



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-98015

54. TÍTULO

Derivados de oxadiazolona como agonistas de PPAR delta.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

*D 417/12, A61K 31/41;
A61P 3/007, 25/00*

71. SOLICITANTE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

DOMICILIO

Frankfurt, Alemania

74. APODERADO

Luis Patiño Leyva

22. BOGOTÁ, D. C.,

28 de Septiembre de 2006

175

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-NOV-06

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND
GmbH

Dirección: Brünigstrasse 50,
65929 Frankfurt, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:
E-mail:

Fax:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948 Fax: 6163976
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número 2.930 616 TP 2698

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: KEIL Stefanie

Dirección Am Kreishaus 12,

Nacionalidad o Domicilio: 65719 Hofheim, Alemania

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2005/002950

Fecha Marzo 19 de 2005

Publicación Internacional No WO 2005/097786 A1

Fecha Octubre 20 de 2005

⑥ Título (54) DERIVADOS DE OXADIAZOLONA COMO AGONISTAS DE PPAR DELTA.

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 417/12 AG 11C 31/41; A61P 3/60, 25/60.

⑧ PRIORIDAD:

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Numero de Solicitud

SI ☒ NO ☐

Europa

Abril 1 de 2004

04007879.2

⑨

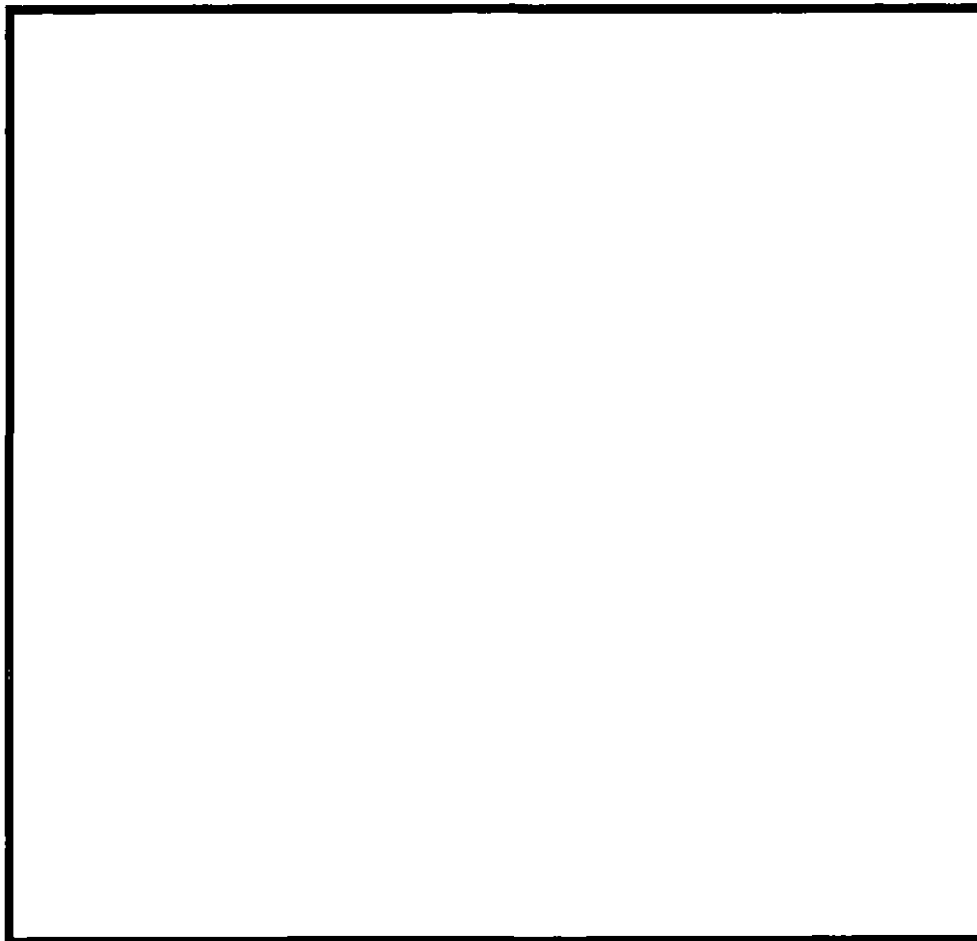
Comprobante de pago No. 06 - 74, 962

Fecha Septiembre 27 de 2006

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

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite 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 Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 2.930.616 de Bogotá T.P. 2698

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
WENDLER Wolfgang	Haintchener Str. 12ª,	65618 Selters, Alemania
GLIEN Maik	Lahnstrasse 9,	65195 Wiesbaden, Alemania
GOERLITZER Jochen	Stegstrasse 60,	60594 Frankfurt, Alemania
CHANDROSS Karen	13 Staudt Ct,	Somerset, NJ 08873 Estados Unidos
MCGARRY Daniel G	205 Carol Jean Way,	Branchburg, NJ 08876 Estados Unidos
MERRILL Jean	101 Alpine Lane,	Whippany, NJ 07981 Estados Unidos
BERNARDELLI Patrick	14 Rue Auguste Rodin,	F-78450 Villepreux, Francia
RONAN Baptiste	15, Allée des Noisetiers,	F-92140 Clamart, Francia
TERRIER Corinne	98bis, Avenue du Colonel Fabien,	F-93190 Livry Gargan, Francia

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Formulario No. PCT/RO/101 correspondiente a la solicitud de patente internacional, con su traducción al castellano.

Formulario PCT/IB/304 concerniente a la transmisión del documento de prioridad.

Formulario PCT/IB/306 referente a la notificación de un cambio.

Juego de Reivindicaciones modificadas.

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned, acting on behalf of and representing of, domiciled in, hereby appoint(s) LUIS PATIÑO LEYVA and/or GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers.

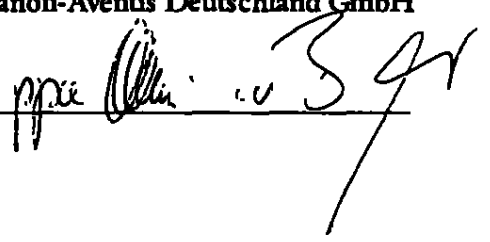
1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial models, as well as their assignments, extensions and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on patent matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to patents.

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

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

Signed in on this day of of .

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Signature: 

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

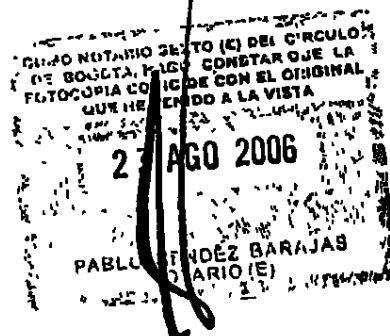
Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales; así como sus trasposos, prórrogas 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; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre patentes; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con patentes.

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

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

Firmado en el de de .



Nummer 1529/2005 der Urkundenrolle

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

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

Die vorstehenden, heute vor mir anerkannten Unterschriften von

It is officially certified that

1. Prokurist Dr. Elmar-Michael Wein, Niedernhausen,
2. Handlungsbevollmächtigter Dieter Breuer, Frankfurt,

wurden hiermit beglaubigt.
Sie sind mir persönlich bekannt.

have signed this document.
They are personally known to me.

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die Personen zu 1) und 2) gemeinsam zeichnungs- und vertretungsberechtigt sind für die

At the same time it is confirmed that the persons 1) and 2) are entitled to jointly sign and represent in legally binding manner the

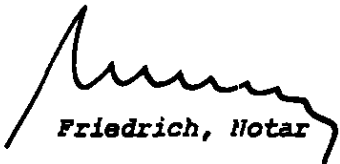
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

laut Eintragung im Handelsregister -HR B 40661-, das vom Notar am 10. Oktober 2005 eingesehen wurde, bzw. lt. vorliegender Vollmacht.

according to the Commercial Register -HR B 40661-, which has been inspected by the Notary Public on October 10, 2005, or according to the letter of authorization, which I have before me.

Frankfurt am Main, den 01. Dezember 2005




Friedrich, Notar

Kostenrechnung:

Wert : 10.000,-- EUR

Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.

Gebühr § 150 Kost.O.

Steuer 16 %

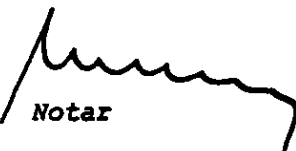
13,50 EUR

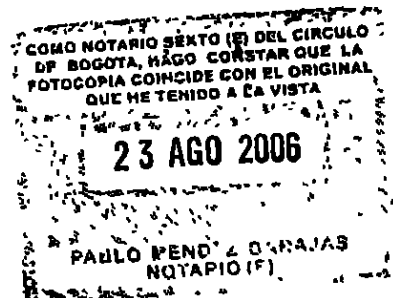
13,-- EUR

4,24 EUR

30,74 EUR

=====


Notar





APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

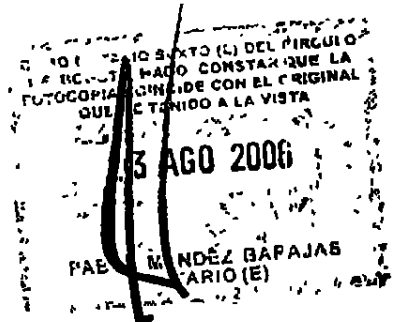
1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
- 2 ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
- 4 sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars

Bestätigt

5. In Frankfurt/Main
6. am 05.12.05
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 9637
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift



i.A. Simon





18

[Traducción Oficial del Alemán]

Registro Notarial Número 1529/2005

El suscrito Notario confirma que él preguntó a los participantes acerca de un eventual impedimento en el sentido del Artículo 3 inciso 1 frase 1 numeral 7 de la Ley de Notarización. La pregunta fue contestada negativamente.

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

1. Apoderado Dr. Elmar-Michael Wein, domicilio Niedernhausen,
2. Apoderado Dieter Breuer, domicilio Frankfurt,

quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario.

Al mismo tiempo confirmo que las personas señaladas en 1) y 2) se encuentran legalmente autorizados para firmar conjuntamente en nombre y representación de la compañía

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
domiciliada en Frankfurt am Main

según consta en la correspondiente entrada del Registro Comercial HRB 40661 del Juzgado Municipal de Frankfurt am Main que fue revisado por el Notario el día 10 de Octubre de 2005 o según consta en el poder que él ha tenido a la vista.

Frankfurt am Main, 01 de Diciembre de 2005

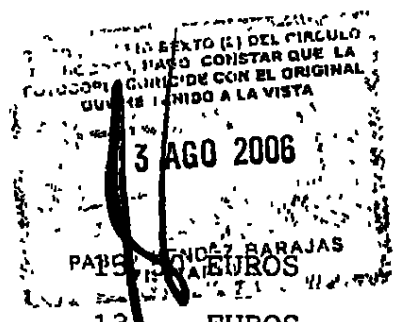
KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

Nota de gastos:

Valor del negocio:	10.000,-- EUROS
Impuesto Artículo 141, 32, 45 Disp. Impuestos	
Impuesto Artículo 150 Disposición de Impuestos	13,-- EUROS
I.V.A. 16%	4,24 EUROS
Total:	30,74 EUROS

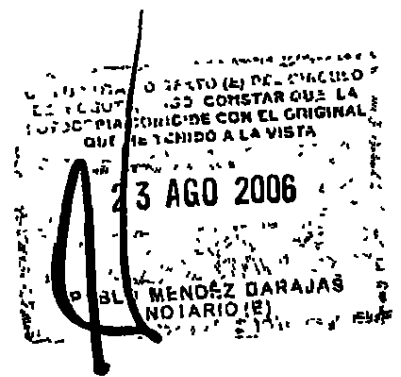
Klaus Peter Friedrich, Notario (Firma)



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

- Confirmado

- 1 Regional




ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2005 DIC 31 P 12:03
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

400145
Adolf Watzke
COPIA FIRMADA-ADECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (B) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HA GO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
23 AG 2006
PABLO MEJIAZ DARA JAS
NOTARIO (E)

DEAU 2003/003417 8

CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____ que tiene(n) facultad para otorgar este poder. y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____
Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

Certification
Companies

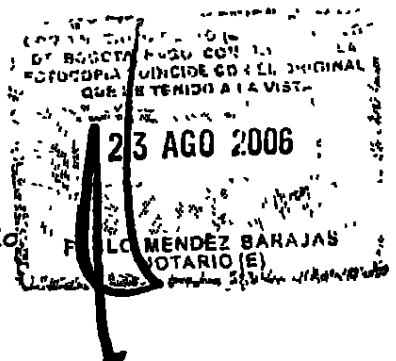
The undersigned Klaus Peter Friedrich certifies that the preceding signatures reading Elmar-Michael Wein and Dieter Breuer are authentic; that the signers at present fill the position of Prokurist and of Authorized Signatory of Sanofi Aventis Deutschland GmbH; that they are empowered to grant this power and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in Frankfurt am Main in accordance with the Laws of Germany.
All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in
Frankfurt am Main

on this 19 day of May 2006




Friedrich, Notary Public



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)



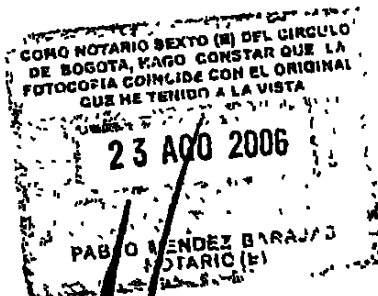
- 1 Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
- 2 ist unterschrieben von Friedrich
- 3 in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
- 4 sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars

Bestätigt

5. in Frankfurt/Main
6. am 22.05.06
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 4735
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift



i.A. Simon



[Traducción Oficial del Inglés]

Certificación

Compañías

El suscrito, Klaus Peter Friedrich certifica que las firma que aparecen anteriormente, en las que se lee Elmar-Michael Wein y Dieter Breuer son auténticas; que los firmantes ocupan en la actualidad los cargos de Apoderado y Signatario Autorizado respectivamente de la compañía Sanofi Aventis Deutschland GmbH; que ellos se encuentran autorizados para otorgar este poder y que la mencionada compañía existe, cumple con su objeto social y está organizada en Frankfurt am Main de conformidad con las Leyes Alemanas.

Yo conozco todos los hechos arriba mencionados por haber examinado personalmente los respectivos documentos, de lo cual doy testimonio.

Firmado en

Frankfurt am Main

El día de hoy, 19 de Mayo de 2006

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

COMO NOTARIO EN AYTO (L.D.).
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

23 AGO 2006

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

[Apostilla en Alemán fechada el 23-05-06 que legaliza la firma del Notario Friedrich bajo el No. 91 Ea A 4735]

M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ

Traductor Oficial

Des. 911 de Mayo 1988 MINJUECIA

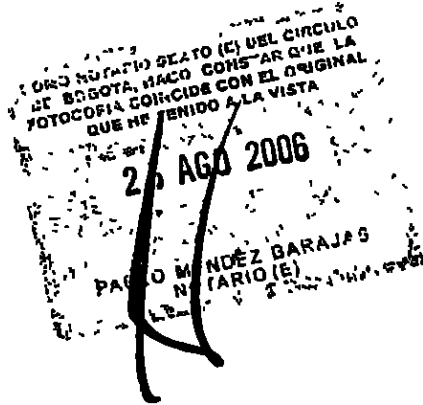
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

196277
Diego Ponder
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DE CUMPLIMIENTO
LAS FIRMAS DE CUMPLIMIENTO

2006 JUL 18 A 10:59

Diego
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



OXADIAZOLONE DERIVATIVES AS PPAR DELTA AGONISTS

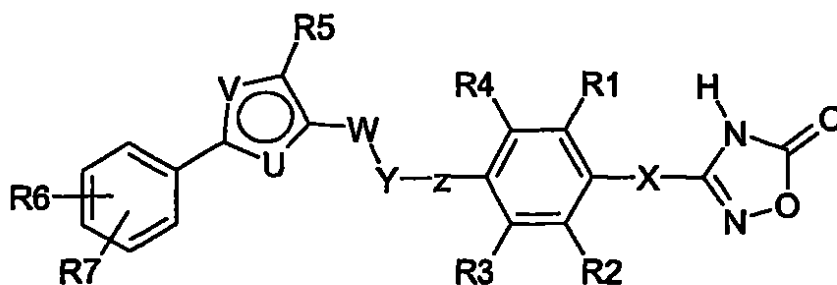
The invention relates to oxadiazolones and to their physiologically acceptable salts and physiologically functional derivatives showing PPARdelta agonist activity.

PPARdelta agonists have been described in the prior art (e.g. WO 03/043997, WO 01/00603 and WO 02/092590). Compounds comprising an oxadiazolone feature as inhibitors of factor Xa were disclosed in DE 101 12 768 A1, oral hypoglycemic agents in WO 96/13264.

The invention was based on the object of providing compounds which permit therapeutically utilizable modulation of lipid and/or carbohydrate metabolism and are thus suitable for the prevention and/or treatment of diseases such as type 2 diabetes and atherosclerosis and the diverse sequelae thereof. Another purpose of the invention is to treat neurodegenerative diseases and/or demyelinating disorders of the central and peripheral nervous systems and/or neurological diseases involving neuroinflammatory processes and/or other peripheral neuropathies.

A series of compounds which modulate the activity of PPA receptors has been found. The compounds are suitable in particular for activating PPARdelta and PPARalpha, however it being possible for the extent of the relative activation to vary depending on the compounds.

Compounds of the present invention are described by formula I:



formula I

where

X is CH₂ or a bond;

R₁, R₂, R₃, R₄ are independently H, F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₄) alkyl, (C₀-C₄) alkylen-O-(C₀-C₄) alkylen-H, SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F;

Z is a bond or CH₂;

Y is O, S, S(O) or S(O)₂;

W is CH₂ or CH₂CH₂;

one of U and V is N the other is S or O;

R₅ is selected from the group consisting of (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₆) alkylen-O-(C₀-C₄) alkylen-H, (C₀-C₆) alkylen-phenyl, (C₁-C₆) alkylen-O-(C₀-C₄) alkylen-phenyl, (C₃-C₆) cycloalkyl, (C₂-C₈) alkenyl, and where (C₁-C₈) alkyl or alkylen can be substituted 1 – 2 times by OH or O-(C₁-C₄) alkyl;

R₆, R₇ are independently H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆) alkyl, (C₀-C₄) alkylen-O-(C₀-C₄) alkylen-H, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, OCHF₂, OCH₂F, O-phenyl, phenyl, NO₂; or

as well as their physiologically acceptable salts and tautomeric forms.

Another embodiment of this invention is a compound of the formula I in which

X is a bond.

Another embodiment of this invention is a compound of the formula I where one or more substituents have the following meaning:

U is S and

V is N or

U is N and

V is S or

U is O and

V is N or

U is N and

V is O;

and/or

U is S,

V is N,

Z is a bond;

and/or

U is N,

V is O,

Z is a bond,

X is a bond;

and/or

X is a bond,

Z is a bond;

and/or

R6 is in para position;

and/or

R7 is H or F, preferably H;

and/or

R2, R3, R4 are H,

R1 is H, F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₄) alkyl, (C₀-C₄) alkylen-O-(C₀-C₄) alkylen-H, SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN;

and/or

Y is O or S, preferably O;

and/or

W is CH₂

and/or

R₅ is (C₁-C₄) alkyl, (C₁-C₄) alkylene-O-(C₀-C₄) alkylene-H or (C₁-C₄) alkylene-O-(C₀-C₄) alkylene-phenyl, where alkylene can be substituted by O-(C₀-C₄) alkylene-H.

Another embodiment of this invention is a compound of the formula I in which

X is a bond or CH₂, preferably a bond;

R₁ is H, F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₄) alkyl, O-(C₁-C₄) alkyl, SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN;

R₂ is H, F;

R₃ is H, Br, O-(C₁-C₄) alkyl;

R₄ is H;

Z is a bond or CH₂, preferably a bond;

Y is O, S, S(O) or S(O)₂, preferably O;

W is CH₂ or CH₂CH₂, preferably CH₂;

U is S and

V is N or

U is N and

V is S or

U is N and

V is O;

R5 is (C1-C6) alkyl or (C2-C6) alkenyl, where (C1-C6) alkyl can be substituted 1 – 2 times by OH ;

R6 is in para position and is CF₃, SF₅, OCH₃, phenyl;

R7 is H or F.

Another embodiment of this invention is a compound of the formula I in which

X is a bond;

R1 is Cl or CH₃;

R2, R3, R4 are H;

Z is a bond;

Y is O;

W is CH₂;

U is S and

V is N or

U is N and

V is O or

U is O and

V is N;

R5 is (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-H, preferably CH₂-O-(C1-C3) alkylen-H,

or (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-phenyl, where alkylen can be substituted by O-(C1-C4) alkyl, preferably methoxy or ethoxy;

R6 is in para position and CF₃ or OCH₃;

R7 is H.

Another embodiment of this invention is a compound of the formula I in which

R₁, R₂ are independently H, F, Cl, Br, OCH₃, SCH₃, CF₃, CH₃, CN, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃;

X is a bond and

Z is a bond;

or

X is CH₂,

Z is a bond and

W is CH₂;

or

X is a bond and

W is CH₂;

R₃, R₄ are independently H, OCH₃;

R₆ is in para position and is H, F, CF₃, CH₃, SF₅, OCH₃, Phenyl;

R₇ is H.

Another embodiment of this invention is a compound of the formula I in which

X is a bond;

R1 is OCH₃ or F;

R₂, R₃, R₄ are H;

Z is a bond;

Y is O or S;

W is CH₂ or CH₂CH₂;

U is S and

V is N or

U is N and

V is S or

U is O and

V is N or

U is N and

V is O;

R₅ is (C₁-C₄) alkyl, (C₁-C₄) alkylen-O-(C₁-C₄) alkylen-H or (C₁-C₄) alkylen-O-(C₁-C₄) alkylen-phenyl, where alkylen can be substituted by O-(C₁-C₄) alkyl;

R₆ is in para position and is CF₃ or OCH₃;

R₇ is H.

Another embodiment of this invention is a compound of the formula I in which

X is a bond or CH₂;

- R1 is H, F, Cl, Br, OCH₃, SCH₃, CF₃, CH₃, CN, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃;
- R2 is H, F;
- R3 is H, OCH₃, Br;
- R4 is H;
- Z is a bond or CH₂;
- Y is O, S, S(O) or S(O)₂;
- W is CH₂ or CH₂CH₂;
- U is S and
V is N or
U is N and
V is S;
- R5 is (C1-C4) alkyl or (C2-C4) alkenyl, where (C1-C4) alkyl can be substituted 1 – 2 times by OH, e.g. CH₂CH₂CH(OH)CH₂OH or CH₂CH₂CH₂CH₂OH or
R5 is (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-H or (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-phenyl, where alkylen can be substituted by O-(C1-C4) alkyl, preferably methoxy or ethoxy;
- R6 is p-CF₃ or p-SF₅; and
- R7 is H.

Another embodiment of this invention is a compound of the formula I in which

X is a bond;

R1 is Cl, CH₃;

R2 is H;

R3 is H;

R4 is H;

Z is a bond;

Y is O;

W is CH₂;

U is N and

V is O or

U is O and

V is N;

R5 is (C1-C4) alkyl, (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-H or (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-phenyl, where alkylen can be substituted by O-(C1-C4) alkyl, preferably methoxy or ethoxy;

R6 is p-OCH₃ or p-phenyl; and

R7 is H.

Another embodiment of this invention is a compound of the formula I in which

R1 is F, Cl, CH₃, OCH₃, preferably F, Cl.

Another embodiment of this invention is a compound of the formula I in which

R5 is (C1-C4) alkyl.

Another embodiment of this invention is a compound of the formula I in which

R6 is CF₃, SF₅, phenyl, OCH₃, preferably CF₃.

