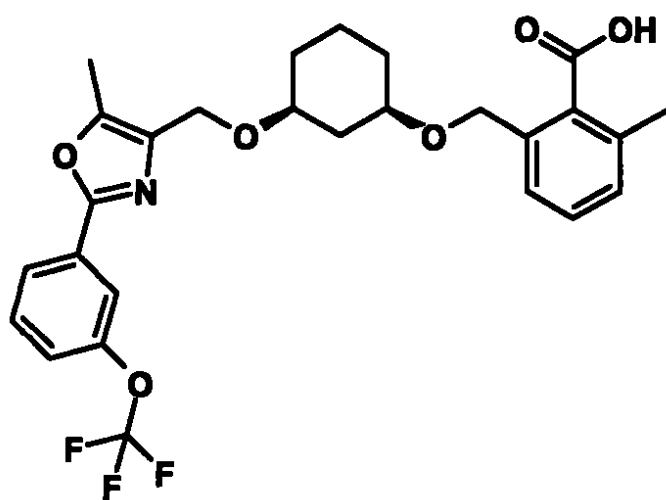
EXAMPLE LVI

**81**

2-{1*R*,3*S*-3-[2-(2-Methylphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid (**81**)

[011] Methyl 2-(1*R*,3*S*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate and 2-(2-methylphenyl)-4-iodomethyl-5-methyloxazole gave under the same conditions as described for **72** and **73** the product **81** of molecular weight 449.55 (C₂₇H₃₁NO₅), MS(ESI): 450.20 (M + H⁺).

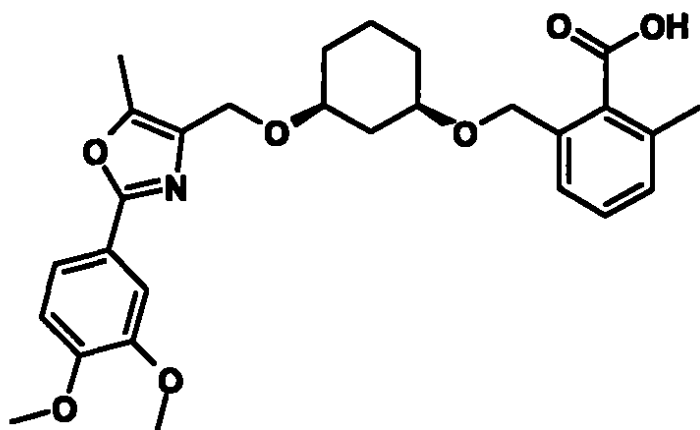
EXAMPLE LVII

**82**

2-{1*R*,3*S*-3-[2-(3-Trifluoromethoxyphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid (**82**)

[012] Methyl 2-(1*R*,3*S*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate and 2-(3-trifluoromethoxyphenyl)-4-iodomethyl-5-methyloxazole gave, under the same conditions as described for **72** and **73** the product **82** of molecular weight 519.52 (C₂₇H₂₈F₃NO₆), MS(ESI): 520.20 (M + H⁺).

EXAMPLE LVIII



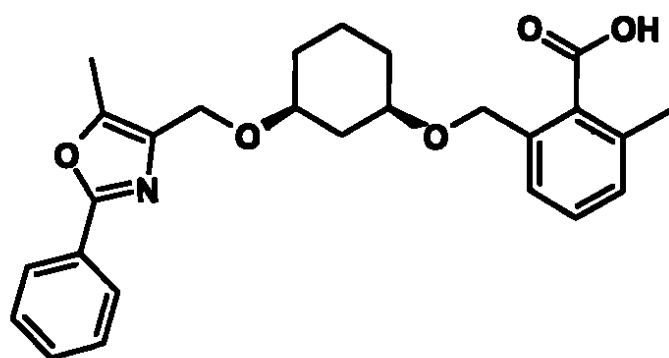
83

2-{1*R*,3*S*-3-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid (**83**)

[013] Methyl 2-(1*R*,3*S*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate and 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-iodomethyl-5-methyloxazol gave under the same

conditions as described for 72 and 73 the product 83 of molecular weight 495.58 ($C_{29}H_{33}NO_7$), MS(ESI): 496.20 ($M + H^+$).