Most preferred compounds are :

3-{2-Fluoro-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one

3-{4-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one

3-{3-Methoxy-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one

3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one

3-{4-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethylsulfanyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one

3-{4-[4-Butyl-2-(4-pentafluorosulfanyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one

3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(4-pentafluorosulfanyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one

3-(4-{2-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-chloro-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-benzyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{2-Methoxy-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-fluoro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2,6-difluoro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-trifluoromethyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{2-Bromo-4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methoxy-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-But-3-enyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{2-Chloro-4-[4-(4-hydroxy-butyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{2-Chloro-4-[4-(3,4-dihydroxy-butyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

5-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzonitrile

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methylsulfanyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methylsulfinyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methanesulfonyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethanesulfinyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxymethyl]-2-fluoro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxymethyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-[4-(2-Biphenyl-4-yl-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-2-chloro-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{2-Chloro-4-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(2-Chloro-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one.

3-{2-Chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{2-Chloro-4-[4-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{2-Chloro-4-[4-(2-ethoxy-ethoxymethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{2-Chloro-4-[4-(3-methoxy-propoxymethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[5-Methoxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[5-(2-Methoxy-ethoxymethyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-Methoxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-(2-Methoxy-ethoxymethyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-(2-Ethoxy-ethoxymethyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[2-(4-Methoxy-phenyl)-4-(3-methoxy-propoxymethyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-Ethoxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-Benzoyloxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{2-Chloro-4-[5-methoxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{2-Chloro-4-[5-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{2-Chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{2-Chloro-4-[2-(4-methoxy-phenyl)-4-(3-methoxy-propoxymethyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{5-Bromo-2-methoxy-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[4-(3-Benzoyloxy-propyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{2-chloro-4-[4-(3-hydroxy-propyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

This invention also encompasses all combinations of preferred aspects of the invention described herein.

The alkyl and alkenyl radicals in the substituents R1, R2, R3, R4, R5, R6 and R7 may be either straight-chain or branched.

The compounds of the formula I may exist in the form of their racemates, racemic mixtures, pure enantiomers, diastereomers and mixtures of diastereomers as well in their tautomeric forms. The present invention encompasses all these isomeric and tautomeric forms of the compounds of the formula I. These isomeric forms can be obtained by known methods even if not specifically described in some cases.

Pharmaceutically acceptable salts are, because their solubility in water is greater than that of the initial or basic compounds, particularly suitable for medical applications. These salts must have a pharmaceutically acceptable anion or cation. Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the invention are salts of inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic, phosphoric, metaphosphoric, nitric and sulfuric acid, and of organic acids such as, for example, acetic acid, benzenesulfonic, benzoic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glycolic, isethionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, methanesulfonic, succinic, p-toluenesulfonic and tartaric acid. Suitable pharmaceutically acceptable basic salts are ammonium salts, alkali metal salts (such as sodium and potassium salts), alkaline earth metal salts (such as magnesium and calcium salts), and salts of trometamol (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol), diethanolamine, lysine or

ethylenediamine.

Salts with a pharmaceutically unacceptable anion such as, for example, trifluoroacetate likewise belong within the framework of the invention as useful intermediates for the preparation or purification of pharmaceutically acceptable salts and/or for use in nontherapeutic, for example in vitro, applications.

The term "physiologically functional derivative" used herein refers to any physiologically tolerated derivative of a compound of the formula I of the invention, for example an ester, which on administration to a mammal such as, for example, a human is able to form (directly or indirectly) a compound of the formula I or an active metabolite thereof.

Physiologically functional derivatives also include prodrugs of the compounds of the invention, as described, for example, in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Such prodrugs can be metabolized in vivo to a compound of the invention. These prodrugs may themselves be active or not.

The compounds of the invention may also exist in various polymorphous forms, for example as amorphous and crystalline polymorphous forms. All polymorphous forms of the compounds of the invention belong within the framework of the invention and are a further aspect of the invention.

All references to "compound(s) of formula I" hereinafter refer to compound(s) of the formula I as described above, and their salts, solvates and physiologically functional derivatives as described herein.

Use

This invention relates further to the use of compounds of the formula I and their pharmaceutical compositions as PPAR ligands. The PPAR ligands of the invention are suitable as modulators of PPAR activity.

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) are transcription factors which can be activated by ligands and belong to the class of nuclear hormone receptors. There are three PPAR isoforms, PPARalpha, PPARgamma and PPARdelta (identical to PPARbeta), which are encoded by different genes (Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR): structure, mechanisms of activation and diverse functions: Motojima K., Cell Struct Funct., 1993, 18(5), 267-77).

In humans, PPARgamma exists in three variants, PPARgamma₁, gamma₂, and gamma₃, which are the result of alternative use of promoters and differential mRNA splicing. Different PPARs have different tissue distribution and modulate different physiological functions. The PPARs play a key role in various aspects of the regulation of a large number of genes, the products of which genes are directly or indirectly crucially involved in lipid and carbohydrate metabolism. Thus, for example, the PPARalpha receptor plays an important part in the regulation of fatty acid catabolism or lipoprotein metabolism in the liver, while PPARgamma is crucially involved for example in regulating adipose cell differentiation. In addition, however, PPARs are also involved in the regulation of many other physiological processes, including those which are not directly connected with carbohydrate or lipid metabolism. The activity of different PPARs can be modulated by various fatty acids, fatty acid derivatives and synthetic compounds to varying extents. For relevant reviews about functions, physiological effects and pathophysiology, see: Berger, J. et al., Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., J. Med. Chem., 2000, 43 (4), 527-550; Klierwer, S. et al., Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63; Moller, D.E. and Berger, J.P., Int J Obes Relat Metab Disord., 2003, 27 Suppl 3, 17-21; Ram, V.J., Drugs Today, 2003, 39(8), 609-32).

Among the three PPAR-isoforms the physiological functions of PPARdelta have long remained an enigma. The first proposed pharmacological role for PPARdelta has been the regulation of cholesterol homeostasis. It was shown that the somewhat selective PPARdelta ligand L-165041 raises plasma cholesterol in a diabetic animal model (Berger J. et al., J. Biol. Chem., 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D. et al., FEBS

Lett., 2000, 473(3), 333-336). In obese, insulin resistant rhesus monkeys, the potent and selective PPARdelta ligand GW501516 raises HDL-cholesterol, decreases plasma LDL-cholesterol, triglycerides and insulin levels (Oliver, W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2001, 98, 5306-5311). The dual PPARdelta/PPARalpha agonist YM-16638 significantly lowers plasma lipids in rhesus and cynomolgus monkeys (Goto, S. et al., Br. J. Pharm., 1996, 118, 174-178) and acts in a similar manner in two weeks clinical trials in healthy volunteers (Shimokawa, T. et al., Drug Dev. Res., 1996, 38, 86-92).

More recent publications underline that PPARdelta is an important target for the treatment of dyslipidemia, insulin resistance, type 2 diabetes, atherosclerosis and syndrom X (Wang, Y-X. et al., Cell, 2003, 113, 159-170; Luquet, S. et al., FASEB J., 2003, 17, 209-226 ; Tanaka, T. et al., PNAS, 2003, 100, 15924-15929 ; Holst, D. et al., BioChem. Biophys. Acta, 2003, 1633, 43-50; Dressel, U. et al., Mol. Endocrin., 2003, 17, 2477-2493 ; Lee, C.H. et al., Science, 2003, 302, 453-457).

Besides its actions as a regulator of the lipid-, glucose- and cholesterol-metabolism PPARdelta is known to play a role in embryonic development, implantation and bone formation (Lim, H. and Dey, S.K., Trends Endocrinol Metab., 2000, 11(4), 137-42; Ding, N.Z. et al., Mol Reprod Dev., 2003, 66(3), 218-24; Mano, H. et al., J Biol Chem., 2000, 275(11), 8126-32).

Numerous publications demonstrate that PPARdelta is triggering proliferation and differentiation of keratinocytes which points to its role in skin disorders and wound healing (Di-Poi, N. et al., J Steroid Biochem Mol Biol., 2003, 85(2-5), 257-65; Tan, N.S. et al., Am J Clin Dermatol., 2003, 4(8), 523-30; Wahli, W., Swiss Med Wkly., 2002, 132(7-8), 83-91).

PPARdelta appears to be significantly expressed in the CNS; however much of its function there still remains undiscovered. Of singular interest however, is the discovery that PPARdelta was expressed in rodent oligodendrocytes, the major lipid producing cells of the CNS (J. Granneman, et al., J. Neurosci. Res., 1998, 51, 563-573). Moreover, it was also found that a PPARdelta selective agonist was found to significantly increase oligodendroglial myelin gene expression and myelin sheath

diameter in mouse cultures (I. Saluja et al., *Glia*, 2001, 33, 194-204). Thus, PPARdelta activators may be of use for the treatment of demyelinating and dysmyelinating diseases.

Demyelinating conditions are manifested in loss of myelin - the multiple dense layers of lipids and protein which cover many nerve fibers. These layers are provided by oligodendroglia in the central nervous system (CNS), and Schwann cells in the peripheral nervous system (PNS). In patients with demyelinating conditions, demyelination may be irreversible; it is usually accompanied or followed by axonal degeneration, and often by cellular degeneration. Demyelination can occur as a result of neuronal damage or damage to the myelin itself - whether due to aberrant immune responses, local injury, ischemia, metabolic disorders, toxic agents, or viral infections (Prineas and McDonald, *Demyelinating Diseases*. In *Greenfield's Neuropathology*, 6.sup.th ed. (Edward Arnold: New York, 1997) 813-811, Beers and Berkow, eds., *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 17.sup.th ed. (Whitehouse Station, N.J.: Merck Research Laboratories, 1999) 1299, 1437, 1473-76, 1483).

Central demyelination (demyelination of the CNS) occurs in several conditions, often of uncertain etiology, that have come to be known as the primary demyelinating diseases. Of these, multiple sclerosis (MS) is the most prevalent. Other primary demyelinating diseases include adrenoleukodystrophy (ALD), adrenomyeloneuropathy, AIDS-vacuolar myelopathy, HTLV-associated myelopathy, Leber's hereditary optic atrophy, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), subacute sclerosing panencephalitis, Guillian-Barre syndrome and tropical spastic paraparesis. In addition, there are acute conditions in which demyelination can occur in the CNS, e.g., acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) and acute viral encephalitis. Furthermore, acute transverse myelitis, a syndrome in which an acute spinal cord transection of unknown cause affects both gray and white matter in one or more adjacent thoracic segments, can also result in demyelination. Also, disorders in which myelin forming glial cells are damaged including spinal cord injuries, neuropathies and nerve injury.

The present invention relates to compounds of the formula I suitable for modulating the activity of PPARs, especially the activity of PPARdelta and PPARalpha. Depending on

the modulation profile, the compounds of the formula I are suitable for the treatment, control and prophylaxis of the indications described hereinafter, and for a number of other pharmaceutical applications connected thereto (see, for example, Berger, J., et al., *Annu. Rev. Med.*, 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., *J. Med. Chem.*, 2000, 43(4), 527-550; Kliewer, S. et al., *Recent Prog Horm Res.*, 2001, 56, 239-63; Fruchart, J.C. et al., 2001, *Pharmacological Research*, 44(5), 345-52; Kersten, S. et al., *Nature*, 2000, 405, 421-424; Toma, I.P. et al., *Curr Opin Lipidol*, 2001, 12, 245-254).

Compounds of this type are particularly suitable for the treatment and/or prevention of:

1. - Disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders.
 - Disorders in which insulin resistance is involved
2. Diabetes mellitus, especially type 2 diabetes, including the prevention of the sequelae associated therewith.

Particular aspects in this connection are

 - hyperglycemia,
 - improvement in insulin resistance,
 - improvement in glucose tolerance,
 - protection of the pancreatic β cells
 - prevention of macro- and microvascular disorders
3. Dyslipidemias and their sequelae such as, for example, atherosclerosis, coronary heart disease, cerebrovascular disorders etc, especially those (but not restricted thereto) which are characterized by one or more of the following factors:
 - high plasma triglyceride concentrations, high postprandial plasma triglyceride concentrations,
 - low HDL cholesterol concentrations
 - low ApoA lipoprotein concentrations
 - high LDL cholesterol concentrations
 - small dense LDL cholesterol particles

- high ApoB lipoprotein concentrations
4. Various other conditions which may be associated with the metabolic syndrome, such as:
 - obesity (excess weight), including central obesity
 - thromboses, hypercoagulable and prothrombotic states (arterial and venous)
 - high blood pressure
 - heart failure such as, for example (but not restricted thereto), following myocardial infarction, hypertensive heart disease or cardiomyopathy
 5. Disorders or conditions in which inflammatory reactions are involved:
 - atherosclerosis such as, for example (but not restricted thereto), coronary sclerosis including angina pectoris or myocardial infarction, stroke
 - vascular restenosis or reocclusion
 - chronic inflammatory bowel diseases such as, for example, Crohn's disease and ulcerative colitis
 - asthma
 - lupus erythematosus (LE) or inflammatory rheumatic disorders such as, for example, rheumatoid arthritis
 - other inflammatory states
 6. Disorders of cell cycle or cell differentiation processes:
 - adipose cell tumors
 - lipomatous carcinomas such as, for example, liposarcomas
 - solid tumors and neoplasms such as, for example (but not restricted thereto), carcinomas of the gastrointestinal tract, of the liver, of the biliary tract and of the pancreas, endocrine tumors, carcinomas of the lungs, of the kidneys and the urinary tract, of the genital tract, prostate carcinomas etc
 - acute and chronic myeloproliferative disorders and lymphomas
 - angiogenesis
 7. Neurodegenerative diseases and/or demyelinating disorders of the central and

peripheral nervous systems and/or neurological diseases involving neuroinflammatory processes and/or other peripheral neuropathies:

- Alzheimer's disease
- multiple sclerosis
- Parkinson's disease
- adrenoleukodystrophy (ALD)
- adrenomyeloneuropathy
- AIDS-vacuolar myelopathy
- HTLV-associated myelopathy
- Leber's hereditary optic atrophy
- progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
- subacute sclerosing panencephalitis
- Guillian-Barre syndrome
- tropical spastic paraparesis
- acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)
- acute viral encephalitis
- acute transverse myelitis
- spinal cord and brain trauma
- Charcot-Marie-Tooth disease

8. Skin disorders and/or disorders of wound healing processes:

- erythemato-squamous dermatoses such as, for example, psoriasis
- acne vulgaris
- other skin disorders and dermatological conditions which are modulated by PPAR
- eczemas and neurodermitis
- dermatitis such as, for example, seborrheic dermatitis or photodermatitis
- keratitis and keratoses such as, for example, seborrheic keratoses, senile keratoses, actinic keratosis, photo-induced keratoses or keratosis follicularis
- keloids and keloid prophylaxis
- warts, including condylomata or condylomata acuminata
- human papilloma viral (HPV) infections such as, for example, venereal

papillomata, viral warts such as, for example, molluscum contagiosum, leukoplakia

- papular dermatoses such as, for example, Lichen planus
- skin cancer such as, for example, basal-cell carcinomas, melanomas or cutaneous T-cell lymphomas
- localized benign epidermal tumors such as, for example, keratoderma, epidermal naevi
- chilblains
- wound healing

9. Other disorders

- high blood pressure
- pancreatitis
- syndrome X
- polycystic ovary syndrome (PCOS)
- asthma
- osteoarthritis
- lupus erythematosus (LE) or inflammatory rheumatic disorders such as, for example, rheumatoid arthritis
- vasculitis
- wasting (cachexia)
- gout
- ischemia/reperfusion syndrome
- acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Formulations

The amount of a compound of formula I necessary to achieve the desired biological effect depends on a number of factors, for example the specific compound chosen, the intended use, the mode of administration and the clinical condition of the patient. The daily dose is generally in the range from 0.001 mg to 100 mg (typically from 0.01 mg to 50 mg) per day and per kilogram of bodyweight, for example 0.1-10 mg/kg/day. An

intravenous dose may be, for example, in the range from 0.001 mg to 1.0 mg/kg, which can suitably be administered as infusion of 10 ng to 100 ng per kilogram and per minute. Suitable infusion solutions for these purposes may contain, for example, from 0.1 ng to 10 mg, typically from 1 ng to 10 mg, per milliliter. Single doses may contain, for example, from 1 mg to 10 g of the active ingredient. Thus, ampules for injections may contain, for example, from 1 mg to 100 mg, and single-dose formulations which can be administered orally, such as, for example, capsules or tablets, may contain, for example, from 0.05 to 1000 mg, typically from 0.5 to 600 mg. For the therapy of the abovementioned conditions, the compounds of formula I may be used as the compound itself, but they are preferably in the form of a pharmaceutical composition with an acceptable carrier. The carrier must, of course, be acceptable in the sense that it is compatible with the other ingredients of the composition and is not harmful for the patient's health. The carrier may be a solid or a liquid or both and is preferably formulated with the compound as a single dose, for example as a tablet, which may contain from 0.05% to 95% by weight of the active ingredient. Other pharmaceutically active substances may likewise be present, including other compounds of formula I. The pharmaceutical compositions of the invention can be produced by one of the known pharmaceutical methods, which essentially consist of mixing the ingredients with pharmacologically acceptable carriers and/or excipients.

Pharmaceutical compositions of the invention are those suitable for oral, rectal, topical, peroral (for example sublingual) and parenteral (for example subcutaneous, intramuscular, intradermal or intravenous) administration, although the most suitable mode of administration depends in each individual case on the nature and severity of the condition to be treated and on the nature of the compound of formula I used in each case. Coated formulations and coated slow-release formulations also belong within the framework of the invention. Preference is given to acid- and gastric juice-resistant formulations. Suitable coatings resistant to gastric juice comprise cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate and anionic polymers of methacrylic acid and methyl methacrylate.

Suitable pharmaceutical preparations for oral administration may be in the form of separate units such as, for example, capsules, cachets, suckable tablets or tablets, each of which contain a defined amount of the compound of formula I; as powders or granules, as solution or suspension in an aqueous or nonaqueous liquid; or as an oil-in-water or water-in-oil emulsion. These compositions may, as already mentioned, be prepared by any suitable pharmaceutical method which includes a step in which the active ingredient and the carrier (which may consist of one or more additional ingredients) are brought into contact. The compositions are generally produced by uniform and homogeneous mixing of the active ingredient with a liquid and/or finely divided solid carrier, after which the product is shaped if necessary. Thus, for example, a tablet can be produced by compressing or molding a powder or granules of the compound, where appropriate with one or more additional ingredients. Compressed tablets can be produced by tableting the compound in free-flowing form such as, for example, a powder or granules, where appropriate mixed with a binder, glidant, inert diluent and/or one (or more) surface-active/dispersing agent(s) in a suitable machine. Molded tablets can be produced by molding the compound, which is in powder form and is moistened with an inert liquid diluent, in a suitable machine.

Pharmaceutical compositions which are suitable for peroral (sublingual) administration comprise suckable tablets which contain a compound of formula I with a flavoring, normally sucrose and gum arabic or tragacanth, and pastilles which comprise the compound in an inert base such as gelatin and glycerol or sucrose and gum arabic.

Pharmaceutical compositions suitable for parenteral administration comprise preferably sterile aqueous preparations of a compound of formula I, which are preferably isotonic with the blood of the intended recipient. These preparations are preferably administered intravenously, although administration may also take place by subcutaneous, intramuscular or intradermal injection. These preparations can preferably be produced by mixing the compound with water and making the resulting solution sterile and isotonic with blood. Injectable compositions of the invention generally contain from 0.1 to 5% by weight of the active compound.

Pharmaceutical compositions suitable for rectal administration are preferably in the form of single-dose suppositories. These can be produced by mixing a compound of the formula I with one or more conventional solid carriers, for example cocoa butter, and shaping the resulting mixture.

Pharmaceutical compositions suitable for topical use on the skin are preferably in the form of ointment, cream, lotion, paste, spray, aerosol or oil. Carriers which can be used are petrolatum, lanolin, polyethylene glycols, alcohols and combinations of two or more of these substances. The active ingredient is generally present in a concentration of from 0.1 to 15% by weight of the composition, for example from 0.5 to 2%.

Transdermal administration is also possible. Pharmaceutical compositions suitable for transdermal uses can be in the form of single plasters which are suitable for long-term close contact with the patient's epidermis. Such plasters suitably contain the active ingredient in an aqueous solution which is buffered where appropriate, dissolved and/or dispersed in an adhesive or dispersed in a polymer. A suitable active ingredient concentration is about 1% to 35%, preferably about 3% to 15%. A particular possibility is for the active ingredient to be released by electrotransport or iontophoresis as described, for example, in *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

The compounds of the formula I are distinguished by favorable effects on metabolic disorders. They beneficially influence lipid and sugar metabolism, in particular they lower the triglyceride level and are suitable for the prevention and treatment of type II diabetes and atherosclerosis and the diverse sequelae thereof.

Combinations with other medicaments

The compounds of the invention can be administered alone or in combination with one or more further pharmacologically active substances which have, for example, favorable effects on metabolic disturbances or disorders frequently associated therewith. Examples of such medicaments are

1. medicaments which lower blood glucose, antidiabetics,

2. active ingredients for the treatment of dyslipidemias,
3. antiatherosclerotic medicaments,
4. antiobesity agents,
5. antiinflammatory active ingredients
6. active ingredients for the treatment of malignant tumors
7. antithrombotic active ingredients
8. active ingredients for the treatment of high blood pressure
9. active ingredients for the treatment of heart failure and
10. active ingredients for the treatment and/or prevention of complications caused by diabetes or associated with diabetes.

They can be combined with the compounds of the invention of the formula I in particular for a synergistic improvement in the effect. Administration of the active ingredient combination can take place either by separate administration of the active ingredients to the patient or in the form of combination products in which a plurality of active ingredients are present in one pharmaceutical preparation.

Examples which may be mentioned are:

Antidiabetics

Suitable antidiabetics are disclosed for example in the Rote Liste 2001, chapter 12 or in the USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopoeia, Rockville 2001. Antidiabetics include all insulins and insulin derivatives such as, for example, Lantus® (see www.lantus.com) or Apidra®, and other fast-acting insulins (see US 6,221,633), GLP-1 receptor modulators as described in WO 01/04146 or else, for example, those disclosed in WO 98/08871 of Novo Nordisk A/S.

The orally effective hypoglycemic active ingredients include, preferably, sulfonylureas, biguanides, meglitinides, oxadiazolidinediones, thiazolidinediones, glucosidase inhibitors, glucagon antagonists, GLP-1 agonists, DPP-IV inhibitors, potassium channel openers such as, for example, those disclosed in WO 97/26265 and

WO 99/03861, insulin sensitizers, inhibitors of liver enzymes involved in the stimulation of gluconeogenesis and/or glycogenolysis, modulators of glucose uptake, compounds which alter lipid metabolism and lead to a change in the blood lipid composition, compounds which reduce food intake, PPAR and PXR modulators and active ingredients which act on the ATP-dependent potassium channel of the beta cells.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with insulin.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with substances which influence hepatic glucose production such as, for example, glycogen phosphorylase inhibitors (see: WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188)

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with a sulfonylurea such as, for example, tolbutamide, glibenclamide, glipizide or glimepiride.

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with an active ingredient which acts on the ATP-dependent potassium channel of the beta cells, such as, for example, tolbutamide, glibenclamide, glipizide, glimepiride or repaglinide.

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with a biguanide such as, for example, metformin.

In a further embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with a meglitinide such as, for example, repaglinide.

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with a thiazolidinedione such as, for example, ciglitazone, pioglitazone, rosiglitazone or the compounds disclosed in WO 97/41097 of Dr. Reddy's Research Foundation, in particular 5-[[4-[(3,4-dihydro-3-methyl-4-oxo-2-quinazolinyl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-

thiazolidinedione.

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with a DPPIV inhibitor as described, for example, in WO98/19998, WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, WO01/72290, WO 02/38541, WO03/040174, in particular P 93/01 (1-cyclopentyl-3-methyl-1-oxo-2-pentan ammonium chloride), P-31/98, LAF237 (1-[2-[3-hydroxyadamant-1-ylamino]acetyl]pyrrolidine-2-(S)-carbonitrile), TS021 ((2S, 4S)-4-fluoro-1-[[[2-hydroxy-1,1-dimethylethyl]amino]-acetyl]pyrrolidine-2-carbonitrile monobenzenesulfonate).

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a PPAR γ agonist such as, for example, rosiglitazone, pioglitazone.