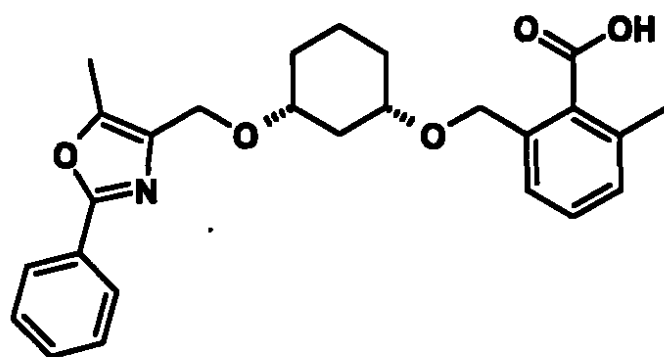
EXAMPLE LIX



84

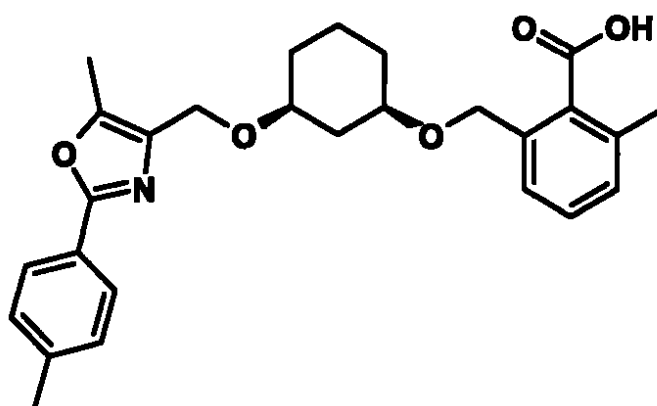
2-Methyl-6-[1*R*,3*S*-3-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)cyclohexyloxymethyl]benzoic acid (**84**)

[014] Methyl 2-(1*R*,3*S*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate and 2-phenyl-4-iodomethyl-5-methyloxazole gave under the same conditions as described for 72 and 73 the product 84 of molecular weight 435.52 ($C_{28}H_{29}NO_5$), MS(ESI): 436.32 ($M + H^+$).

EXAMPLE LX**85**

2-Methyl-6-[1*S*,3*R*-3-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-ylmethoxy)cyclohexyloxymethyl]benzoic acid (**85**)

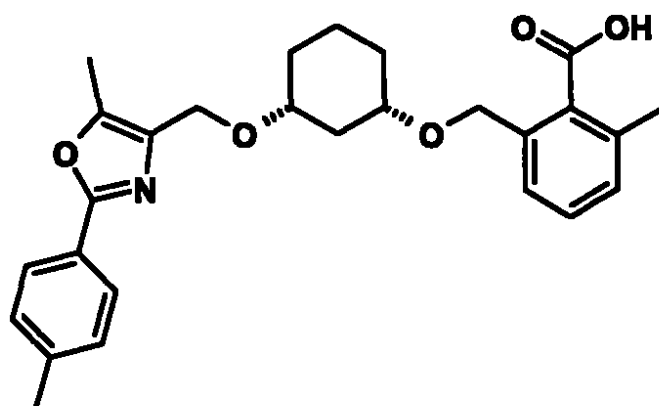
[015] Methyl 2-(1*S*,3*R*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate (**47b**) and 2-phenyl-4-iodomethyl-5-methyloxazole gave under the same conditions as described for **72** and **73** the product **85** of molecular weight 435.52 (C₂₆H₂₉NO₅), MS(ESI): 436.32 (M + H⁺).

EXAMPLE LXI**86**

2-Methyl-6-[1*R*,3*S*-3-(5-methyl-2-*p*-tolylloxazol-4-ylmethoxy)cyclohexyloxymethyl]benzoic acid (**86**)

[016] Methyl 2-(1*R*,3*S*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate and 2-(4-methylphenyl)-4-iodomethyl-5-methyloxazole gave under the same conditions as described for **72** and **73** the product **86** of molecular weight 449.55 (C₂₇H₃₁NO₅), MS(ESI): 450.36 (M + H⁺).