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with compounds with an inhibitory effect on SGLT-1 and/or 2, as disclosed directly or indirectly for example in PCT/EP03/06841, PCT/EP03/13454 and PCT/EP03/13455.

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with an α -glucosidase inhibitor such as, for example, miglitol or acarbose.

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with more than one of the aforementioned compounds, e.g. in combination with a sulfonylurea and metformin, a sulfonylurea and acarbose, repaglinide and metformin, insulin and a sulfonylurea, insulin and metformin, insulin and troglitazone, insulin and lovastatin, etc.

Lipid modulators

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with an HMGCoA reductase inhibitor such as lovastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin, ivastatin, itavastatin, atorvastatin, rosuvastatin.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a bile acid reabsorption inhibitor (see, for example, US 6,245,744, US 6,221,897, US 6,277,831, EP 0683 773, EP 0683 774).

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a polymeric bile acid adsorbent such as, for example, cholestyramine, colesevelam.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a cholesterol absorption inhibitor as described for example in WO 0250027, or ezetimibe, tiqueside, pamaqueside.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with an LDL receptor inducer (see, for example, US 6,342,512).

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with bulking agents, preferably insoluble bulking agents (see, for example, carob/Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax is a carob-containing product from Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). Combination with Caromax® is possible in one preparation or by separate administration of compounds of the formula I and Caromax®. Caromax® can in this connection also be administered in the form of food products such as, for example, in bakery products or muesli bars.

31

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a PPARalpha agonist.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a mixed PPAR alpha/gamma agonist such as, for example, AZ 242 (Tesaglitazar, (S)-3-(4-[2-(4-methanesulfonyloxyphenyl)ethoxy]phenyl)-2-ethoxypropionic acid), BMS 298585 (N-[(4-methoxyphenoxy)carbonyl]-N-[[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]methyl]glycine) or as described in WO 99/62872, WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO96/38428, WO 01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 or WO 00/64876.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a fibrate such as, for example, fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, bezafibrate.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with nicotinic acid or niacin.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a CETP inhibitor, e.g. CP- 529, 414 (torcetrapib).

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with an ACAT inhibitor.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with an MTP inhibitor such as, for example, implitapide.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with an antioxidant.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a lipoprotein lipase inhibitor.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with an ATP citrate lyase inhibitor.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a squalene synthetase inhibitor.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a lipoprotein(a) antagonist.

Antiobesity agents

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a lipase inhibitor such as, for example, orlistat.

In one embodiment, the further active ingredient is fenfluramine or dexfenfluramine.

In another embodiment, the further active ingredient is sibutramine.

In a further embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with CART modulators (see "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY antagonists, e.g. naphthalene-1-sulfonic acid {4-[(4-aminoquinazolin-2-ylamino)methyl]-cyclohexylmethyl}amide hydrochloride (CGP 71683A)), MC4 agonists (e.g. 1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]-amide; (WO 01/91752)), orexin antagonists (e.g. 1-(2-methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-ylurea hydrochloride (SB-334867-A)), H3 agonists (3-cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)propan-1-one oxalic acid salt (WO 00/63208)); TNF agonists, CRF antagonists (e.g. [2-methyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl)-9H-1,3,9-triazafuoren-4-yl]dipropylamine (WO 00/66585)), CRF BP antagonists (e.g. urocortin), urocortin agonists, β 3 agonists (e.g. 1-(4-chloro-3-

methanesulfonylmethylphenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)ethylamino]-ethanol hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (melanocyte-stimulating hormone) agonists, CCK-A agonists (e.g. {2-[4-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-5-(2-cyclohexylethyl)thiazole-2-ylcarbonyl]-5,7-dimethylindol-1-yl}acetic acid trifluoroacetic acid salt (WO 99/15525)), serotonin reuptake inhibitors (e.g. dexfenfluramine), mixed serotonergic and noradrenergic compounds (e.g. WO 00/7 1549), 5HT agonists e.g. 1-(3-ethylbenzofuran-7-yl)piperazine oxalic acid salt (WO 01/09111), bombesin agonists, galanin antagonists, growth hormone (e.g. human growth hormone), growth hormone-releasing compounds (6-benzyloxy-1-(2-diisopropylaminoethylcarbonyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tertiary butyl ester (WO 01/85695)), TRH agonists (see, for example, EP 0 462 884), uncoupling protein 2 or 3 modulators, leptin agonists (see, for example, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA agonists (bromocriptine, Doprexin), lipase/amylase inhibitors (e.g. WO 00/40569), PPAR modulators (e.g. WO 00/78312), RXR modulators or TR- β agonists.

In one embodiment of the invention, the further active ingredient is leptin.

In one embodiment, the further active ingredient is dexamphetamine, amphetamine, mazindole or phentermine.

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with medicaments having effects on the coronary circulation and the vascular system, such as, for example, ACE inhibitors (e.g. ramipril), medicaments which act on the angiotensin-renal system, calcium antagonists, beta blockers etc.

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with medicaments having an antiinflammatory effect.

In one embodiment, the compounds of the formula I are administered in combination with medicaments which are employed for cancer therapy and cancer prevention.

It will be appreciated that every suitable combination of the compounds of the invention with one or more of the aforementioned compounds and optionally one or more other pharmacologically active substances is regarded as falling within the protection conferred by the present invention.

The activity of the compounds was tested as follows:

Determination of EC50 values of PPAR agonists in the cellular PPARalpha assay

Principle

The potency of substances which bind to human PPARalpha and activate it in an agonistic manner is analyzed using a stably transfected HEK cell line (HEK = human embryo kidney) which is referred to here as PPARalpha reporter cell line. It contains two genetic elements, a luciferase reporter element (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) and a PPARalpha fusion protein (GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD) which mediates expression of the luciferase reporter element depending on a PPARalpha ligand. The stably and constitutively expressed fusion protein GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD binds in the cell nucleus of the PPARalpha reporter cell line via the GAL4 protein portion to the GAL4 DNA binding motifs 5'-upstream of the luciferase reporter element which is stably integrated in the genome of the cell line. There is only weak expression of the luciferase reporter gene in the absence of a PPARalpha ligand if fatty acid-depleted fetal calf serum (cs-FCS) is used in the assay. PPARalpha ligands bind and activate the PPARalpha fusion protein and thereby stimulate the expression of the luciferase reporter gene. The luciferase which is formed can be detected by means of chemiluminescence via an appropriate substrate.

Construction of the PPARalpha reporter cell line

The PPARalpha reporter cell line was prepared in two stages. Firstly, the luciferase reporter element was constructed and stably transfected into HEK cells. For this

purpose, five binding sites of the yeast transcription factor GAL4 (Accession # AF264724) were cloned in 5'-upstream of a 68 bp-long minimal MMTV promoter (Accession # V01175). The minimal MMTV promoter section contains a CCAAT box and a TATA element in order to enable efficient transcription by RNA polymerase II. The cloning and sequencing of the GAL4-MMTV construct took place in analogy to the description of Sambrook J. *et. al.* (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Then the complete *Photinus pyralis* gene (Accession # M15077) was cloned in 3'-downstream of the GAL4-MMTV element. After sequencing, the luciferase reporter element consisting of five GAL4 binding sites, MMTV promoter and luciferase gene was recloned into a plasmid which confers zeocin resistance in order to obtain the plasmid pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo. This vector was transfected into HEK cells in accordance with the statements in Ausubel, F.M. *et al.* (Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995). Then zeocin-containing medium (0.5 mg/ml) was used to select a suitable stable cell clone which showed very low basal expression of the luciferase gene.

In a second step, the PPARalpha fusion protein (GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD) was introduced into the stable cell clone described. For this purpose, initially the cDNA coding for the N-terminal 76 amino acids of the glucocorticoid receptor (Accession # P04150) was linked to the cDNA section coding for amino acids 1-147 of the yeast transcription factor GAL4 (Accession # P04386). The cDNA of the ligand-binding domain of the human PPARalpha receptor (amino acids S167-Y468; Accession # S74349) was cloned in at the 3'-end of this GR-GAL4 construct. The fusion construct prepared in this way (GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD) was recloned into the plasmid pcDNA3 (Invitrogen) in order to enable constitutive expression therein by the cytomegalovirus promoter. This plasmid was linearized with a restriction endonuclease and stably transfected into the previously described cell clone containing the luciferase reporter element. The finished PPARalpha reporter cell line which contains a luciferase reporter element and constitutively expresses the PPARalpha fusion protein (GR-GAL4-human PPARalpha-LBD) was isolated by selection with zeocin (0.5 mg/ml) and G418 (0.5 mg/ml).

Assay procedure

The activity of PPARalpha agonists is determined in a 3-day assay, which is described below:

Day 1

The PPARalphareporter cell line is cultivated to 80% confluence in DMEM (# 41965-039, Invitrogen) which is mixed with the following additions: 10% cs-FCS (fetal calf serum; #SH-30068.03, Hyclone), 0.5 mg/ml zeocin (#R250-01, Invitrogen), 0.5 mg/ml G418 (#10131-027, Invitrogen), 1% penicillin-streptomycin solution (#15140-122, Invitrogen) and 2 mM L-glutamine (#25030-024, Invitrogen). The cultivation takes place in standard cell culture bottles (# 353112, Becton Dickinson) in a cell culture incubator at 37°C in the presence of 5% CO₂. The 80%-confluent cells are washed once with 15 ml of PBS (#14190-094, Invitrogen), treated with 3 ml of trypsin solution (#25300-054, Invitrogen) at 37°C for 2 min, taken up in 5 ml of the DMEM described and counted in a cell counter. After dilution to 500.000 cells/ml, 35,000 cells are seeded in each well of a 96 well microtiter plate with a clear plastic base (#3610, Corning Costar). The plates are incubated in the cell culture incubator at 37°C and 5% CO₂ for 24 h.

Day 2

PPARalpha agonists to be tested are dissolved in DMSO in a concentration of 10 mM. This stock solution is diluted in DMEM (#41965-039, Invitrogen) which is mixed with 5% cs-FCS (#SH-30068.03, Hyclone), 2 mM L-glutamine (#25030-024, Invitrogen) and the previously described antibiotics (zeocin, G418, penicillin and streptomycin). Test substances are tested in 11 different concentrations in the range from 10 µM to 100 pM. More potent compounds are tested in concentration ranges from 1 µM to 10 pM or between 100 nM and 1 pM.

The medium of the PPARalpha reporter cell line seeded on day 1 is completely removed by aspiration, and the test substances diluted in medium are immediately added to the cells. The dilution and addition of the substances is carried out by a robot (Beckman FX). The final volume of the test substances diluted in medium is 100 µl per

well of a 96 well microtiter plate. The DMSO concentration in the assay is less than 0.1 % v/v in order to avoid cytotoxic effects of the solvent.

Each plate was charged with a standard PPARalpha agonist, which was likewise diluted in 11 different concentrations, in order to demonstrate the functioning of the assay in each individual plate. The assay plates are incubated in an incubator at 37°C and 5% CO₂ for 24 h.

Day 3

The PPARalpha reporter cells treated with the test substances are removed from the incubator, and the medium is aspirated off. The cells are lysed by pipetting 50 µl of Bright Glo reagent (from Promega) into each well of a 96 well microtiter plate. After incubation at room temperature in the dark for 10 minutes, the microtiter plates are measured in the luminometer (Trilux from Wallac). The measuring time for each well of a microtiter plate is 1 sec.

Evaluation

The raw data from the luminometer are transferred into a Microsoft Excel file. Dose-effect plots and EC50 values of PPAR agonists are calculated using the XL.Fit program as specified by the manufacturer (IDBS).

The PPARalpha EC50 values for the compounds of Examples 1 to 32 in this assay are in the range from 100 nM to >10 µM. Compounds of the invention of the formula I activate the PPARalpha receptor.

Determination of EC50 values of PPAR agonists in the cellular PPARdelta assay

Principle

The potency of substances which bind to human PPARdelta and activate it in an agonistic manner is analyzed using a stably transfected HEK cell line (HEK= human embryo kidney) which is referred to here as PPARdelta reporter cell line. In analogy to

the assay described for PPARalpha, the PPARdelta reporter cell line also contains two genetic elements, a luciferase reporter element (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) and a PPARdelta fusion protein (GR-GAL4-humanPPARdelta-LBD) which mediates expression of the luciferase reporter element depending on a PPARdelta ligand. The stably and constitutively expressed fusion protein GR-GAL4-humanPPARdelta-LBD binds in the cell nucleus of the PPARdelta reporter cell line via the GAL4 protein portion to the GAL4 DNA binding motifs 5'-upstream of the luciferase reporter element which is stably integrated in the genome of the cell line. There is only little expression of the luciferase reporter gene in the absence of a PPARdelta ligand if fatty acid-depleted fetal calf serum (cs-FCS) is used in the assay. PPARdelta ligands bind and activate the PPARdelta fusion protein and thereby stimulate expression of the luciferase reporter gene. The luciferase which is formed can be detected by means of chemiluminescence via an appropriate substrate.

Construction of the PPARdelta reporter cell line

The production of the stable PPARdelta reporter cell line is based on a stable HEK-cell clone which was stably transfected with a luciferase reporter element. This step was already described above in the section "construction of the PPARalpha reporter cell line". In a second step, the PPARdelta fusion protein (GR-GAL4-humanPPARdelta-LBD) was stably introduced into this cell clone. For this purpose, the cDNA coding for the N-terminal 76 amino acids of the glucocorticoid receptor (Accession # P04150) was linked to the cDNA section coding for amino acids 1-147 of the yeast transcription factor GAL4 (Accession # P04386). The cDNA of the ligand-binding domain of the human PPARdelta receptor (amino acids S139-Y441; Accession # L07592) was cloned in at the 3'-end of this GR-GAL4 construct. The fusion construct prepared in this way (GR-GAL4-humanPPARdelta-LBD) was recloned into the plasmid pcDNA3 (Invitrogen) in order to enable constitutive expression by the cytomegalovirus promoter. This plasmid was linearized with a restriction endonuclease and stably transfected into the previously described cell clone containing the luciferase reporter element. The resulting PPARdelta reporter cell line which contains a luciferase reporter element and constitutively expresses the PPARdelta fusion protein (GR-GAL4-human

PPARdelta-LBD) was isolated by selection with zeocin (0.5 mg/ml) and G418 (0.5 mg/ml).

Assay procedure and evaluation

The activity of PPARdelta agonists is determined in a 3-day assay in exact analogy to the procedure already described for the PPARalpha reporter cell line except that the PPARdelta reporter cell line and a specific PPARdelta agonist was used as a standard to control test efficacy.

PPARdelta EC50 values in the range from 0.2 nM to >10 µM were measured for the PPAR agonists of Examples 1 to 51 described in this application. Compounds of the invention of the formula I activate the PPARdelta receptor.

The examples given in Table I serve to illustrate the invention, but without limiting it.

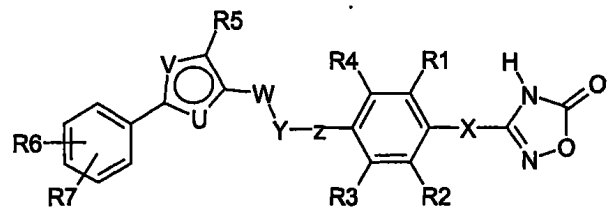


Table I

Example	X	Z	Y	W	U	V	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
1	-	-	O	-CH2-	S	N	F	H	H	H	CH3-	p-CF3	H
2	-	-	O	-CH2-	S	N	H	H	H	H	CH3-	p-CF3	H
3	-	-	O	-CH2-	S	N	H	H	CH3O-	H	CH3-	p-CF3	H
4	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-	p-CF3	H
5	-	-	S	-CH2-	S	N	H	H	H	H	CH3-	p-CF3	H
6	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H

7	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-SF5	H
8	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-	p-SF5	H
9	-	-	O	-CH2-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
10	-CH2-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
11	-	-	O	-CH2-	S	N	CH3O-	H	H	H	CH3-	p-CF3	H
12	-	-	O	-CH2-	S	N	F	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
13	-	-	O	-CH2-	S	N	F	F	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
14	-	-	S	-CH2-	S	N	H	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
15	-	-	O	-CH2-	S	N	CF3	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
16	-	-	O	-CH2-	S	N	-CH3	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
17	-	-	O	-CH2-	S	N	Br	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
18	-	-	O	-CH2-	S	N	CH3O-	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
19	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH2=CH-CH2-CH2-	p-CF3	H
20	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	HO-CH2-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
21	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	HO-CH2-CH(OH)-CH2-CH2-	p-CF3	H

WO 2005/097786

41

PCT/EP2005/002940

21

22	-	-	O	-CH2-	S	N	CN	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
23	-	-	O	-CH2-	S	N	CH3S-	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
24	-	-	O	-CH2-	S	N	CH3S(O)-	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
25	-	-	O	-CH2-	S	N	CH3S(O)2-	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
26	-	-	S(O)	-CH2-	S	N	H	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
27	-	-	S(O)2	-CH2-	S	N	H	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
28	-	-CH2-	O	-CH2-	S	N	F	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
29	-	-CH2-	O	-CH2-	S	N	H	H	H	H	CH3-	p-CF3	H
30	-	-	O	-CH2-	N	O	Cl	H	H	H	CH3-	p-Phenyl	H
31	-	-	O	-CH2-	N	O	Cl	H	H	H	CH3-	p-OCH3	H
32	-	-	O	-CH2-CH2-	N	S	Cl	H	H	H	CH3-	p-SF5	H
33	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-O-CH2-	p-CF3	H
34	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-O-CH2-CH2-O-CH2-	p-CF3	H
35	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-CH2-O-CH2-CH2-O-CH2-	p-CF3	H
36	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-O-CH2-CH2-CH2-O-CH2-	p-CF3	H

WO 2005/097786

43

PCT/EP2005/002950

37	-	-	O	-CH2-	N	O	-CH3	H	H	H	CH3-O-CH2-	p-OCH3	H
38	-	-	O	-CH2-	N	O	-CH3	H	H	H	CH3-O-CH2-CH2-O-CH2-	p-OCH3	H
39	-	-	O	-CH2-	O	N	-CH3	H	H	H	CH3-O-CH2-	p-OCH3	H
40	-	-	O	-CH2-	O	N	-CH3	H	H	H	CH3-O-CH2-CH2-O-CH2-	p-OCH3	H
41	-	-	O	-CH2-	O	N	-CH3	H	H	H	CH3-CH2-O-CH2-CH2-O-CH2-	p-OCH3	H
42	-	-	O	-CH2-	O	N	-CH3	H	H	H	CH3-O-CH2-CH2-CH2-O-CH2-	p-OCH3	H
43	-	-	O	-CH2-	O	N	-CH3	H	H	H	CH3-CH2-O-CH2-	p-OCH3	H
44	-	-	O	-CH2-	O	N	-CH3	H	H	H	Ph-CH2-O-CH2-	p-OCH3	H
45	-	-	O	-CH2-	N	O	Cl	H	H	H	CH3-O-CH2-	p-OCH3	H
46	-	-	O	-CH2-	N	O	Cl	H	H	H	CH3-O-CH2-CH2-O-CH2-	p-OCH3	H
47	-	-	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	H	CH3-O-CH2-	p-OCH3	H
48	-	-	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	H	CH3-O-CH2-CH2-CH2-O-CH2-	p-OCH3	H
49	-	-	O	-CH2-	S	N	CH3O-	H	Br	H	CH3-	p-CF3	H
50	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	Ph-CH2-O-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
51	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	HO-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H

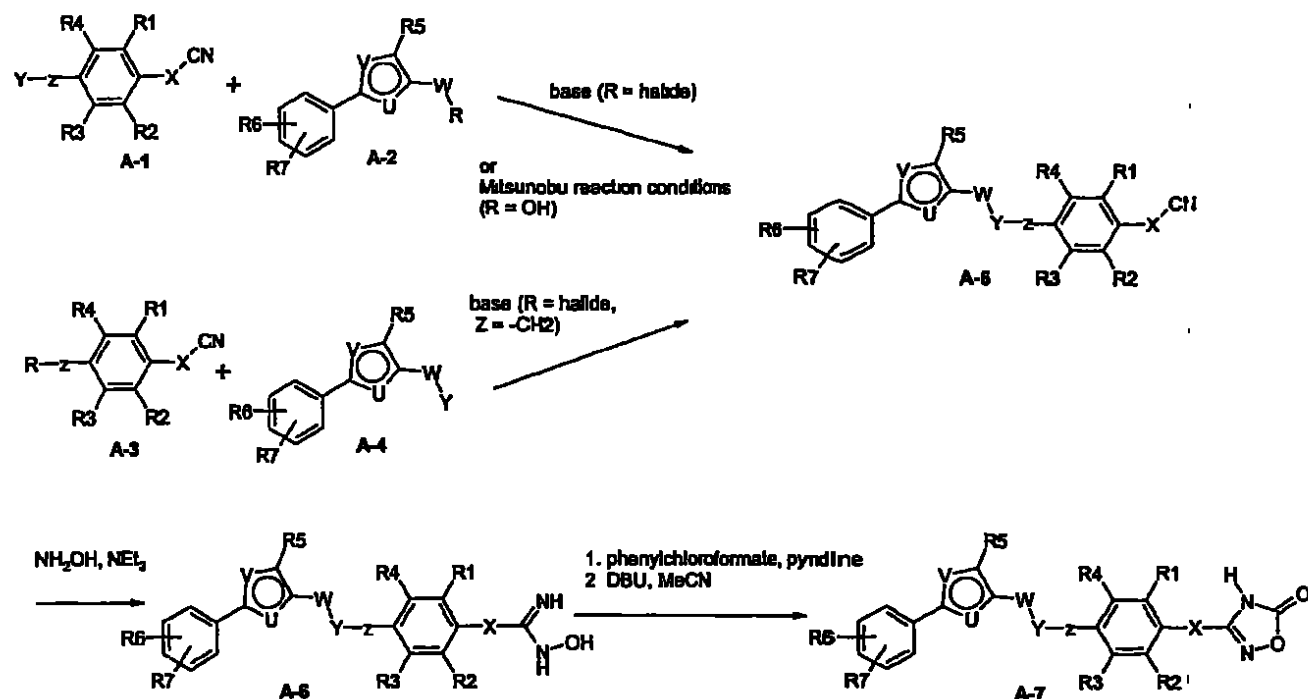
The potency of some of the described examples are indicated in the following table :

Example	PPARalpha EC50 (µM)	PPARdelta EC50 (µM)
4	1.66	0.056
5	1.33	0.068
10	0.77	0.011
13	0.36	0.010
15	0.15	0.003
18	> 10	0.015
20	1.56	0.055
28	0.12	0.023
30	0.25	0.016
32	0.32	0.31
34	0.23	0.001
50	0.42	0.0007

5
Processes

The compounds of the general formula I according to the invention can be obtained as outlined to the reaction schemes below:

Process A



- 5 A compound of the general formula A-1 where Y is -OH or -SH and X, Z, R1, R2, R3 and R4 are as defined is either reacted with an halide of general formula A-2 where R = halide and U, V, W, R5, R6 and R7 are as defined in the presence of a base as cesium carbonate or sodium hydride in a solvent as dimethylformamide or with an alcohol of general formula A-2 where R = OH and U, V, W, R5, R6 and R7 are as defined under Mitsunobu reaction conditions (triphenylphosphine, diethylazodicarboxylate for instance) in an apolar solvent as dichloromethane to give a compound of the general formula A-5. Alternatively the compound of general formula A-5 can be obtained by reacting a compound of general formula A-3 where R = halide, Z = -CH₂ and X, R1, R2, R3 and R4 are as defined with a compound of general formula A-4 where Y is -OH and U, V, W, R5, R6 and R7 are as defined in the presence of a base as sodium hydride in a solvent as dimethylformamide. If Y = S in the compound of the general formula A-5, the sulfur atom can be oxidized (Y = SO or Y = SO₂) by methods known in the art, e.g with a oxidizing agent as meta-chloroperbenzoic acid in an apolar solvent as dichloromethane. The compound of the general formula A-5 is reacted with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a