EXAMPLE LXII



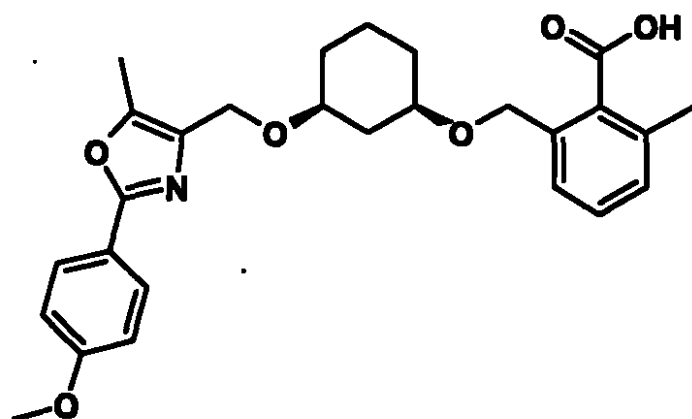
87

2-Methyl-6-[1*S*,3*R*-3-(5-methyl-2-*p*-tolylloxazol-4-ylmethoxy)cyclohexyloxymethyl]benzoic acid (**87**)

[017] Methyl 2-(1*S*,3*R*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate and 2-(4-methylphenyl)-4-iodomethyl-5-methyloxazole gave under the same conditions

as described for **72** and **73** the product **87** of molecular weight 449.55 ($C_{27}H_{31}NO_5$), MS(ESI): 450.36 ($M + H^+$).

EXAMPLE LXIII

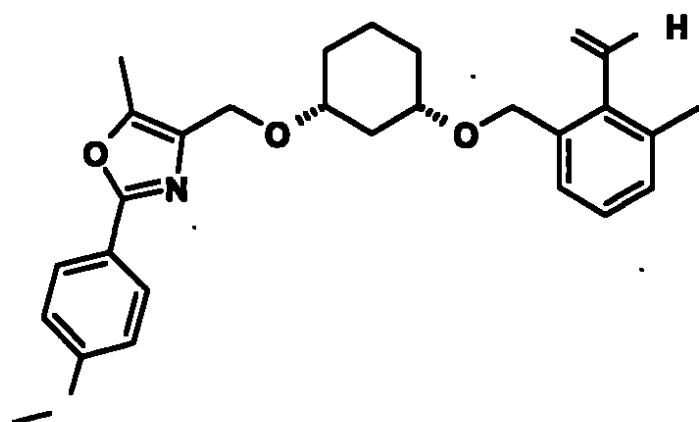


88

2-{1*R*,3*S*-3-[2-(4-Methoxyphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid (**88**)

[018] Methyl 2-(1*R*,3*S*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate and 2-(4-methoxyphenyl)-4-iodomethyl-5-methyloxazole gave under the same conditions as described for **72** and **73** the product **88** of molecular weight 465.55 ($C_{27}H_{31}NO_6$), MS(ESI): 466.37($M + H^+$).

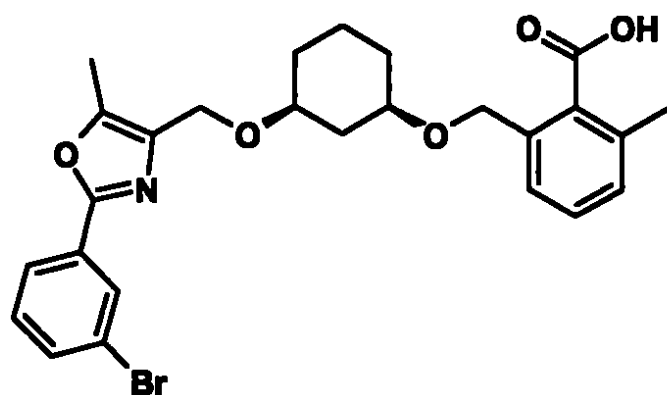
EXAMPLE LXIV

**89**

2-(1*S*,3*R*-3-[2-(4-Methoxyphenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]cyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoic acid (**89**)

[019] Methyl 2-(1*S*,3*R*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate and 2-(4-methoxyphenyl)-4-iodomethyl-5-methyloxazole gave under the same conditions as described for **72** and **73** the product **89** of molecular weight 465.55 (C₂₇H₃₁NO₆), MS(ESI): 466.37(M + H⁺).