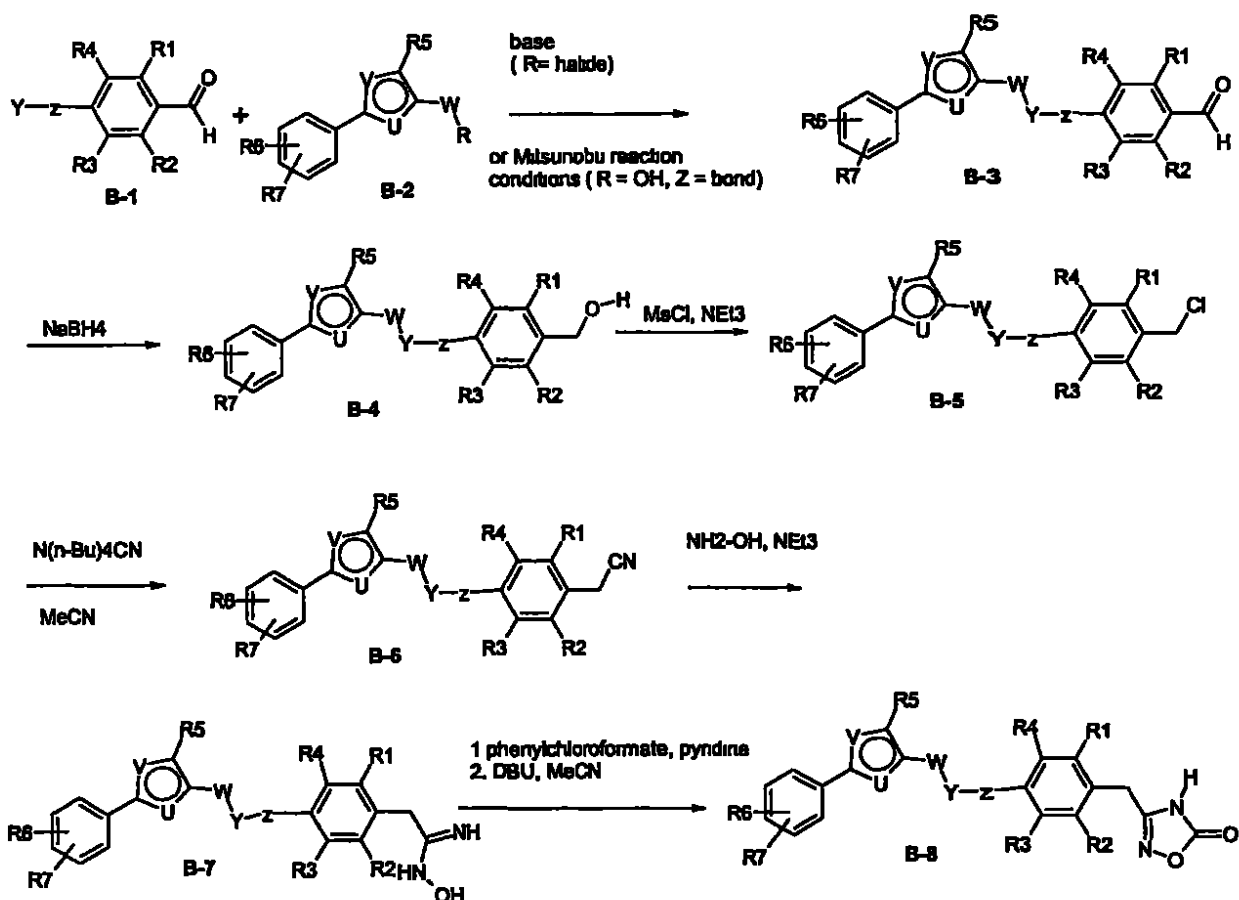
base as triethylamine in a solvent as tetrahydrofuran and methanol to obtain a compound of the general formula A-6. A compound of the general formula A-6 is converted to the product of general formula A-7 by reaction with phenylchloroformate in the presence of a base as pyridine and treating this intermediate with a base as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene in a solvent as acetonitrile.

Examples 1-9, 12-14, 28 – 32 and 45-48 were obtained according to process A.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

10

Process B



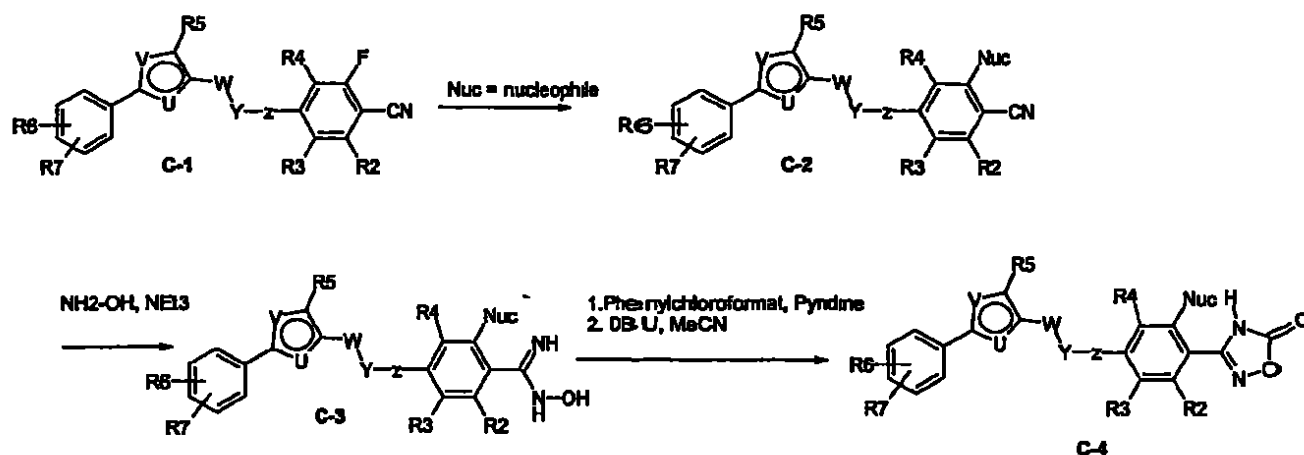
15

A compound of the general formula B-1 where Y is -OH or -SH and Z, R1, R2, R3 and R4 are as defined is either reacted with a halide of general formula B-2 where R = halide and U, V, W, R5, R6 and R7 are as defined in the presence of a base as cesium carbonate or sodium hydride in a solvent as dimethylformamide or with an alcohol of general formula B-2 where R = OH and U, V, W, R5, R6 and R7 are as defined under Mitsunobu reaction conditions (triphenylphosphine, diethylazodicarboxylate) in an apolar solvent as dichloromethane to give a compound of the general formula B-3. The compound of general formula B-3 is converted to the alcohol of general formula B-4 upon treatment with a reducing agent as sodium borohydride in a solvent as tetrahydrofuran. The alcohol of general formula B-4 is reacted with methanesulfonyl chloride in the presence of a base as triethylamine in a solvent as dichloromethane to obtain the compound of general formula B-5. The compound of general formula B-5 is reacted with tetrabutylammonium cyanide in a solvent as acetonitrile to obtain the compound of general formula B-6. A compound of the general formula B-6 is reacted with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a base as triethylamine in a solvent as tetrahydrofuran and methanol to obtain a compound of the general formula B-7. A compound of the general formula B-7 is converted to the product of general formula B-8 by reaction with phenylchloroformate in the presence of a base as pyridine and treating this intermediate with a base as 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene in a solvent as acetonitrile.

Example 10 was obtained according to process B.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process C

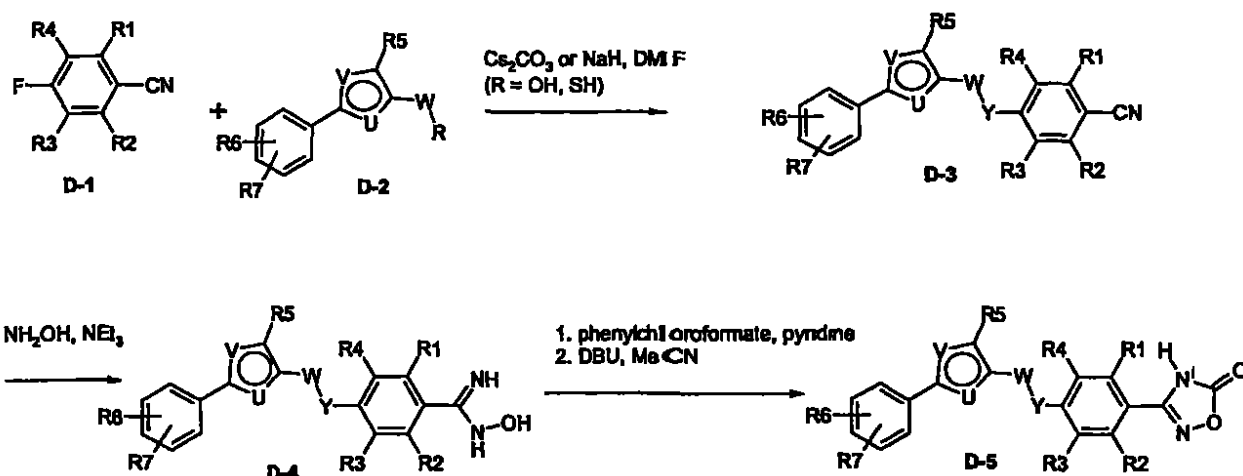


- A compound of the general formula C-1 where $\text{R}_1 = \text{F}$ and U, V, W, Y, Z, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 and R_7 are as defined is reacted with a nucleophile, e.g. sodium methylate, to
- 5 obtain a compound of the general formula C-2. A compound of the general formula C-2 is reacted with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a base as triethylamine in a solvent as tetrahydrofuran and methanol to obtain a compound of the general formula C-3. A compound of the general formula C-3 is converted to the product of general formula C-4 by reaction with phenylchloroformate in the presence of a base as
- 10 pyridine and treating this intermediate with a base as 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene in a solvent as acetonitrile.

Example 11, 22 and 23 were obtained according to process C.

- 15 Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process D:



A compound of the general formula D-2 where R is $-\text{OH}$ or $-\text{SH}$ and U, V, W, R₅, R₆ and R₇ are as defined above is reacted with a fluoro-nitrile of general formula D-1 where R₁, R₂, R₃ and R₄ are as defined above in the presence of a base such as cesium carbonate or sodium hydride in a solvent such as dimethylformamide to give a compound of the general formula D-3 where U, V, W, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ and R₇ are as defined. If Y = S in the compound of the general formula D-3, the sulfur atom can be oxidized (Y = SO or Y = SO₂) by methods known in the art, e.g. with an oxidizing agent as meta-chloroperoxybenzoic acid in an apolar solvent as dichloromethane. As described in process A, compound D-3 is treated with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a base such as triethylamine in a solvent as tetrahydrofuran and methanol to obtain a compound of the general formula D-4. Compound D-4 is converted to the product of general formula D-5 by reaction with phenylchloroformate in the presence of a base such as pyridine and treating this intermediate with a base such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene in a solvent as acetonitrile.

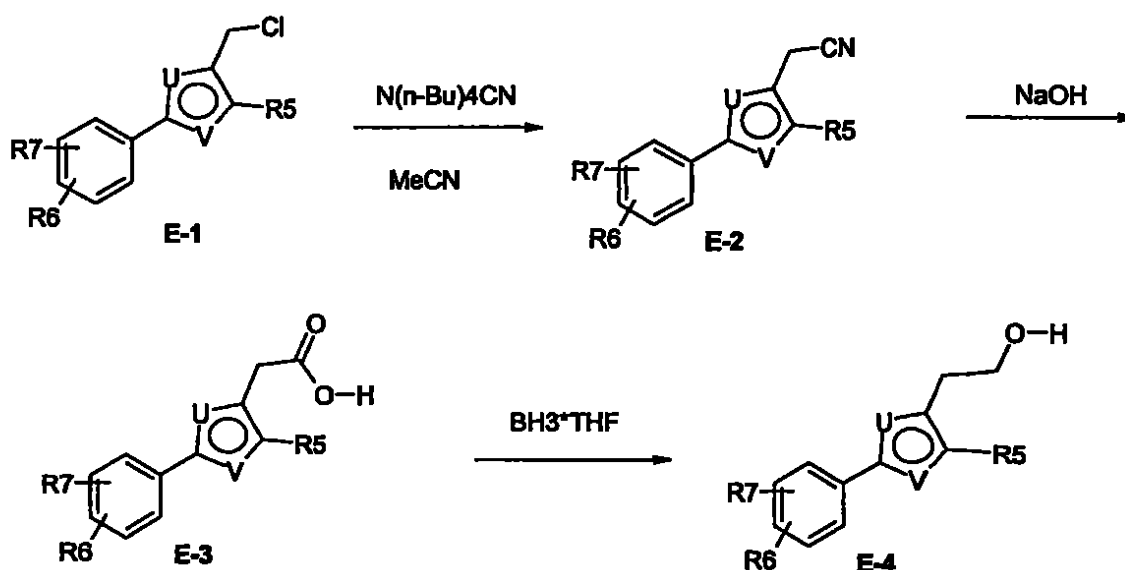
Examples 15-19, 37-44 and 50 were obtained according to process D.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process E:

This process is used for synthesizing the building block E-4 where U, V, R₅, R₆ and

R7 are as defined above.



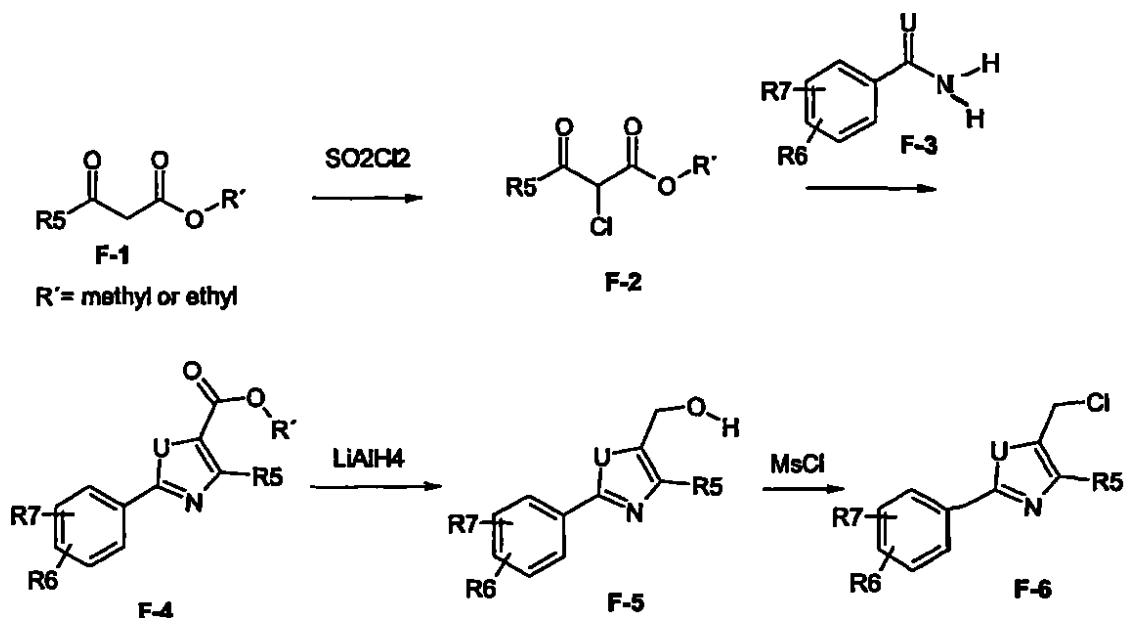
A halide of general formula E-1 where U, V, R5, R6 and R7 are as defined above is reacted with tetrabutylammonium cyanide in a solvent as acetonitrile to obtain a compound of general formula E-2. This compound of general formula E-2 is hydrolyzed with a base as sodium hydroxide to obtain the carboxylic acid of general formula E-3. The carboxylic acid of general formula E-3 is reduced with a reducing agent, e.g. borane, to the alcohol of general formula E-4.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process F:

This process is used for synthesizing the building blocks F-5 and F-6 where R5, R6 and R7 are as defined above and U is S or O.

51

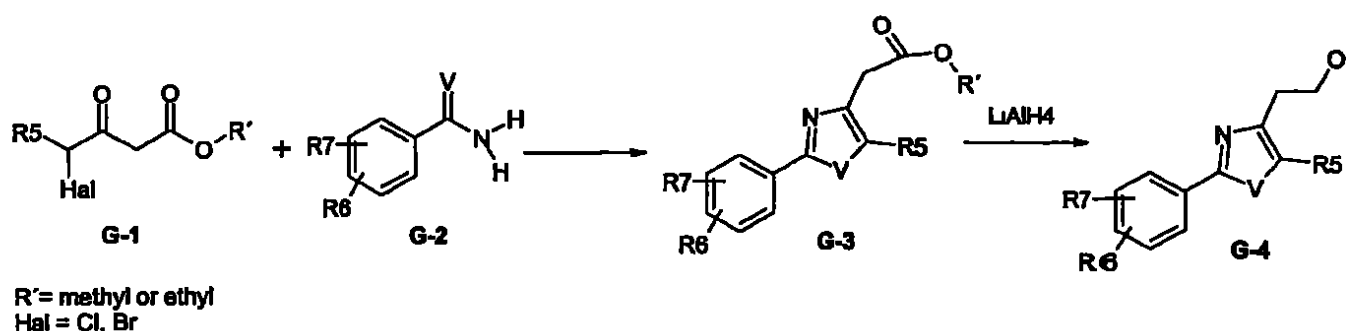


A 3-Oxo-butyric acid methyl- or ethyl ester of general formula F-1 where R5 is as defined above is reacted with sulfuryl chloride to a chlorine substituted compound of general formula F-2. This compound of general formula F-2 is reacted with a benzamide or thiobenzamide of general formula F-3, where U is S or O and R7 and R8 are as defined to obtain a phenylthiazole or phenyloxazole ester of general formula F-4. The ester of general formula F-4 is reduced with a reducing agent, e.g. lithium aluminium hydride, to the alcohol of general formula F-5. The alcohol of general formula F-5 is reacted with methanesulfonyl chloride in the presence of a base as triethylamine in a solvent as dichloromethane to obtain the building block of general formula F-6, where R5, R6 and R7 are as defined above.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process G:

This process is used for synthesizing the building blocks G-4 where V = S or O and R5, R6 and R7 are as defined above.

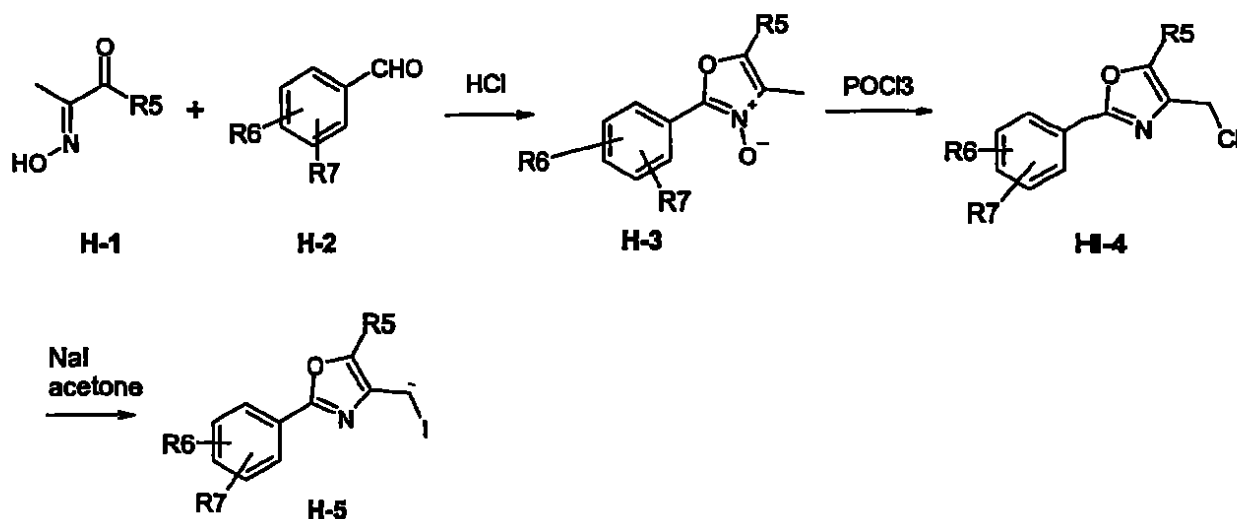


A halide of general formula G-1 where Hal = chlorine or bromine, $\text{R}' = \text{methyl or ethyl}$ and R5 is as defined above is reacted with a benzamide or thiobenzamide of general formula G-2 where V = O or S and R6 and R7 are as defined above to obtain an ester of general formula G-3. The ester of general formula G-3 is reduced with a reducing agent, e.g. lithium aluminium hydride, to the alcohol of general formula G-4.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process H¹:

This process is used for synthesizing the building block H-4 and H-5 in which R5, R6 and R7 are as defined above.



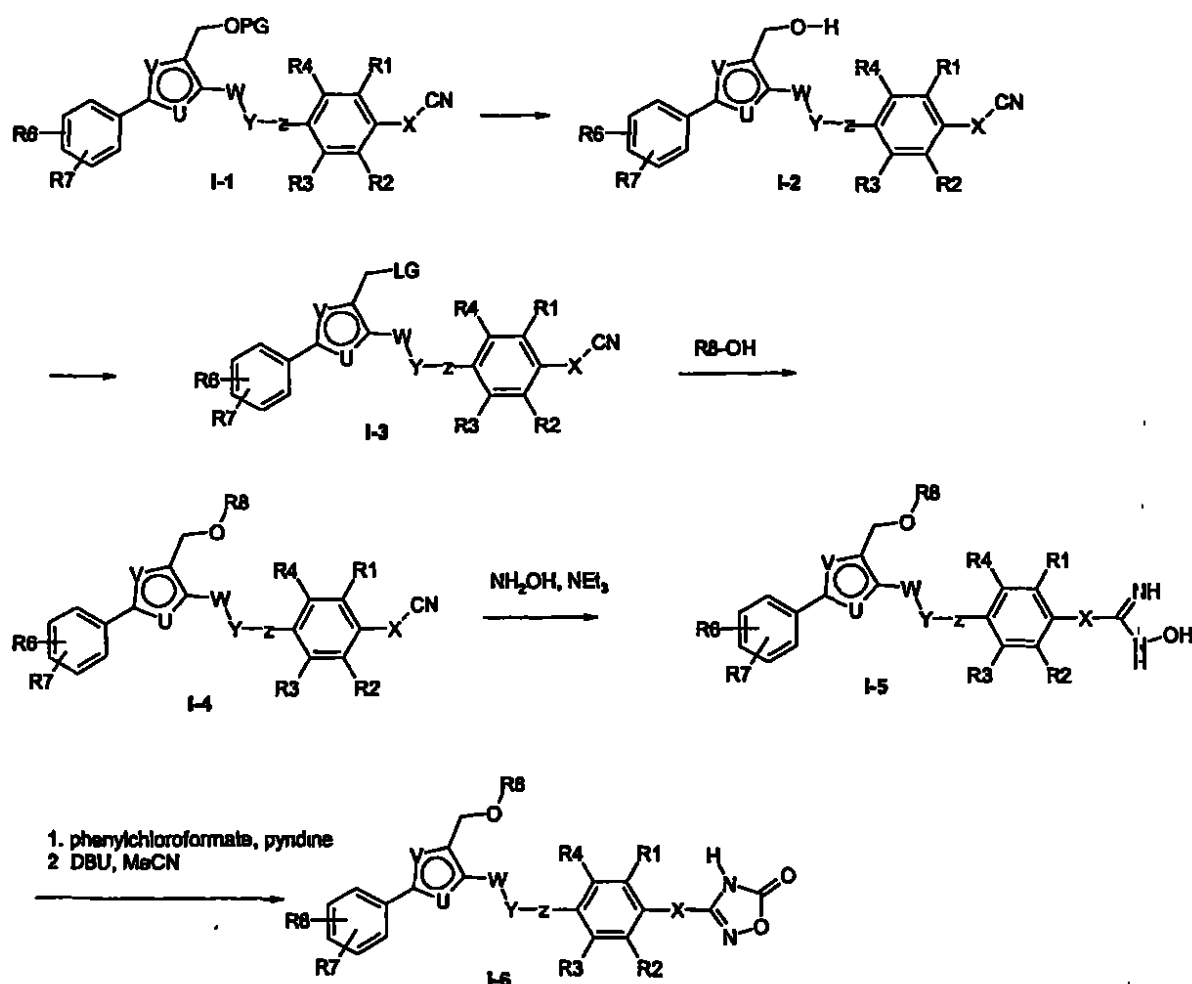
¹ US 10/788,997 ; US 10/788,996 ; US 10/789,017

In ethanol and using hydrogen chloride, compound H-1 where R5 is as defined above is reacted with aldehyde H-2 in which R6 and R7 are as defined above, to give compound H-3.

Compound H-3 is heated to reflux in phosphoryl chloride, giving compound H-4. This is heated to reflux with sodium iodide in acetone. This gives compound H-5.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process I



A compound of the general formula I-1 (which can be synthesized according to process A, B and D, where the substituent R5 of building blocks A-2, B-2 and D-2 is -CH2-OPG; synthesis of these building blocks is described in process J and K) where X, Y, Z, W, R1, R2, R3, R4, R6 and R7 are as defined and PG means a protecting

group as for example a tetrahydropyranylether. The protecting group of the compound of the general formula I-1 is removed, in case PG is a tetrahydropyranylether for example by treatment with an acid in polar solvent as methanol to obtain a compound of general formula I-2. The hydroxyl group of the compound of general formula I-2 is converted into a leaving group (LG) for example a mesylate by treatment with methanesulfonylchloride in the presence of a base as triethylamine in a solvent as dichloromethane to obtain a compound of general formula I-3. The compound of general formula I-3 is reacted with an alcohol in the presence of a base as sodium hydride to obtain a compound of general formula I-4, where the definition of $-\text{CH}_2\text{-O-}$ R8 is comprised in the definition of R5 as described. The compound of the general formula I-4 is reacted with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a base as triethylamine in a solvent as tetrahydrofuran and methanol to obtain a compound of the general formula I-5. A compound of the general formula I-5 is converted to the product of general formula I-6 by reaction with phenylchloroformate in the presence of a base as pyridine and treating this intermediate with a base as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene in a solvent as acetonitrile.

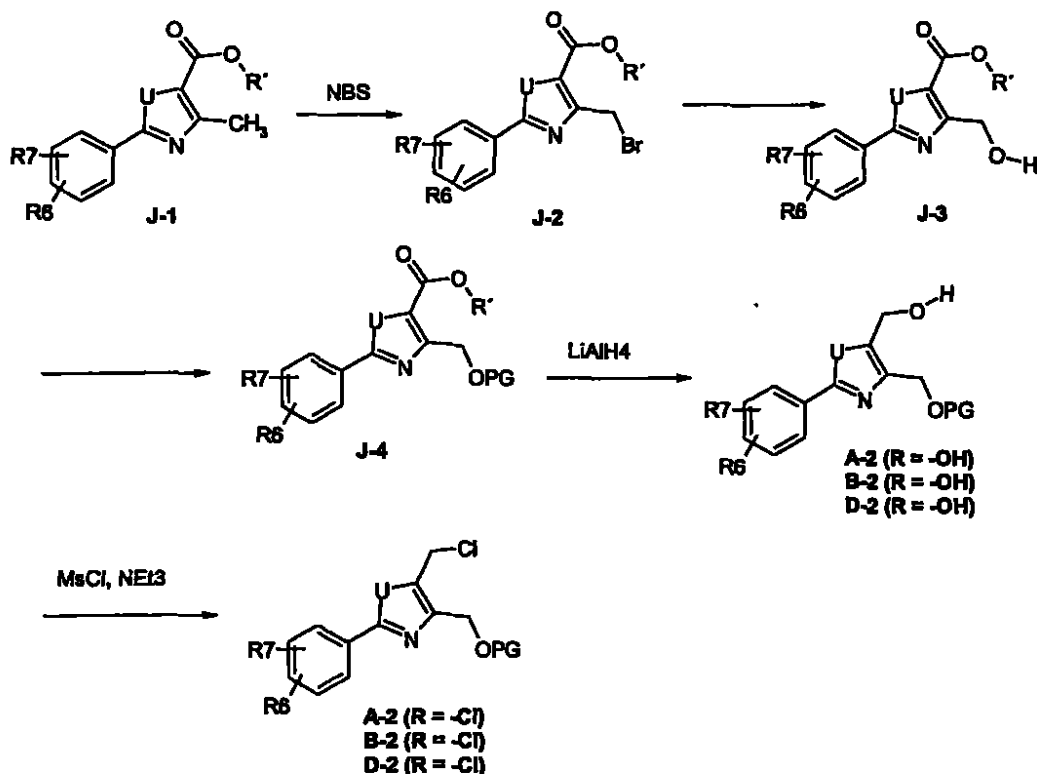
Examples 33-36 were obtained according to process I.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process J:

This process is used for synthesizing the building blocks A-2, B-2 and D-2 where $\text{R}_5 = -\text{CH}_2\text{-OPG}$ (PG = protecting group), U is S or O, W = $-\text{CH}_2$, R = $-\text{OH}$ or $-\text{Cl}$ and R6 and R7 are as defined above.

55

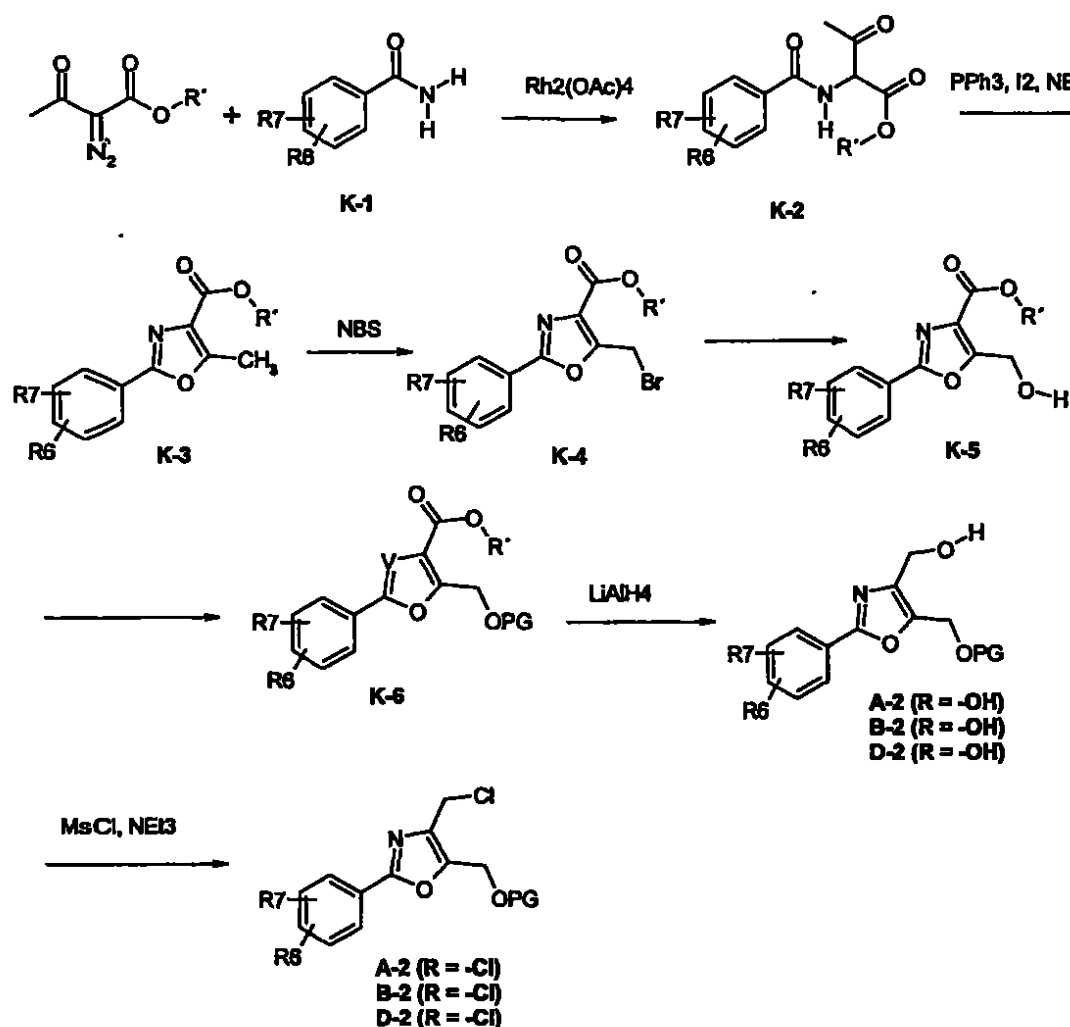


A compound of the general formula J-1 (which can be synthesized according to process F (J-1 is part of F-4)) where U is S or O, R' is alkyl as methyl or ethyl, and R₆ and R₇ are as defined above is brominated upon treatment with N-bromosuccinimide in an apolar solvent as tetrachloromethane to obtain a compound of general formula J-2. The bromide of general formula J-2 is converted into the alcohol of general formula J-3 upon treatment with silver trifluoroacetate in a solvent as dimethylformamide and subsequent heating of the resulting trifluoroacetate in a solvent as ethanol. The hydroxyl group of the compound of general formula J-2 is protected for example as a tetrahydropyranyl ether by treatment with 3,4-dihydro-2H-pyran in a solvent as dichloromethane in the presence of an acid as pyridinium para-toluenesulfonate to obtain a compound of general formula J-4. The ester of the compound of general formula J-4 is reduced with an agent as lithium aluminium hydride in a solvent as tetrahydrofuran to obtain the compound of general formula A-2, B-2 or D-2, where R is OH. The hydroxylic group can be converted into a chlorine by treatment with methanesulfonylchloride in the presence of a base as triethylamine in a solvent as dichloromethane to obtain a compound of general formula A-2, B-2 or D-2, where R is Cl.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process K:

- 5 This process is used for synthesizing the building blocks A-2, B-2 and D-2 where R5 = -CH₂-OPG (PG = protecting group), V is N and U is O, W = -CH₂-, R = -OH or -Cl and R6 and R7 are as defined above.



- 10 Methyl 2-diazo-3-oxobutanoate (R' = Me) or Ethyl 2-diazo-3-oxobutanoate (R' = Et) is reacted with a benzamide of general formula K-1, where R6 and R7 are as defined above in the presence of dirhodium tetraacetate in an apolar solvent as 1,2-dichloroethane to obtain a compound of general formula K-2. The compound of general formula K-2 is cyclized to obtain a compound of general formula K-3 upon
- 15 treatment with triphenylphosphine and iodine in an apolar solvent as dichloromethane. The compound of the general formula K-3 is brominated upon treatment with N-

bromosuccinimide in an apolar solvent as tetrachloromethane to obtain a compound of general formula K-4. The bromide of general formula K-4 is converted into the alcohol of general formula K-5 upon treatment with silver trifluoroacetate in a solvent as dimethylformamide and subsequent heating of the resulting trifluoroacetate in a solvent as ethanol. The hydroxyl group of the compound of general formula K-5 is protected for example as a tetrahydropyranylether by treatment with 3,4-dihydro-2H-pyran in a solvent as dichloromethane in the presence of an acid as pyridinium para-toluenesulfonate to obtain a compound of general formula K-6. The ester of the compound of general formula K-6 is reduced with a reducing agent as lithium aluminum hydride in a solvent as tetrahydrofuran to obtain the compound of general formula A-2, B-2 or D-2, where R is OH. The hydroxylic group can be converted into a chlorine by treatment with methanesulfonylchloride in the presence of a base as triethylamine in a solvent as dichloromethane to obtain a compound of general formula A-2, B-2 or D-2, where R is Cl.

List of abbreviation:

Ac	acetyl
Bn	benzyl
iBu	isobutyl
tBu	tert-Butyl
BuLi	n-butyllithium
Bz	benzoyl
Cy	cyclohexyl
DCI	Direct chemical ionization (MS)

DCM	dichloromethane
DMAP	N,N-dimethylaminopyridine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
EE	ethyl acetate
eq	equivalents
ESI	electrospray-ionisation (MS)
FG	Leaving group
Hal	halogen
HPLC	High performance liquid chromatography
LC-MS	liquid chromatography coupled with mass-spectroscopy
LG	Leaving Group
Me	methyl
MS	mass-spectroscopy
MsCl	Methansulfonylchloride
NBS	N-bromosuccinimide
NMR	Nuclear magnetic resonance
p	para
Pd/C	palladium on carbon
PG	Protecting Group

iPr	isopropyl
nPr	n-propyl
R _f	retention time (TLC)
tert	Tertiary
TLC	Thin layer chromatography

Further compounds of the formula I can be prepared correspondingly or by known processes.

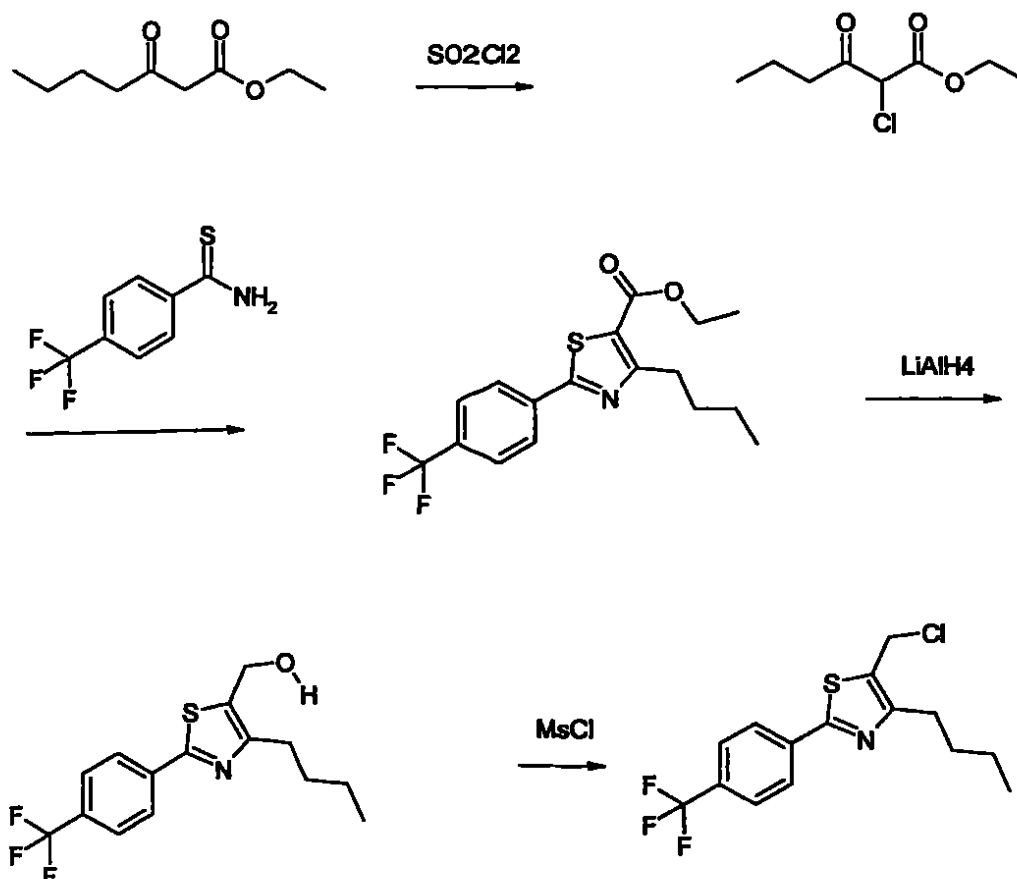
5

The experimental procedures for preparing the examples mentioned above are described below:

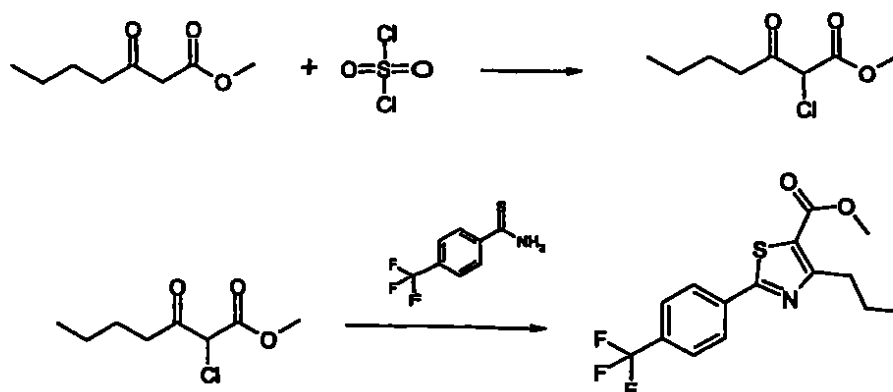
10 Building block synthesis according to process F:

4-Butyl-5-chloromethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole

60



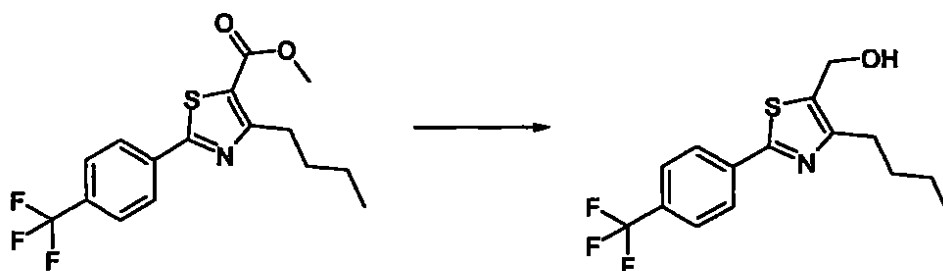
4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-carboxylic acid methyl ester



- 5 5.0 g 3-Oxo-heptanoic acid methyl ester were dissolved in 80 ml dry dichloromethane and 2.82 ml sulfurylchloride were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 20 ml of water were added and the reaction mixture extracted five times with portions of 30 ml of dichloromethane. The combined organic extracts were washed with water and saturated NaHCO_3 solution and brine and dried
- 10 over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure to obtain 6.0 g 2-Chloro-3-oxo-heptanoic acid methyl ester as raw material. This material was used

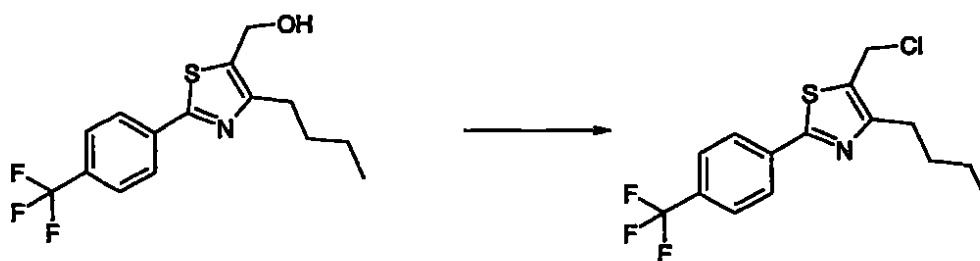
without further purification. 6.0 g 2-Chloro-3-oxo-heptanoic acid methyl ester were dissolved in 50 ml ethanol and 6.4 g 4-(Trifluoromethyl)thiobenzamide were added. The reaction mixture was heated under reflux overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by chromatography with the eluent n-heptane:ethyl acetate = 100:1 => 60:1. This gives 7.4 g 4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5- carboxylic acid methyl ester as yellow oil. $C_{16}H_{16}F_3NO_2S$ (343.37), MS(ESI): 344.1 ($M+H^+$), R_f (n-heptane: ethyl acetate = 4:1) = 0.62.

10 [4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-yl]-methanol



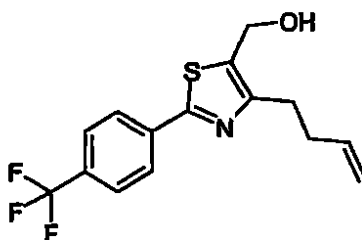
1.2 g lithium aluminium hydride was dissolved in 100 ml dry tetrahydrofuran. 5.3 g 4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5- carboxylic acid methyl ester, dissolved in 100 ml tetrahydrofuran, were added. The reaction mixture was stirred at room temperature over a period of one hour, then 50 ml saturated ammonium chloride solution and 50 ml of a 1 molar hydrochloric acid solution were added. The reaction mixture was extracted five times with portions of 60 ml of ethyl acetate. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and the solvent removed under reduced pressure to provide 4.6 g [4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-yl]-methanol as a yellow oil, which solidified upon standing at room temperature. $C_{15}H_{16}F_3NOS$ (315.36), MS(ESI): 316.4 ($M+H^+$).

4-Butyl-5-chloromethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole



1.0 g [4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-yl]-methanol were dissolved in 50 ml dichloromethane, 0.88 ml triethylamine and 0.39 ml methanesulfonyl chloride were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for a period of three hours then 100 ml of dichloromethane were added and the reaction mixture washed with 50 ml of saturated NaHCO₃ solution, water and brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. This provided 1.0 g 4-Butyl-5-chloromethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole as yellow oil. C₁₅H₁₅ClF₃NS (333.81), MS(ESI): 334.3 (M+H⁺).

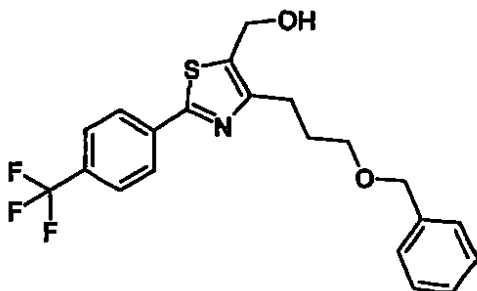
10 [4-But-3-enyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-methanol



According to the method described for [4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-yl]-methanol, [4-but-3-enyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-methanol was obtained from 3-oxo-hept-6-enoic acid ethyl ester and 4-(trifluoro)thiobenzamide.

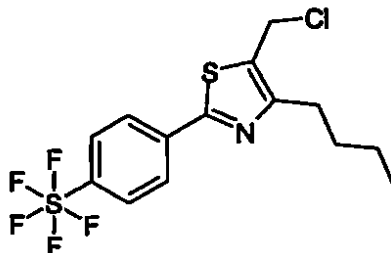
15 C₁₅H₁₄F₃NOS (313.34), MS(ESI): 312 (M-H⁺).

[4-(3-Benzyloxy-propyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-methanol



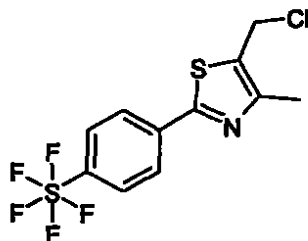
According to the method described for [4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-yl]-methanol, [4-(3-benzyloxy-propyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-methanol was obtained from the known 6-benzyloxy-3-oxo-hexanoic acid methyl ester and 4-(trifluoro)thiobenzamide.

C₂₁H₂₀F₃NO₂S (407.45), MS(ESI): 408 (M+H⁺).

4-Butyl-5-chloromethyl-2-(4-pentafluorosulfanyl-phenyl)-thiazole

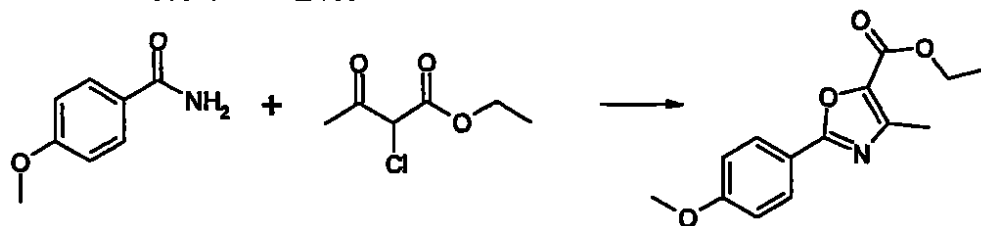
According to the method described for 4-butyl-5-chloromethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole, 4-butyl-5-chloromethyl-2-(4-pentafluorosulfanyl-phenyl)-thiazole was obtained from commercially available 3-Oxo-heptanoic acid methyl ester and 4-(pentafluorosulfanyl)thiobenzamide.