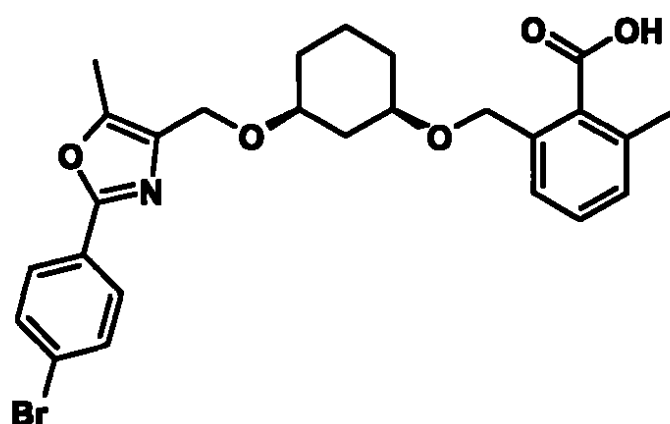
EXAMPLE LXVI

**90**

2-{1*R*,3*S*-3-[2-(3-Bromophenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid (**90**)

[020] Methyl 2-(1*R*,3*S*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate and 2-(3-bromophenyl)-4-iodomethyl-5-methyloxazole gave under the same conditions as described for **72** and **73** the product **90** of molecular weight 514.42, (C₂₈H₂₈BrNO₅), MS(ESI): 514.30, 516.30 (M + H⁺).

EXAMPLE LXVI



91

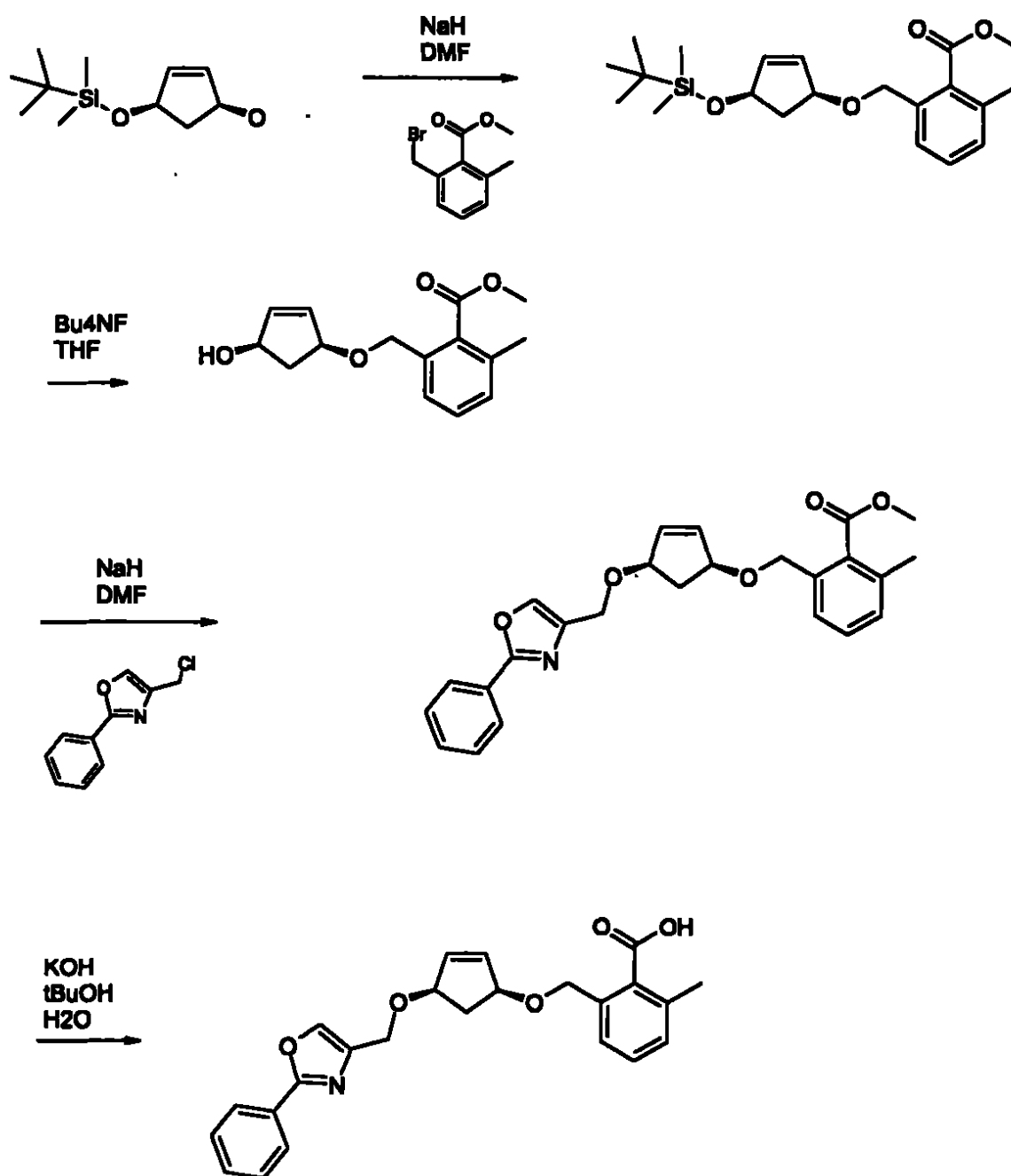
2-{1*R*,3*S*-3-[2-(4-Bromophenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy]cyclohexyloxymethyl}-6-methylbenzoic acid (**91**)