C₁₄H₁₅ClF₅NS₂ (391.86), MS (ESI): 392.3 (M+H⁺).

5-Chloromethyl-4-methyl-2-(4-pentafluorosulfanyl-phenyl)-thiazole

According to the method described for 4-butyl-5-chloromethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole, 5-chloromethyl-4-methyl-2-(4-pentafluorosulfanyl-phenyl)-thiazole was obtained from commercially available Ethyl 2-Chloroacetoacetate and 4-(pentafluorosulfanyl)thiobenzamide.

C₁₁H₉ClF₅NS₂ (349.77), MS (ESI): 350.4 (M+H⁺).

2-(4-Methoxy-phenyl)-4-methyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester

40.0 g 4-Methoxybenzamide was dissolved in 400 ml ethanol. The mixture was warmed to 50°C and 48.8 ml ethyl-2-chloroacetoacetate was added in one portion. The resulting mixture was refluxed for four days. The reaction mixture was cooled and the

solvent removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash chromatography on silica gel to obtain 23.5 g 2-(4-Methoxy-phenyl)-4-methyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester as a solid.

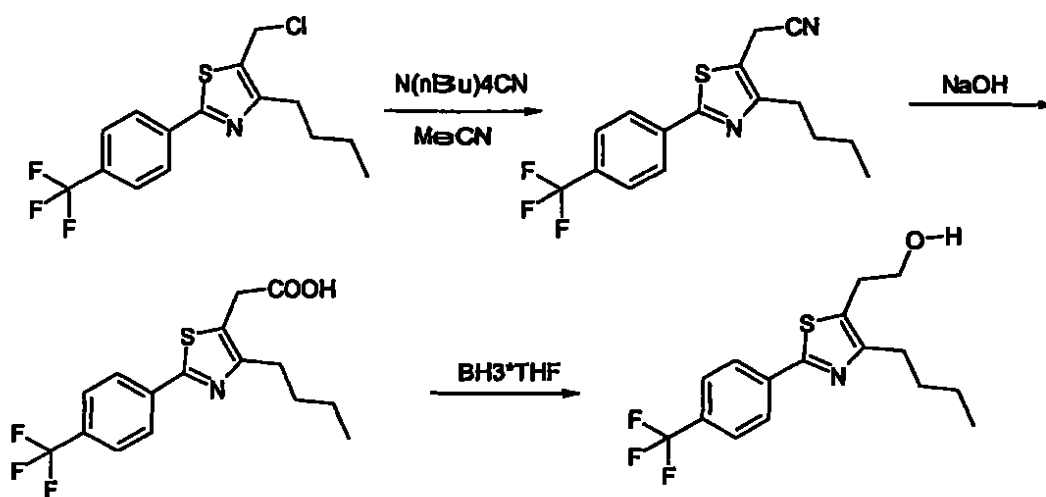
C₁₄H₁₅NO₄ (261.28), MS(ESI): 262.1 (M+H⁺).

5

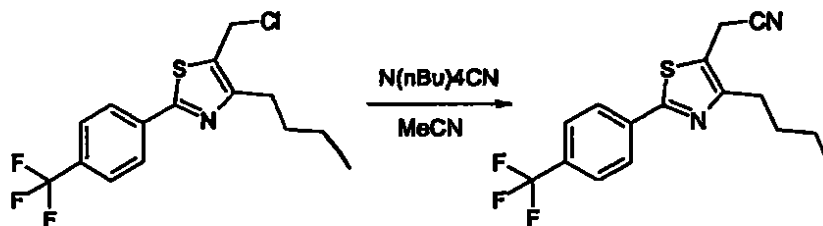
Building block synthesis according to process E:

2-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol

10



[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-acetonitrile



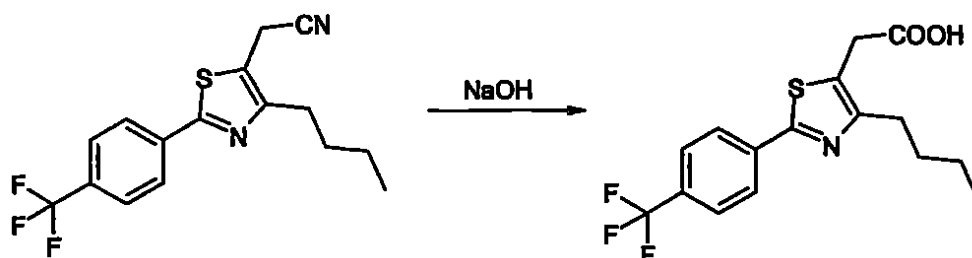
- 15 3.0g 4-Butyl-5-chloromethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole were dissolved in 50 ml acetonitrile. To this solution was added 2.89g tetrabutylammoniumcyanide. The reaction mixture was stirred at room temperature for thirty minutes. Then a mixture of saturated NaHCO₃ solution, ice and ethyl acetate was added. The aqueous phase was separated and extracted three times with portions of 30 ml ethylacetate. The
- 20 combined organic layers were washed with ice cold water and brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash

chromatography with the eluent n-heptane:ethyl acetate = 5:1 to provide 1.1 g [4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-acetonitrile as oil.

C₁₆H₁₅F₃N₂S (324.37), MS (ESI): 325.3 (M+H⁺), R_f(n-heptane: ethyl acetate = 4:1) = 0.32.

5

[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-acetic acid

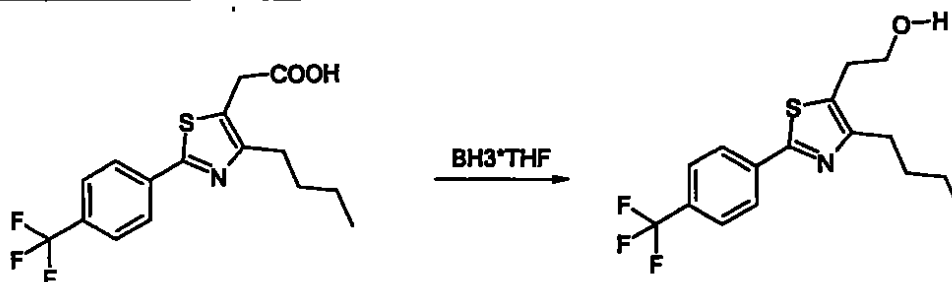


1.1 g [4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-acetonitrile were dissolved in a mixture of 1 ml water and 6 ml isopropanol. 1.36g Sodium hydroxide were added and the mixture heated to 100°C. After three hours the cooled reaction mixture was neutralized with concentrated hydrochloric acid and extracted three times with portions of 50 ml ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo to provide 1.15 g crude [4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-acetic acid as brown oil. This material was used without purification.

15

C₁₆H₁₆F₃NO₂S (343.37), MS (ESI): 344.4 (M+H⁺).

2-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol



20

1.15 g crude [4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-acetic acid were dissolved in 50 ml tetrahydrofuran and cooled in an ice bath to 0°C. At 0°C 9.3 ml 1 M solution of borane tetrahydrofuran complex were added. The reaction mixture was warmed to 55°C and stirred for one hour at this temperature. The reaction mixture was cooled in an ice bath and 50 ml water was added. The organic layer was added. The

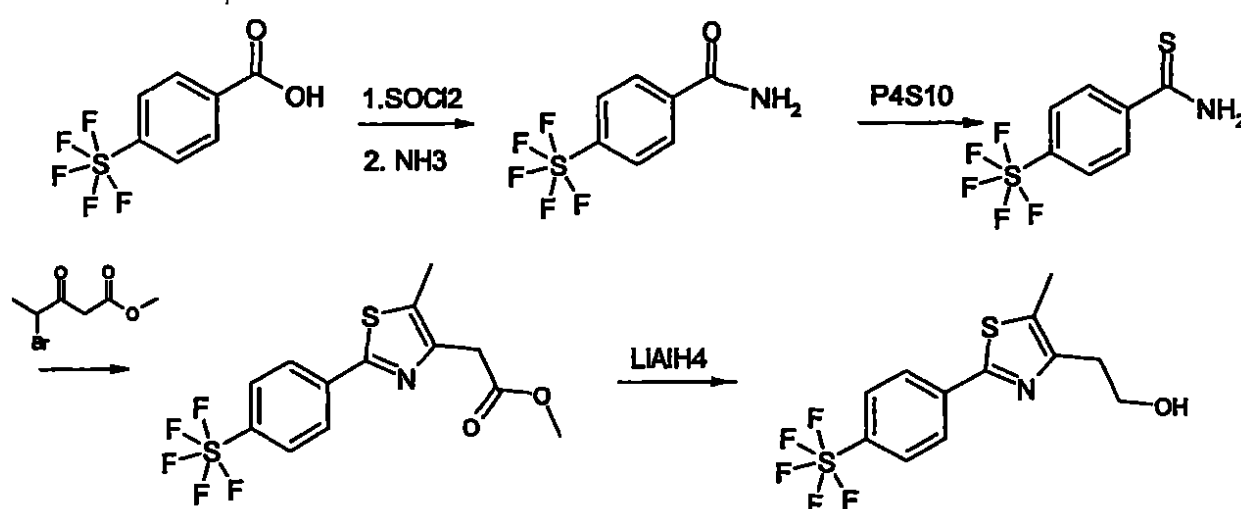
25

tetrahydrofuran was removed in vacuo and the residue extracted three times with portions of 80 ml ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed in vacuo to provide 1.1 g crude 2-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol as brown oil. This material was used without purification.

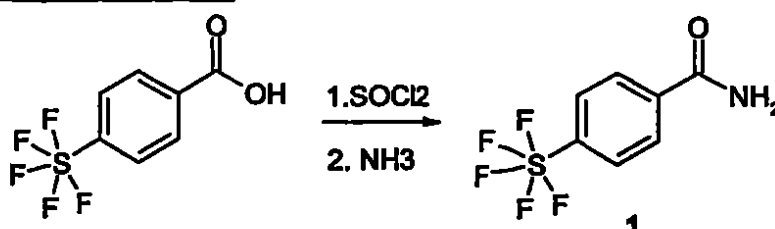
C₁₆H₁₈F₃NOS (329.39), MS (ESI): 330.4 (M+H⁺).

Building block synthesis according to process G:

10 2-[5-Methyl-2-(4-pentafluorosulfanyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethanol



4-Pentafluorosulfanyl-benzamide

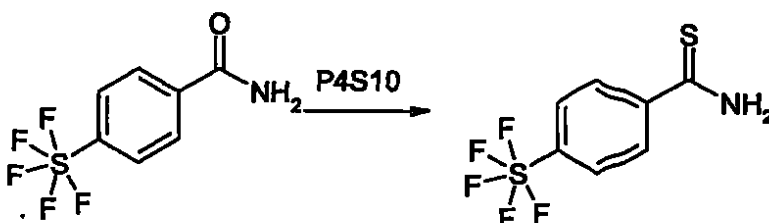


20 g 4-Pentafluorosulfanylbenzoic acid were refluxed in 300 ml thionyl chloride for three hours. The thionylchloride was removed under reduced pressure, the resulting residue was dissolved in 100 ml tetrahydrofuran. This solution was added dropwise to 80 ml of a concentrated ammonia solution. The solvent was removed in vacuo and resulting residue was dissolved in 300 ml water and extracted three times with portions of 250 ml ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the

solvent was removed in vacuo to provide 24.5 g 4-Pentafluorosulfanyl-benzamide as a yellow solid. This material was used without purification.

C₇H₆F₅NOS (247.19), MS(ESI): 248 (M+H⁺).

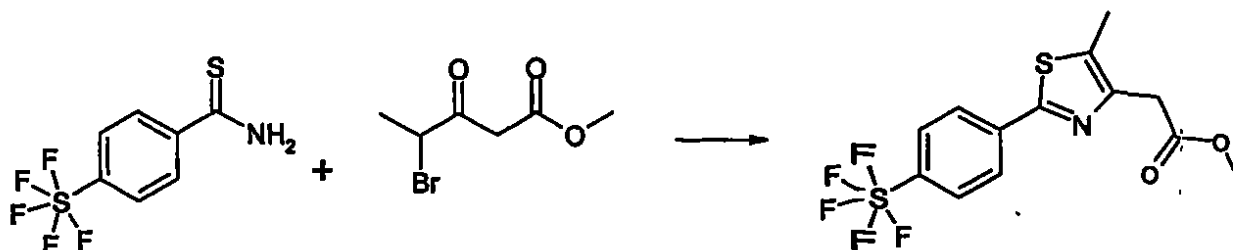
5 4-Pentafluorosulfanyl-thiobenzamide



9 g Phosphorpentasulfide were dissolved in 300 ml toluene. 16.8 g NaHCO₃ were added and the mixture refluxed for thirty minutes. Then 25.2 g 4-pentafluorosulfanylbenzamide, dissolved in 200 ml toluene, were added and the reaction mixture was stirred at 90°C for three hours. The solvent was removed in vacuo and the resulting residue was dissolved in 300 ml brine and extracted three times with portions of 250 ml dichloromethane. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo to provide 17.4 g 4-pentafluorosulfanyl-thiobenzamide as a yellow solid.

15 C₇H₆F₅NS₂ (263.25), MS(ESI): 264 (M+H⁺).

[5-Methyl-2-(4-pentafluorosulfanyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-acetic acid ethyl ester

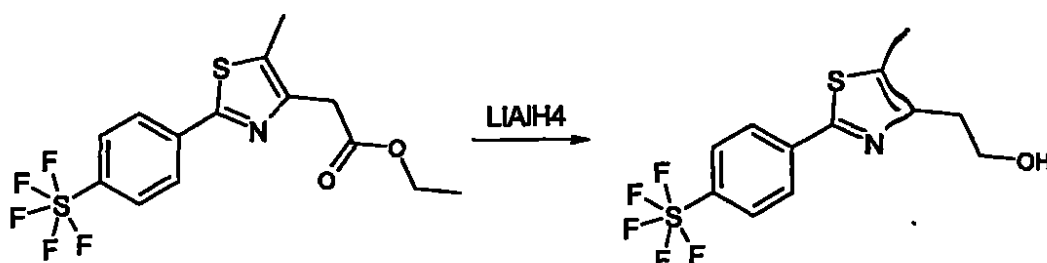


20 0 g 4-Pentafluorosulfanyl-thiobenzamide and 9.93 g 4-bromo-3-oxo-pentanoic acid methyl ester were dissolved in 30 ml acetone and refluxed for one hour. The cooled reaction mixture was diluted by adding 250 ml ethylacetate and washed three times with saturated NaHCO₃ solution. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography with the eluent n-heptane:ethyl acetate = 5:1 to provide 4.5 g [5-Methyl-2-(4-

pentafluorosulfanyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-acetic acid ethyl ester as an oil which solidified upon standing.

C₁₃H₁₂F₅NO₂S₂ (373.37), MS(ESI): 374 (M+H⁺).

5 2-[5-Methyl-2-(4-pentafluorosulfanyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethanol



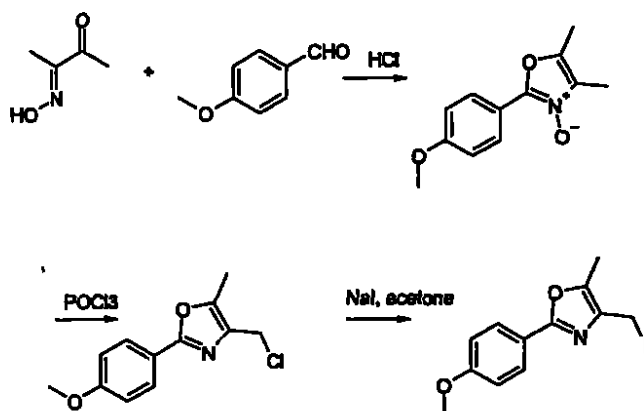
458 mg Lithium aluminium hydride were suspended in 100 ml dry tetrahydrofuran and cooled in an ice bath. To this ice cooled suspension were added 4.5 g [5-Methyl-2-(4-pentafluorosulfanyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-acetic acid ethyl ester, dissolved in 50 ml tetrahydrofuran. The reaction mixture was stirred for one hour. Then 300 ml ethyl acetate and 20 ml saturated NH₄Cl solution were added. The organic layer was separated. The aqueous phase was extracted three times with portions of 50 ml ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography with the eluent n-heptane:ethyl acetate = 2:1 to provide 1.44 g 2-[5-methyl-2-(4-pentafluorosulfanyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethanol as an oil which solidified upon standing.

C₁₂H₁₂F₅NOS₂ (345.36), MS(ESI): 346 (M+H⁺).

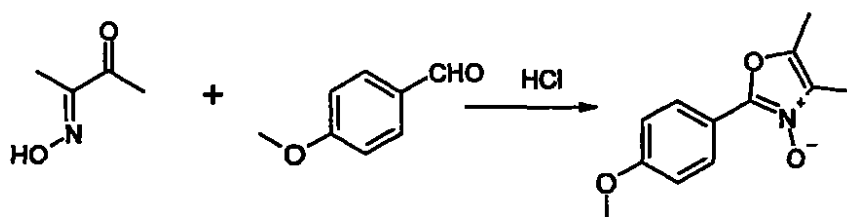
20

Building block synthesis according to process H:

4-Iodomethyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyloxazole

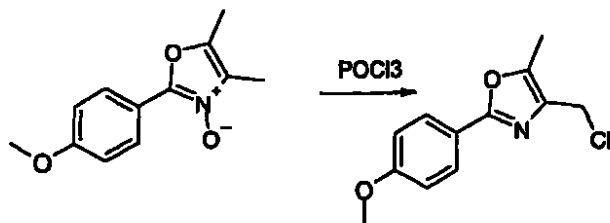


2-(4-Methoxy-phenyl)-4,5-dimethyl-oxazole 3-oxide



- 5 50.6 g of Diacetylmonoxime and 66.7 ml of 4-methoxy-benzaldehyde are added to 100 ml of glacial acetic acid, and HCl gas is introduced for 30 minutes, with ice-cooling. The product is precipitated as the hydrochloride by addition of methyl tert-butyl ether and filtered off with suction, and the precipitate is washed with methyl tert-butyl ether. The precipitate is suspended in water and the pH is made alkaline using ammonia.
- 10 The mixture is extracted three times with in each case 200 ml of dichloromethane, the combined organic phases are dried over MgSO₄ and the solvent is then removed under reduced pressure. This gives 82.1 g of 2-(4-methoxy-phenyl)-4,5-dimethyl-oxazole 3-oxide as a white solid. C₁₂H₁₃NO₃ (219.24), MS(ESI) = 220 (M+H⁺).

15 4-Chloromethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazole

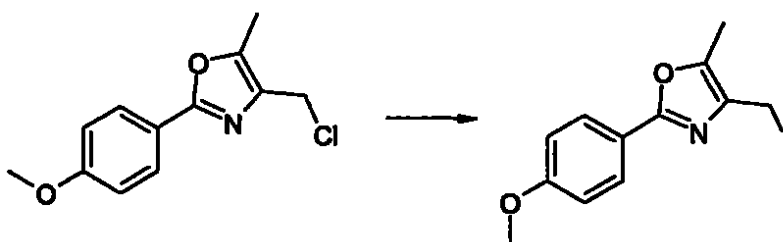


82 g of 2-(4-Methoxy-phenyl)-4,5-dimethyl-oxazole 3-oxide are dissolved in 400 ml of chloroform, 37.4 ml of phosphorus oxychloride are added and the mixture is, under

reflux, heated at the boil for 30 minutes. The reaction mixture is cooled to 0°C, the pH is made slightly alkaline using ammonia and the mixture is extracted three times with in each case 100 ml of ethyl acetate. The combined organic phases are washed with water and dried over MgSO₄, and the solvent then removed under reduced pressure.

- 5 The residue is purified on silica gel using the mobile phase n-heptane:ethyl acetate = 80:1 => 5:1. This gives 46.3 g of 4-chloromethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazole as a yellow solid. C₁₂H₁₂ClNO₂ (237.69), MS(ESI) = 238 (M+H⁺), R_f(n-heptane:ethyl acetate) = 7:3) = 0.45.

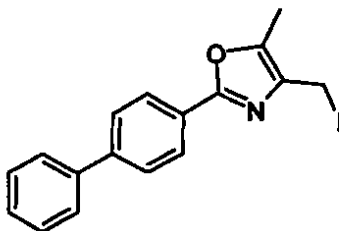
10 4-Iodomethyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyloxazole



Together with 37.7 g of sodium iodide, 19.9 g of 4-chloromethyl-2-(4-methoxy-phen yl)-5-methyl-oxazole are, in 300 ml of acetone, heated at the boil under reflux for 2 hours. After cooling of the reaction mixture, the solvent was removed under reduced pressure and the residue dissolved in 300 ml of methyl tert-butyl ether, the mixture is washed three times with saturated Na₂S₂O₃ solution and dried over MgSO₄, and the solvent is then removed under reduced pressure. This gives 49.8 g of 4-iodomethyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyloxazole as a light-brown solid.

C₁₂H₁₂INO₂ (329.14), MS(ESI):330 (M+H⁺).

20 4-Iodomethyl-5-methyl-2-p-biphenyloxazole



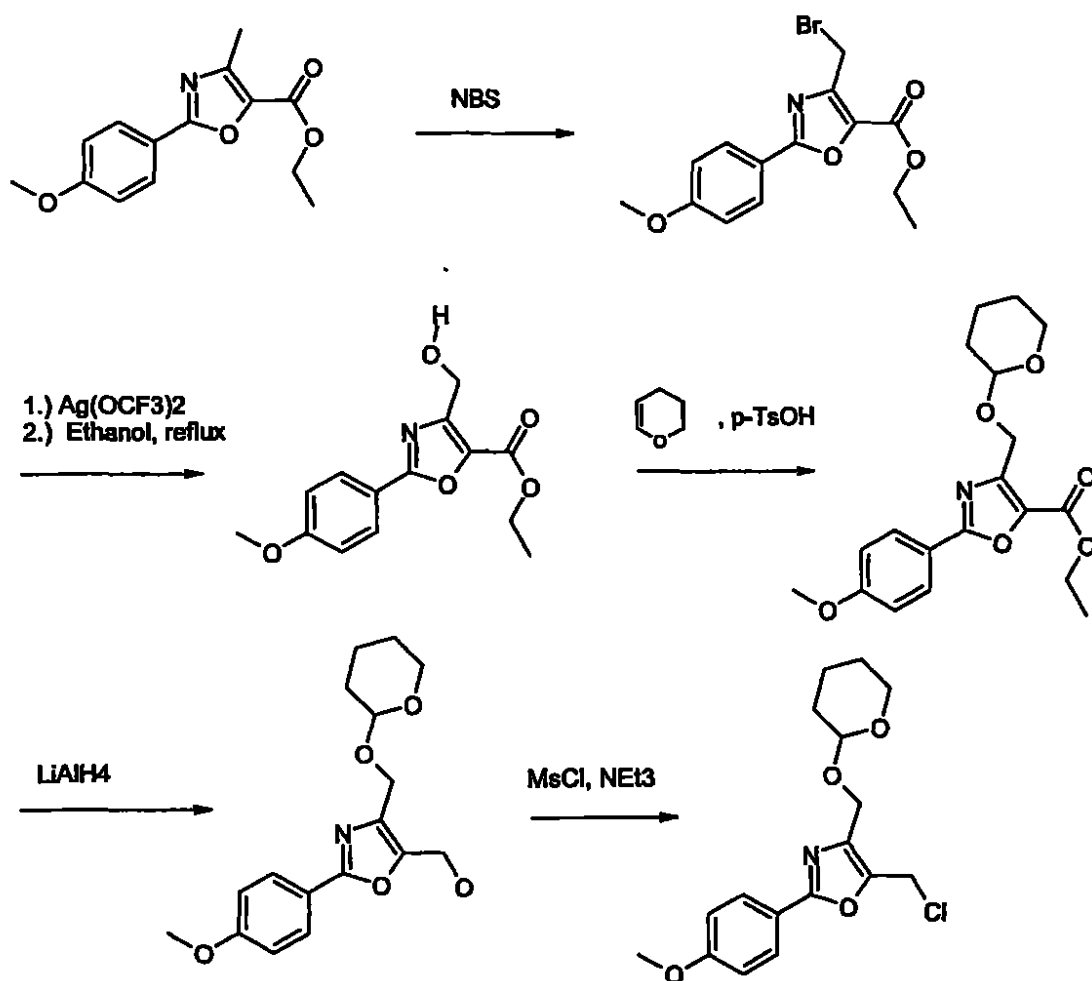
Analogously to the building block synthesis of 4-iodomethyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyloxazole, diacetylmonoxime and p-biphenylcarbaldehyde gave 4-iodomethyl-5-methyl-2-p-biphenyloxazole.