[021] Methyl 2-(1*R*,3*S*-3-hydroxycyclohexyloxymethyl)-6-methylbenzoate and 2-(4-bromophenyl)-4-iodomethyl-5-methyloxazole gave under the same conditions

as described for **72** and **73** the product **91** of molecular weight 514.42,
($C_{29}H_{29}BrNO_5$), MS(ESI): 514.29; 516.29 ($M + H^+$).

Example LXVII

Process:



Methyl-[2-(1*S*,4*R*-4-*tert*-butyldimethylsilanyloxycyclopent-2-enyloxymethyl)-6-methyl]benzoate

8,2 g 1*S*,4*R*-4-*tert*-Butyldimethylsilanyloxycyclopent-2-enol in 20 ml dry dimethyl formamide (DMF) are added dropwise under Argon atmosphere at 0°C to a suspension of 1,6 g 60% NaH in 12 ml dry DMF. Then 20 ml 60% (2-Bromomethyl-6-methyl)-methyl-benzoate are added at 0°C. After the addition is completed the ice-bath is removed and the mixture is stirred at room temperature for 6 h. 200 ml Methyl-*t*-butyl-ether (MTBE) are then added and the organic phase is washed with 200 ml water and 200ml of saturated NaCl-solution. The organic layer is dried over MgSO₄ and the solvents are removed. The remaining residue is purified by chromatography (SiO₂, n-heptane /MTBE 8:1 => 3:1), yielding the product Methyl-[2-(1*S*,4*R*-4-*tert*-butyldimethylsilanyloxycyclopent-2-enyloxymethyl)-6-methyl]benzoate as a yellow oil. C₂₁H₃₂O₄Si (376,57), LCMS (ESI): 377 (MH⁺).

Methyl-[2-(1*S*,4*R*-4-hydroxycyclopent-2-enyloxymethyl)-6-methyl]benzoate

To a solution of 2,3 g Methyl-[2-(1*S*,4*R*-4-*tert*-butyldimethylsilanyloxycyclopent-2-enyloxymethyl)-6-methyl]benzoate in 20 ml THF 10 ml 1M solution of tetrabutylammoniumfluoride in THF are added and stirred for 20 min at room temperature. The mixture is diluted with 100 ml MTBE and washed 3 times with 100 ml water, then with 50 ml of saturated NaCl-solution. The organic layer is dried over MgSO₄ and the solvent is removed. The remaining residue is purified by chromatography (SiO₂, n-heptane /MTBE 1:1), yielding the product Methyl-[2-(1*S*,4*R*-

4-hydroxycyclopent-2-enyloxymethyl)-6-methyl]benzoate as a yellowish oil.

C₁₅H₁₈O₄ (262,31). LCMS (ESI): 263 (MH⁺).

Methyl-{2-methyl-6-[1*S*,4*R*-4-(5-methyl-2-phenyloxazole-4-ylmethoxy)-cyclopent-2-enyloxymethyl]}benzoate