C₁₂H₁₂INO (375.21), MS(ESI): 376 (M+H⁺).

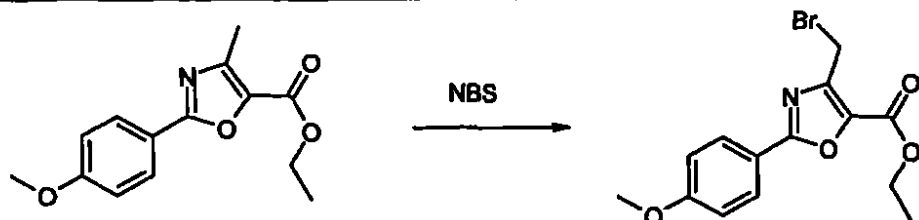
5

Building block synthesis according to process J:

[2-(4-Methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-5-yl]-methanol and 5-chloromethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazole



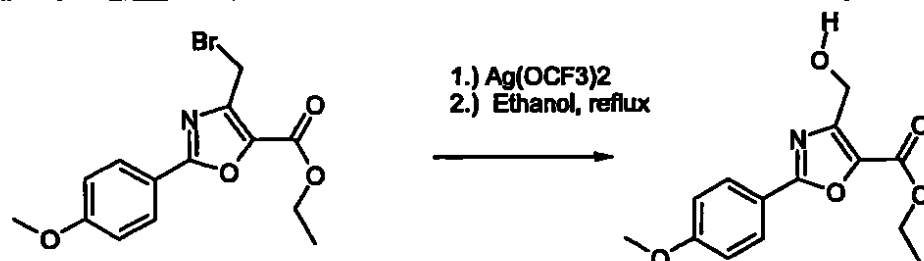
4-Bromomethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester



To a boiling solution of 23.5 g 2-(4-methoxy-phenyl)-4-methyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester in 250 ml tetrachloro-methane were added portionwise a mixture of 5.92 g 2,2'-azobis(2-methylpropionitrile) and 19.3 g N-bromosuccinimide. The reaction mixture was refluxed for seven hours. The cooled reaction mixture was filtered over a celite pad and the solvent removed in vacuo to obtain 30.7 g of crude 4-bromomethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester. The material was used without further purification in the next step.

C₁₄H₁₄BrNO₄ (340.18), MS(ESI): 340.0 and 342.0 (M+H⁺), R_f(ethyl acetate:n-heptane = 7:3) = 0.43).

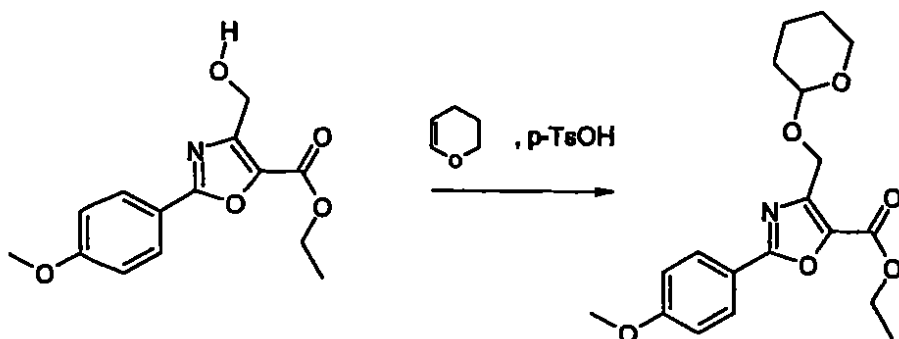
4-Hydroxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester



30.7 g of crude 4-Bromomethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester were dissolved in 170 ml dry dimethylformamide. 29.95 g Silver trifluoroacetate were added and the mixture was stirred at room temperature overnight. 100 ml brine were added and the mixture was stirred for one hour. The reaction mixture was filtered through a pad of celite, the solvent removed in vacuo and the resulting residue dissolved in 200 ml ethanol. The mixture was heated to reflux for three hours. Then the solvent was removed in vacuo and the residue dissolved in water and extracted five times with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO₄, the solvent removed in vacuo and the residue purified by flash chromatography on silica gel (eluting with n-heptane:ethyl acetate = 5:1 => ethylacetate) to obtain 17.8 g 4-Hydroxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester as a solid. C₁₄H₁₅NO₅ (277.28), MS(ESI): 278.1 (M+H⁺), R_f(ethyl acetate:n-heptane = 1:2) = 0.11).

2-(4-Methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxy-methyl)-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester

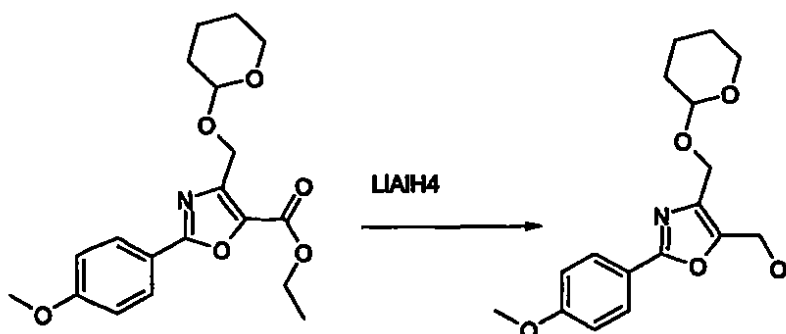
73



10.0 g 4-Hydroxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester were dissolved in 85 ml dichloromethane. 4.0 ml 3,4-dihydro-2H-pyran and 1.85 mg pyridinium p-toluenesulfonate were added and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by flash chromatography on silica gel (eluting with n-heptane:ethyl acetate = 4:1 => 1:1) to obtain 12.3 g 2-(4-Methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester as an oil.

C₁₉H₂₃NO₆ (361.40), MS(ESI): 362.2 (M+H⁺), 278.2 (M-THP+H⁺), R_f(ethyl acetate:n-heptane = 1:1) = 0.56).

[2-(4-Methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-5-yl]-methanol



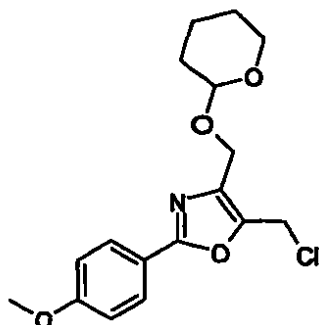
To a cooled suspension of 2.73 g lithium aluminium hydride in 180 ml tetrahydrofuran a solution of 12.3 g 2-(4-methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester in 120 ml tetrahydrofuran were added at 0°C. The ice bath was removed and the reaction mixture stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture was cooled in an ice bath again and 100 ml ethyl acetate were added followed by the addition of 300 ml methyl-tert.-butyl ether. Then a solution of 10.92 g sodium hydroxide in 12.3 ml water was added. Solid precipitates was filtered off through a plug of celite. The filtrate was dried over MgSO₄ and then the solvent

was removed in vacuo to obtain 11.8 g [2-(4-methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-5-yl]-methanol as a solid.

C₁₇H₂₁NO₅ (319.36), MS(ESI): 320.2 (M+H⁺), R_f(ethyl acetate:n-heptane = 1:1) = 0.18).

5

5-Chloromethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazole



2.0 g [2-(4-Methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-5-yl]-methanol were dissolved in 30 ml dichloromethane and cooled in an ice bath. 0.88 ml

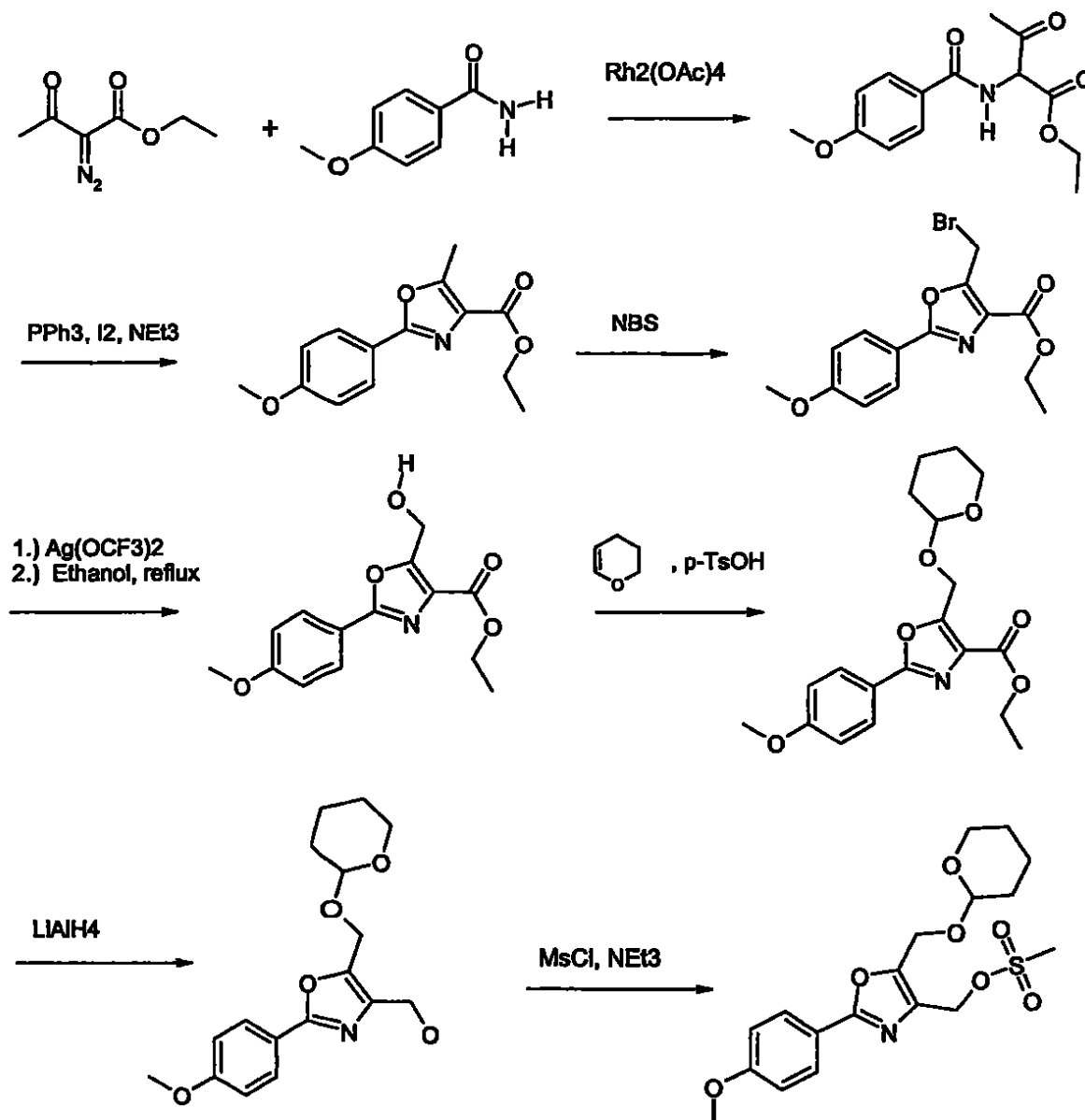
- 10 triethylamine were added, followed by the addition of 0.49 ml methanesulfonylchloride. The ice bath was removed and the resulting mixture stirred at room temperature over night. The reaction mixture was then washed with water and brine, dried over MgSO₄ and the solvent removed in vacuo to obtain 2.5 g of 5-chloromethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazole as an oil which was used without
- 15 further purification.

C₁₇H₂₀ClNO₄ (337.81), MS(ESI): 338.2 (M+H⁺), R_f(ethyl acetate:n-heptane = 1:1) = 0.42).

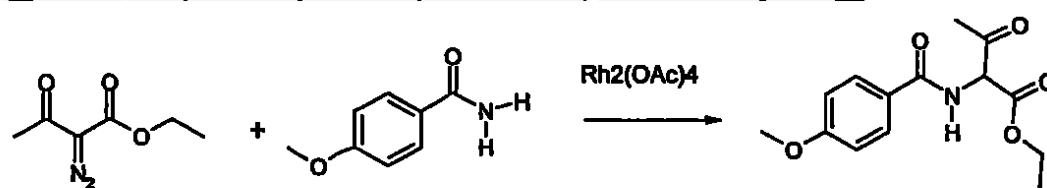
- 20 **Building block synthesis according to process K:**

[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-4-yl]-methanol and methanesulfonic acid 2-(4-methoxy-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-4-ylmethyl ester

75



2-(4-Methoxy-benzoylamino)-3-oxo-butyric acid ethyl ester



5

A solution of 12.1 g ethyl-2-diazo-3-oxobutanoate² in 100 ml 1,2-dichloroethane was added dropwise over 5 hours to a boiling solution of 9.0 g 4-methoxybenzamide and 1.05 g rhodium(II) acetate dimer in 200 ml dry 1,2-dichloroethane. The mixture was

² J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 591-600.

refluxed for thirty minutes, allowed to cool, evaporated in vacuo and purified by flash chromatography on silica gel to obtain 11.3 g 2-(4-Methoxy-benzoylamino)-3-oxo-butyrac acid ethyl ester.

C₁₄H₁₇NO₅ (279.30), MS(ESI): 280.2 (M+H⁺), R_f(ethyl acetate:n-heptane = 1:1) = 0.32).

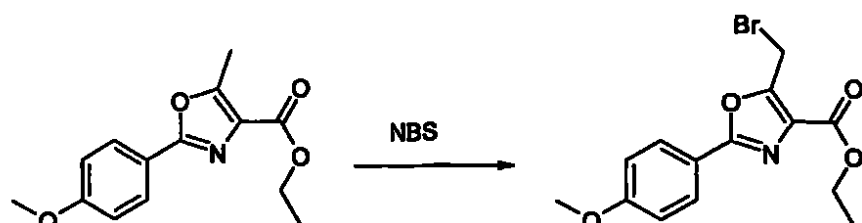
2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazole-4-carboxylic acid ethyl ester



23.2 ml Triethylamine and a solution of 11.3 g 2-(4-methoxy-benzoylamino)-3-oxo-butyrac acid ethyl ester in 200 ml dichloromethane were added sequentially to a stirred solution of 20.5 g iodine and 21.2 g triphenylphosphin in 500 ml dry dichloromethane. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated in vacuo and the resulting residue purified by flash chromatography on silica gel to obtain 6.0 g 2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazole-4-carboxylic acid ethyl ester as pale yellow solid.

C₁₄H₁₅NO₄ (261.28), MS(ESI): 262.2 (M+H⁺), R_f(ethyl acetate:n-heptane = 2:1) = 0.31).

5-Bromomethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazole-4-carboxylic acid ethyl ester



To a boiling solution of 6.0 g 2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazole-4-carboxylic acid ethyl ester in 100 ml tetrachloro-methane were added portionwise a mixture of 1.51 g 2,2'-azobis(2-methylpropionitrile) and 4.9 g N-bromosuccinimide. The reaction mixture was refluxed for three hours. The cooled reaction mixture was filtered over a celite pad and the solvent removed in vacuo to obtain 10.6 g of crude 5-bromomethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazole-4-carboxylic acid ethyl ester, which contains to some extent

the dibrominated byproduct. The material was used without further purification in the next step.

C₁₄H₁₄BrNO₄ (340.18), MS(ESI): 340.0 and 342.0 (M+H⁺), R_f(ethyl acetate:n-heptane = 2:1) = 0.27).

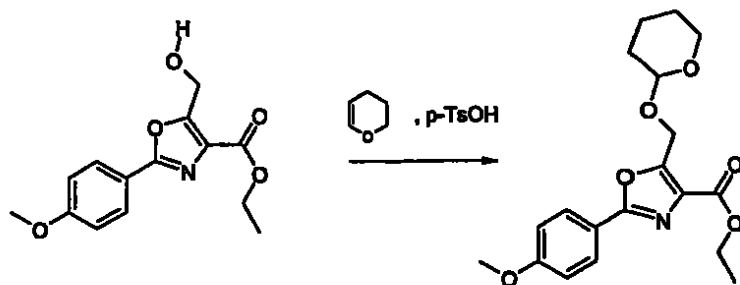
5

5-Hydroxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazole-4-carboxylic acid ethyl ester



8.0 g 5-Bromomethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazole-4-carboxylic acid ethyl ester were dissolved in 50 ml dry dimethylformamide. 7.8 g Silver trifluoroacetate were added and the mixture was stirred at room temperature for two hours. 30 ml brine were added and the mixture was stirred for two hours. The reaction mixture was filtered through a pad of celite, the solvent removed in vacuo and the resulting residue dissolved in 200 ml ethanol. The mixture was heated to reflux for three hours. Then the solvent was removed in vacuo and the residue dissolved in water and extracted five times with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO₄, the solvent removed in vacuo and the residue purified by flash chromatography on silica gel (eluting with n-heptane:ethyl acetate = 2:3 => ethylacetate) to obtain 4.8 g 5-hydroxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazole-4-carboxylic acid ethyl ester as a solid. C₁₄H₁₅NO₅ (277.28), MS(ESI): 278.1 (M+H⁺), R_f(ethyl acetate:n-heptane = 1:2) = 0.09).

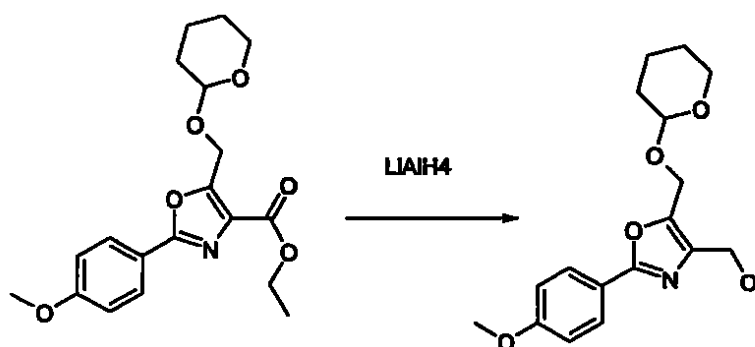
2-(4-Methoxy-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazole-4-carboxylic acid ethyl ester



4.8 g 5-Hydroxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazole-4-carboxylic acid ethyl ester were dissolved in 75 ml dichloromethane. 1.9 ml 3,4-dihydro-2H-pyran and 870 mg pyridinium p-toluenesulfonate were added and the reaction mixture stirred at room temperature over night. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by flash chromatography on silica gel (eluting with n-heptane:ethyl acetate = 3:1 => 1:1) to obtain 5.3 g 2-(4-methoxy-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazole-4-carboxylic acid ethyl ester.

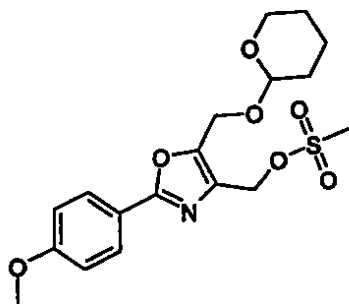
C₁₉H₂₃NO₆ (361.40), MS(ESI): 362.2 (M+H⁺), 278.1 (M-THP+H⁺).

10 [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-4-yl]-methanol



5.3 g 2-(4-Methoxy-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazole-4-carboxylic acid ethyl ester were dissolved in 100 ml tetrahydrofuran and cooled in an ice bath. 21.8 ml of a one molar solution of lithium aluminium hydride in tetrahydrofuran were added. The cooling bath was removed and the reaction mixture stirred at room temperature for thirty minutes. The reaction mixture was cooled in an ice bath again and sequentially added 6 ml water, 12 ml 15% NaOH and 18 ml water. After being stirred for one hour at room temperature the reaction mixture was filtered over a pad of celite and washed with ethyl acetate. The filtrate was dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo and the residue purified by flash chromatography on silica gel (eluting with n-heptane:ethyl acetate = 6:4 => 9:1 => ethyl acetate) to obtain 3.0 g [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-4-yl]-methanol. C₁₇H₂₁NO₅ (319.36), MS(ESI): 320.2 (M+H⁺).

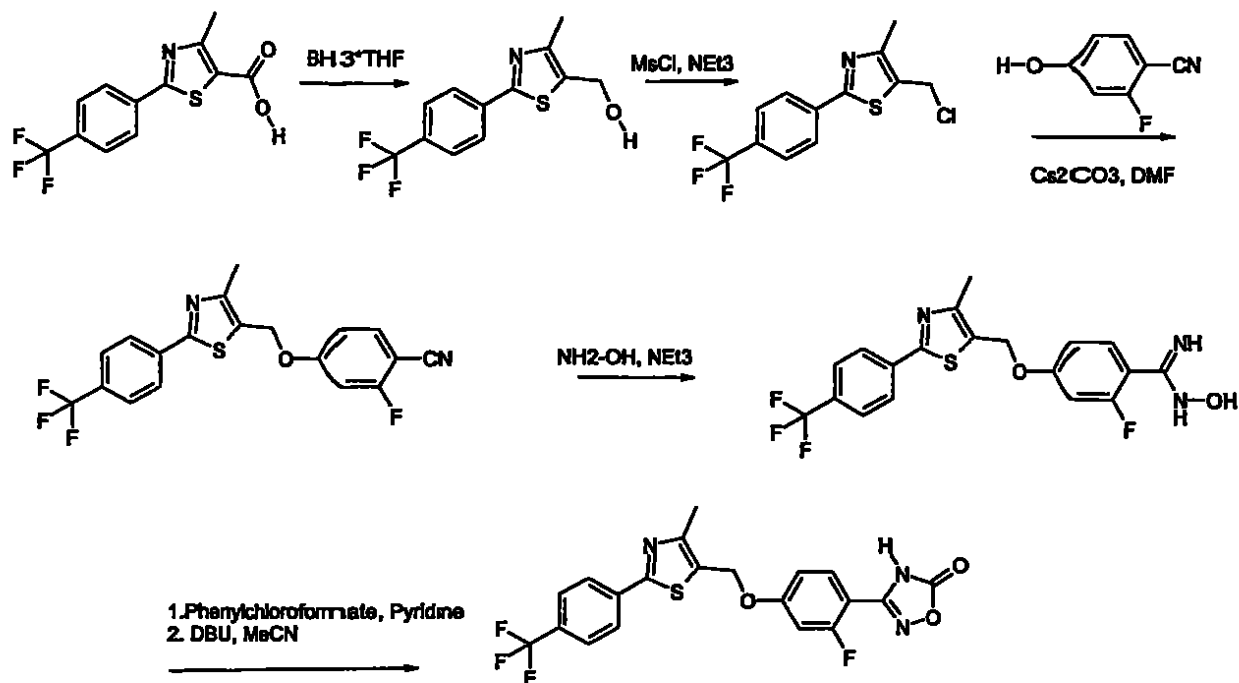
Methanesulfonic acid 2-(4-methoxy-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-4-ylmethyl ester



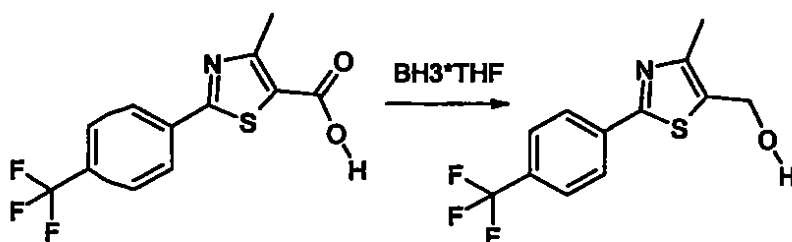
0,44 g [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-4-yl]-
 methanol were dissolved in 30 ml dichloromethane and cooled in an ice bath. 0,29 ml
 5 triethylamine were added, followed by the addition of 0.13 ml methanesulfonylchloride.
 The reaction mixture was stirred at 0°C for one hour then the ice bath was removed
 and the resulting mixture stirred at room temperature for an additional hour. The
 reaction mixture was then washed with water and brine, dried over MgSO₄ and the
 solvent removed in vacuo to obtain 0,55 mg of methanesulfonic acid 2-(4-methoxy-
 10 phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-4-ylmethyl ester as an oil which
 was used without further purification.