300 mg Methyl-[2-(1*S*,4*R*-4-Hydroxycyclopent-2-enyloxymethyl)-6-methyl]benzoate, in 2 ml dry DMF are given dropwise under Argon atmosphere to a suspension of 55 mg 60% NaH in 3 ml dry DM. After 20 min of stirring at room temperature a solution of 320 mg 5-Methyl-2-phenyloxazole-4-ylmethylchlorid in 1 ml DMF is added. The mixture is stirred for 90 min at room temperature, then 0,5 ml isopropanol are added followed by 20 ml MTBE. The solution is washed 3 times with 20 ml water, then with 20 ml of saturated NaCl-solution, the organic layer is dried over MgSO₄ and the solvents are removed. The remaining residue is purified by chromatography (SiO₂, n-heptane /MTBE 5:1). Fractions containing the product are collected and once more submitted to chromatography after removal of the solvents (SiO₂, n-heptane/ethylacetate 10:1), yielding the product Methyl-{2-methyl-6-[1*S*,4*R*-4-(5-methyl-2-phenyloxazole-4-ylmethoxy)-cyclopent-2-enyloxymethyl]}benzoate as a yellowish oil. C₂₅H₂₅NO₅ (419,48). LCMS (ESI): 420 (MH⁺).

2-Methyl-6-[1*S*,4*R*-4-(5-methyl-2-phenyloxazole-4-ylmethoxy)-cyclopent-2-enyloxymethyl]-benzoic acid

60 mg Methyl-{2-methyl-6-[1*S*,4*R*-4-(5-methyl-2-phenyloxazole-4-ylmethoxy)-cyclopent-2-enyloxymethyl]}benzoate in 1 ml 10 M aqueous KOH und 1 ml tert-butanol are stirred for 4 days at 100 °C. The mixture is diluted with 10 ml water and extracted 3 times with 10 ml ethylacetate. The combined organic layers are dried over MgSO₄ and the solvents are removed. Purification of the remaining residue by HPLC yields 2-Methyl-6-[1*S*,4*R*-4-(5-methyl-2-phenyloxazole-4-ylmethoxy)-cyclopent-2-enyloxymethyl]-benzoic acid as a colorless oil. C₂₄H₂₃NO₅ (405,45). LCMS (ESI): 406 (MH⁺).

DEAV2001/0053K PCT

TABLE Ia

Example No.	EC50 PPARα [nM]
XLVIII	0.25
XLIX	0.52
L	0.19
LI	0.31
LII	0.10
LIII	0.40
LIV	0.08
LV	0.09
LVI	0.54
LVII	0.13
LVIII	0.46
LIX	0.20
LX	10
LXI	0.08
LXII	0.56
LXIII	0.13
LXIV	1.1
LXV	0.48

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 14 November 2002 (14.11.02)	
Applicant's or agent's file reference 2001/A053k WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP02/09221	International filing date (day/month/year) 17 August 2002 (17.08.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 31 August 2001 (31.08.01)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
31 Augu 2001 (31.08.01)	10142734.4	DE	18 Octo 2002 (18.10.02)
24 May 2002 (24.05.02)	10223273.3	DE	18 Octo 2002 (18.10.02)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer M. OUCHOUKHI (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird

PCT/EP 02 / 09221

Internationales Aktenzeichen

17.08.2002

Internationales Anmeldedatum

17 AUG 2002

EUROPEAN PATENT-OFFICE

PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)

2001/A053K WO

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Diarylcycloalkylderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt
Deutschland

Telefonnr.:
(0281)-8549470

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber.:

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungen



Alle Bestimmungen mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

GLOMBIK, Helner
Am Lotzenwald 42
65719 Hofheim
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☐ Anmelder und Erfinder☒ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungen



Alle Bestimmungen mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Deutschland

Telefonnr.:

(0281)-8549470

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber.:

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER <i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i>	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> FALK, Eugen Völklingerweg 15 60529 Frankfurt Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> FRICK, Wendelin Schornmühlstraße 3 65510 Hünstetten-Bauerbach Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Staatsangehörigkeit (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> KEIL, Stefanie Am Kreishaus 12 65719 Hofheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Staatsangehörigkeit (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> SCHÄFER, Hans-Ludwig Steingasse 7 65239 Hochheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SCHWINK, Lothar
Am Hintertor 2
35260 Stadtlendorf
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten

☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

WENDLER, Wolfgang
Limburger Straße 27
65510 Idstein
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten

☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten

☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten

☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Mit die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZM Sambia, ZW Simbabwe, und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabon, GN Guinea, EQ Äquatorialguinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo, und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | | |
|--|---|--|
| ☒ AE Vereinigte Arabische Emirate..... | ☒ GM Gambia..... | ☒ NZ Neuseeland..... |
| ☒ AG Antigua und Barbuda..... | ☒ HR Kroatien..... | ☒ OM Oman..... |
| ☒ AL Albanien..... | ☒ HU Ungarn..... | ☒ PH Philippinen..... |
| ☒ AM Armenien..... | ☒ ID Indonesien..... | ☒ PL Polen..... |
| ☒ AT Österreich..... | ☒ IL Israel..... | ☒ PT Portugal..... |
| ☒ AU Australien..... | ☒ IN Indien..... | ☒ RO Rumänien..... |
| ☒ AZ Aserbaidschan..... | ☒ IS Island..... | ☒ RU Russische Föderation..... |
| ☒ BA Bosnien-Herzegowina..... | ☒ JP Japan..... | |
| ☒ BB Barbados..... | ☒ KE Kenia..... | ☒ SD Sudan..... |
| ☒ BG Bulgarien..... | ☒ KG Kirgistan..... | ☒ SE Schweden..... |
| ☒ BR Brasilien..... | ☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea..... | ☒ SG Singapur..... |
| ☒ BY Belarus..... | ☒ KR Republik Korea..... | ☒ SI Slowenien..... |
| ☒ BZ Belize..... | ☒ KZ Kasachstan..... | ☒ SK Slowakei..... |
| ☒ CA Kanada..... | ☒ LC Saint Lucia..... | ☒ SL Sierra Leone..... |
| ☒ CH und LI Schweiz und Liechtenstein..... | ☒ LK Sri Lanka..... | ☒ TJ Tadschikistan..... |
| ☒ CN China..... | ☒ LR Liberia..... | ☒ TM Turkmenistan..... |
| ☒ CO Kolumbien..... | ☒ LS Lesotho..... | ☒ TN Tunesien..... |
| ☒ CR Costa Rica..... | ☒ LT Litauen..... | ☒ TR Türkei..... |
| ☒ CU Kuba..... | ☒ LU Luxemburg..... | ☒ TT Trinidad und Tobago..... |
| ☒ CZ Tschechische Republik..... | ☒ LV Lettland..... | ☒ TZ Vereinigte Republik Tansania..... |
| ☒ DE Deutschland..... | ☒ MA Marokko..... | ☒ UA Ukraine..... |
| ☒ DK Dänemark..... | ☒ MD Republik Moldau..... | ☒ UG Uganda..... |
| ☒ DM Dominica..... | ☒ MG Madagaskar..... | ☐ US Vereinigte Staaten von Amerika..... |
| ☒ DZ Algerien..... | ☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien..... | |
| ☒ EC Ecuador..... | ☒ MN Mongolei..... | ☒ UZ Usbekistan..... |
| ☒ EE Estland..... | ☒ MW Malawi..... | ☒ VN Vietnam..... |
| ☒ ES Spanien..... | ☒ MX Mexiko..... | ☒ YU Jugoslawien..... |
| ☒ FI Finnland..... | ☒ MZ Mosambik..... | ☒ ZA Südafrika..... |
| ☒ GB Vereinigtes Königreich..... | ☒ NO Norwegen..... | ☒ ZM Sambia..... |
| ☒ GD Grenada..... | | ☒ ZW Simbabwe..... |
| ☒ GE Georgien..... | | |
| ☒ GH Ghana..... | | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| ☐ | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestätigungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehten.)

Feld Nr. VI PRI RITÄTSANSPRUCH ☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.				
Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:				
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Item(1) 24. May 2002 (24.05.2002)	10223273.3	DE		
Item(2) 31. August 2001 (31.08.2001)	10142734.4	DE		
Item(3)				
Item(4)				
Item(5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

☐ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

☐ sämtliche Zeilen
 ☐ Zeile (1)
 ☐ Zeile (2)
 ☐ Zeile (3)
 ☐ Zeile (4)
 ☐ Zeile (5)
 ☐ Weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE		
Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherchenzuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):		
ISA /		
Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):		
Datum (Tag/Monat/Jahr):	Aktenzeichen:	Staat(oder regionales Amt):

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN		
Die Felder VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):		Anzahl der Erklärungen
☐	Feld Nr. VIII (i) Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :	
☐	Feld Nr. VIII (ii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :	
☐	Feld Nr. VIII (iii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :	
☐	Feld Nr. VIII (iv) Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :	
☐	Feld Nr. VIII (v) Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit :	

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) Die folgende Anzahl an Blättern papier:

Antrag (inklusive Erklärungsblätter): : 6
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil): : 71
Ansprüche: : 6
Zusammenfassung: : 1
Zeichnungen: : 1

Teilanzahl: : 84
Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerisierbarer Form eingereicht wird) : 1

Gesamtanzahl: : 84

(b) Sequenzprotokoll der Beschreibung in computerisierbarer Form eingereicht

(i) ☐ ausschließlich in dieser Form (nach Abschnitt 801 (a)(i))

(ii) ☐ zusätzlich zur Einreichung auf Papier (nach Abschnitt 801 (a)(ii))

Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige), auf denen der Sequenzprotokollteil enthalten ist (zusätzlich eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) in der rechten Spalte angeben):

Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei (formieren Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)

1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung :
2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht :
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht :
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): :
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift :
6. ☐ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet :
7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache :
8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material :
9. ☐ Sequenzprotokoll in computerisierbarer Form (geben Sie zusätzlich die Art und Anzahl der beiliegenden Datenträger an (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige)) :
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :
(ii) ☐ (nur falls Feld (b)(i) oder (b)(ii) in der linken Spalte angegeben wurde) zusätzliche Kopien einschließlic, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter :
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollteil identisch ist (sind) :
10. ☐ Sonstige (abweln auführen): :

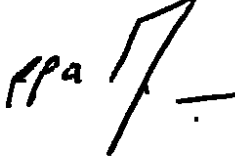
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr):

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch

Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterschreibenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterschreibt.

Aventis Pharma Deutschland GmbH



Dr. Jacobi



Dr. Rupp

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:

(17. 08. 02)

17 AUG 2002

3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:

4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:

5. Internationale Recherchenbehörde ISA/
(falls zwei oder mehr zuständig sind):6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

2. Zeichnungen

☐ eingegangen:☐ nicht eingegangen:

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Applicant's or agent's file reference 2001/A053k WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP02/09221	International filing date (day/month/year) 17 August 2002 (17.08.02)	Priority date (day/month/year) 31 August 2001 (31.08.01)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/421		
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20 March 2003 (20.03.03)	Date of completion of this report 25.06.03
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. PCT/EP02/09221

I. Basis of the report

The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

144

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)**

Referencia de archivo del solicitante o agente

2001/A053k WO

PARA ACCIÓN ADICIONAL Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)

Solicitud internacional No. PCT/EP02/09221

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 17 Agosto 2002 (17.08.02)

Fecha de prioridad /día/mes/año) 31 Agosto 2001 (31.08.01)

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto clasificación nacional como IPC
A61K 31/421

Solicitante

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar y es transmitida al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consiste de un total de 2 hojas, incluyendo esta hoja de cubierta
Este reporte también está acompañado por ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que ha sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten de un total de hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

I	X	Base de la opinión
II		Prioridad
III		No establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial
IV		Falta de unidad de invención
V	X	Declaración con razones bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial: citaciones y explicaciones que soportan cada declaración
VI		Algunos documentos citados
VII		Algunos defectos en la solicitud internacional
VIII		Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 20 Marzo 2003 (20/03/03)

Fecha de completado este reporte 25.06.03

Nombre y dirección de envío del IPEA/EP

Facsímil No.

Funcionario autorizado

Teléfono No.

Forma PCT/IPEA/409 (Hoja de cubierta) (Julio 1998)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/09221

I. Base del reporte

La base del reporte de examen preliminar internacional es la solicitud tal como se presentó originalmente.

V. Declaración con razones bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, el paso inventivo o la aplicabilidad industrial.

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención tal como se definió en por lo menos algunas de las reivindicaciones no parece cumplir con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir, no parece ser novedosa y/o involucrar un paso inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y, y las referencias de reivindicadas correspondientes.

Forma PCT/409NE1 (EPO-Marzo 2002) P20752

Superindustria y Comercio
Radicación : 04016637 00000000
Fecha (MM): 2004-02-25 15:41:50
Folios: 146
Trámite : 011 PCI-PATENT 3/3 FASE NÚCL 411 PRESEN/PC
Dependencia: 2120 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

Firma Responsable: Claudia M. Neiva

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

Oficio N° **03489**

ASUNTO:	Radicación N°	04-16637
	Solicitud Internacional	PCT/EP02/09221
	Fecha inicio fase nacional	31/03/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

□ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha, 02 ABR. 2004

202060