C₁₈H₂₃NO₇S (397.45), MS(ESI): 398.2 (M+H⁺).

Example 1

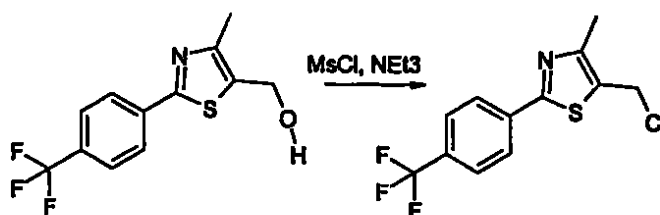
3-[2-Fluoro-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one

Example 1

5 [4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-yl]-methanol

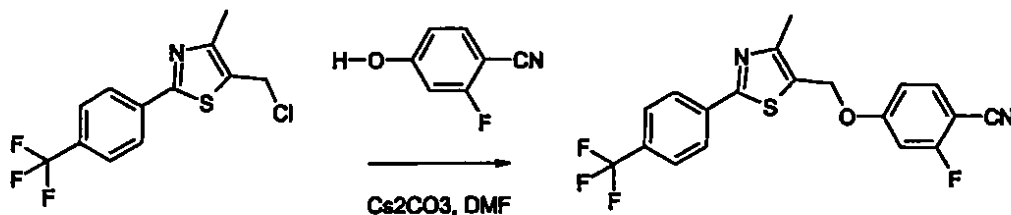
10.0 g of 4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carboxylic acid were dissolved in 50 ml tetrahydrofuran under an atmosphere of argon. 69.7 ml of boran-tetrahydrofuran complex (1 molar solution in tetrahydrofuran) was added and the mixture refluxed for three hours. Water was added to the cooled reaction mixture and the solvent removed in vacuo. The residue was extracted five times with 50 ml portions of ethyl acetate. The combined extracts were dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo to obtain 9.3 g of [4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-yl]-methanol as a yellow solid.

15 C₁₂H₁₀F₃NOS (273.28), MS(ESI): 274.2 (M+H⁺), R_f = 0.21 (n-heptane: ethyl acetate = 2:1).

5-Chloromethyl-4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole

3.0 g of [4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-yl]-methanol were dissolved in 50 ml dichloromethane, 3.0 ml of triethylamine were added followed by the addition of 1.36 ml of methanesulfonylchloride. The reaction mixture was stirred at room temperature for two hours. 100 ml dichloromethane were added and the mixture washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution, water and brine. The organic layer was dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo to obtain 3.3 g of crude 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole as a brown oil.

C₁₂H₉ClF₃NS (291.72), MS(ESI): 292.2 (M+H⁺).

2-Fluoro-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-benzonitrile

560 mg of 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole were dissolved in 10 ml dimethylformamide. 1.2 g of cesium carbonate and 395 mg 2-Fluoro-4-hydroxybenzonitrile was added and the mixture was stirred at room temperature for three hours. Then 50 ml of methyl-tert-butylether was added, the mixture washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo. The resulting crude material was purified by reversed phase HPLC to obtain 153 mg of 2-Fluoro-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-benzonitrile as amorphous lyophilisate.

C₁₉H₁₂F₄N₂OS (392.38), MS(ESI): 393.1 (M+H⁺).

2-Fluoro-N-hydroxy-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-benzamidine

B2

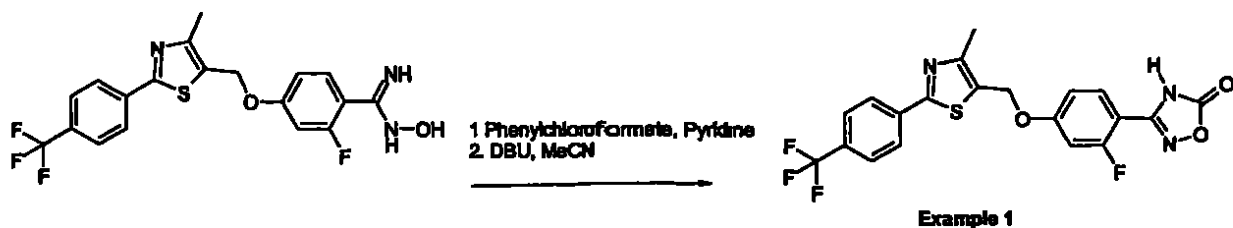


153 mg of 2-Fluoro-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-benzonitrile were dissolved in a mixture of 1 ml tetrahydrofuran and 2 ml methanol.

- 5 265 mg hydroxylamine hydrochloride was added followed by the addition of 0.5 ml triethylamine. The reaction mixture was stirred at 60°C for twenty hours. The solvents were removed in vacuo and the resulting residue poured into water and extracted five times with ethylacetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated in vacuo to obtain 138 mg of 2-Fluoro-N-hydroxy-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-benzamidinium as crude material.

C₁₉H₁₅F₄N₃O₂S (425.41), MS(ESI): 426.1 (M+H⁺).

- 15 3-[2-Fluoro-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one



- 20 138 mg of 2-Fluoro-N-hydroxy-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-benzamidinium were dissolved in 2 ml dichloromethane. 35 µl pyridine and 53 µl phenylchloroformate were added and the mixture stirred at room temperature for thirty minutes. The mixture was diluted by the addition of 20 ml ethyl acetate, washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated in vacuo. The resulting residue was dissolved in 2 ml acetonitrile and 105 µl 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene was added. The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. The mixture was evaporated in vacuo and the resulting crude material was purified by

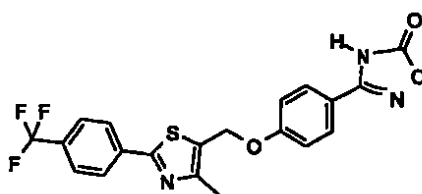
reversed phase HPLC to obtain 70 mg 3-{2-Fluoro-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one as an amorphous lyophilisate.

C₂₀H₁₃F₄N₃O₃S (451.40), MS(ESI): 452.1 (M+H⁺).

5

Example 2

3-{4-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one



10

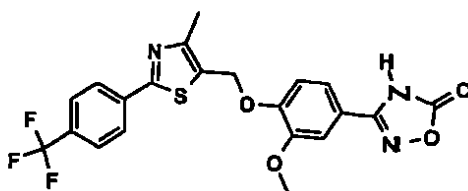
According to the method described in Example 1 3-{4-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one was obtained from 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole and commercially available 4-Hydroxy-benzonitrile .

15

C₂₀H₁₄F₃N₃O₃S (433.41), MS (ESI): 434.3 (M+H⁺).

Example 3

3-{3-Methoxy-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one



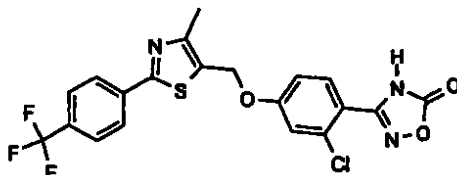
25

According to the method described in Example 1 3-{3-Methoxy-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one was obtained from 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole and commercially available 4-Hydroxy-3-methoxy-benzonitrile.

C₂₁H₁₆F₃N₃O₄S (463.44), MS(ESI): 464.2 (M+H⁺).

Example 4

5 3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one



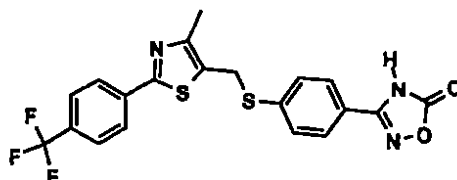
10 According to the method described in Example 1 3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one was obtained from 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

C₂₀H₁₃ClF₃N₃O₃S (467.86), MS(ESI): 468.2 (M+H⁺).

15

Example 5

3-{4-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethyl sulfanyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one

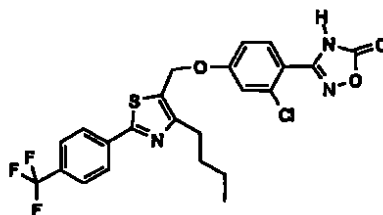


20

According to the method described in Example 1 3-{4-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethylsulfanyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one was obtained from 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole and commercially available 4-Mercapto-benzonitrile.

25 C₂₀H₁₄F₃N₃O₂S₂ (449.48), MS(ESI): 450.2 (M+H⁺).

Example 6

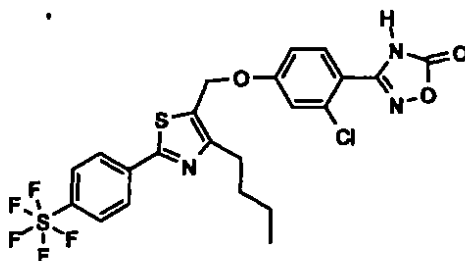
3-[4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-2-chloro-phen-yl]-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one

5

According to the method described in Example 1 3-[4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one was obtained from 4-Butyl-5-chloromethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

10 C₂₃H₁₉ClF₃N₃O₃S (509.94), MS(ESI): 510.3 (M+H⁺)

Example 7

3-[4-[4-Butyl-2-(4-pentafluorosulfanyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one

15

According to the method described in Example 1 3-[4-[4-Butyl-2-(4-pentafluorosulfanyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one was obtained from 4-Butyl-5-chloromethyl-2-(4-pentafluorosulfanyl-phenyl)-thiazole and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

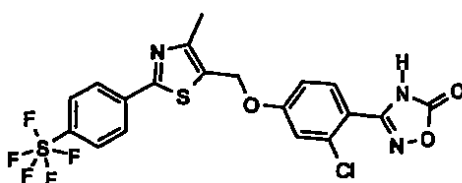
20

C₂₂H₁₉ClF₅N₃O₃S₂ (567.4), MS(ESI): 568.1 (M+H⁺)

25

Example 8

3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(4-pentafluorosulfanyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one



5

According to the method described in Example 1 3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(4-pentafluorosulfanyl -phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-one was obtained from 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(4- pentafluorosulfanyl -phen yl)-thiazole and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

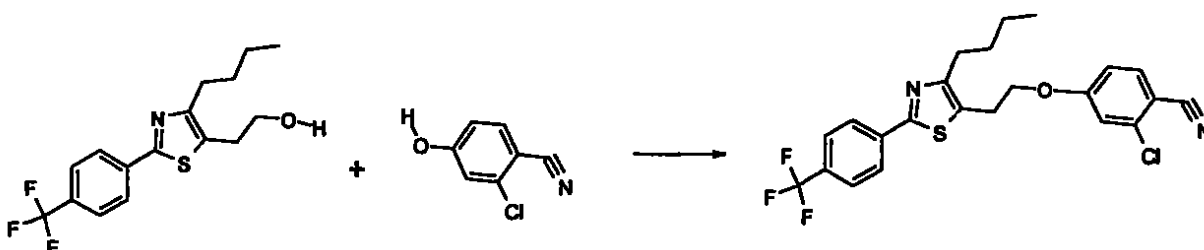
10 C₁₉H₁₃ClF₅N₃O₃S₂ (525.91), MS(ESI): 526.0 (M+H⁺).

Example 9

3-(4-{2-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-chloro-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

15

4-{2-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-chloro- benzonitrile

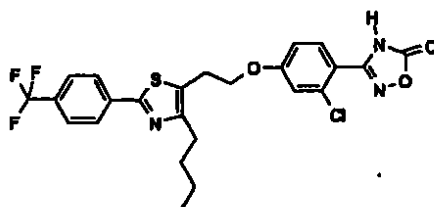


20 To an iced cooled solution of 1.1 g 2-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-th iazol-5-yl]-ethanol dissolved in 50 ml dichloromethane were added 0.56 g commercially available 2-Chloro-4-hydroxybenzonitrile and 0.95 g triphenylphosphine. To this solution was added dropwise 0.57 ml Diethylazodicarboxylate. The cooling bath was removed and reaction mixture stirred at room temperature for six hours. The solvent was removed in

25 vacuo and the residue purified by RP-HPLC to provide 400 mg 4-{2-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-chloro- benzonitrile as lyophilisate.

C₂₃H₂₀ClF₃N₂O₃S (464.94), MS(ESI): 465.2 (M+H⁺).

3-(4-{2-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-chloro-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



5

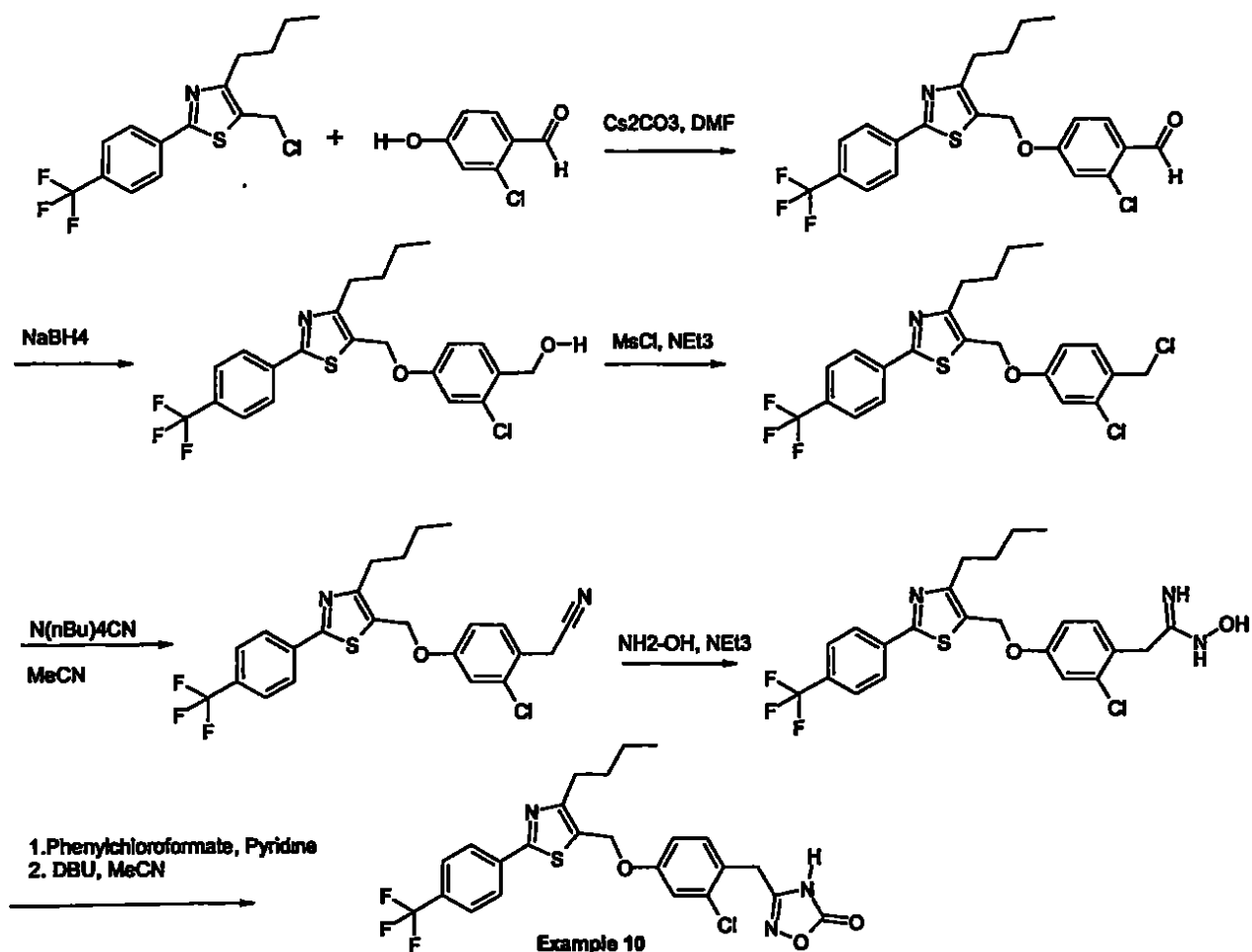
According to the method described in Example 1 3-(4-{2-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-chloro-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 4-{2-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-2-chloro-benzonitrile.

10 C₂₄H₂₁ClF₃N₃O₃S (523.97), MS(ESI): 524.3 (M+H⁺).

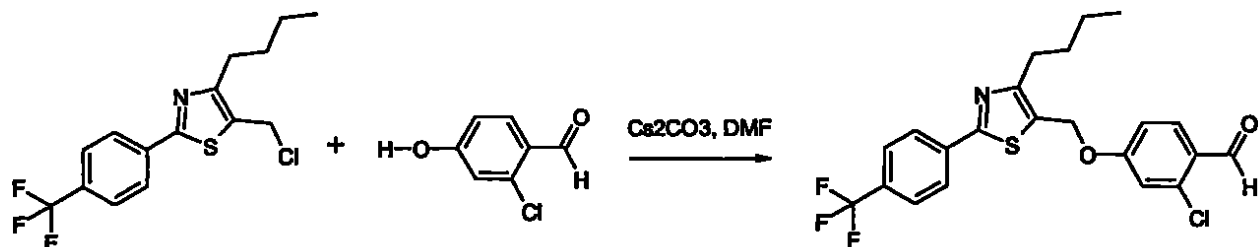
Example 10

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]methoxy}-2-chloro-benzyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

15



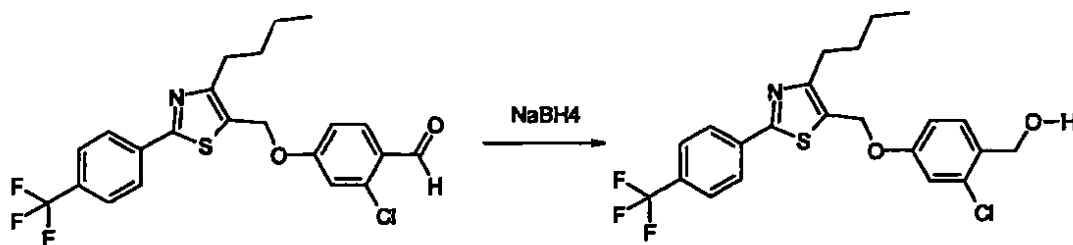
4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro- benzaldehyde



- 5 3.2 g 4-Butyl-5-chloromethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole and 1.5 g 2-Chloro-4-hydroxybenzaldehyde were dissolved in 150 ml dimethylformamide. 4.7g cesiumcarbonate were added and the reaction mixture stirred at room temperature for four hours. The reaction mixture was then diluted by adding 300 ml ethyl acetate and washed three times with 50 ml water, saturated NaHCO₃ solution and brine. The
- 10 organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent removed in vacuo to provide 3.0 g 4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro- benzaldehyde as oil.

C₂₂H₁₉ClF₃NO₂S (453.91), MS(ESI): 454.4 (M+H⁺), R_f(n-heptane: ethyl acetate = 4:1) = 0.63.

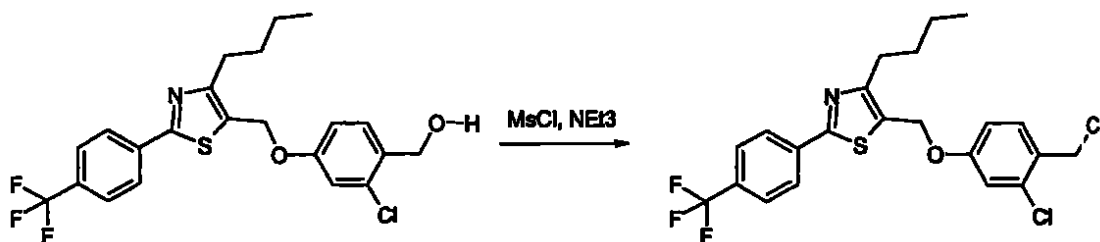
4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl]- methanol



3.0 g 4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-benzaldehyde were dissolved in 100 ml methanol and 300 mg sodium borohydride were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for two hours, then the solvent was removed in vacuo and the residue dissolved in 100 ml ethyl acetate. This solution was washed three times with 30 ml brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo to provide 3.0 g 4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl]- methanol as pale yellow solid.

C₂₂H₂₁ClF₃NO₂S (455.93), MS(ESI): 456.4 (M+H⁺), R_f(n-heptane: ethyl acetate = 1:1) = 0.44.

4-Butyl-5-(3-chloro-4-chloromethyl-phenoxy)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole



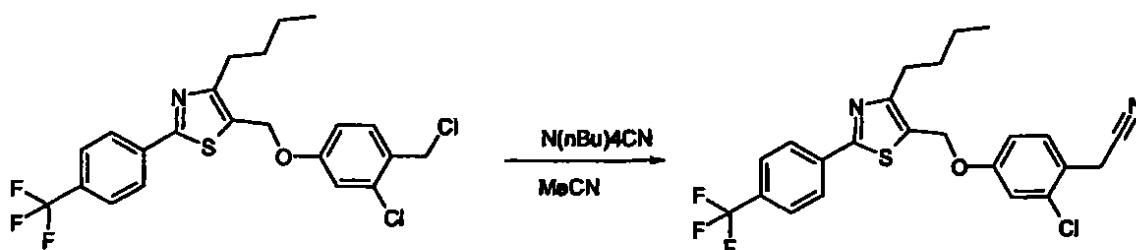
3.0 g 4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl]-methanol and 1.84 ml triethylamine were dissolved in 150 ml dichloromethane. To this ice cooled solution were added 0.82 ml methanesulfonylchloride. The cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature additional three hours. The reaction mixture was washed three times with 50 ml saturated NaHCO₃

solution dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo to provide 3.1 g 4-Butyl-5-(3-chloro-4-chloromethyl-phenoxy)methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole as crude material. This material was used without further purification.

C₂₂H₂₀Cl₂F₃NOS (474.38), MS(ESI): 476.4 (M+H⁺).

5

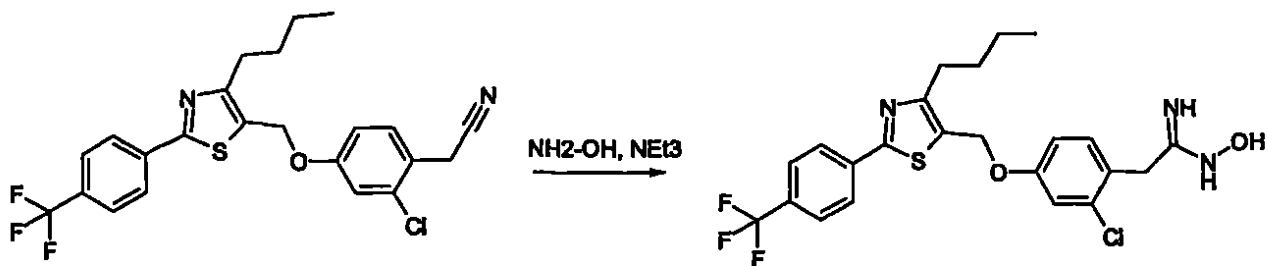
{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-acetonitrile



- 10 3.1 g crude 4-Butyl-5-(3-chloro-4-chloromethyl-phenoxy)methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole was dissolved in 50 ml acetonitrile. 2.0 g tetrabutylammonium cyanide were added and the reaction mixture stirred at room temperature for one hour. Then a mixture of saturated NaHCO₃ solution, ice and ethyl acetate was added. The aqueous phase was separated and extracted three times with portions of 30 ml
- 15 ethylacetate. The combined organic layers were washed with ice cold water and brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography with the eluent n-heptane:ethyl acetate = 4:1 to provide 2.2 g {4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-acetonitrile as oil.
- 20 C₂₃H₂₀ClF₃N₂OS (464.94), MS (ESI): 465.5 (M+H⁺), R_f(n-heptane: ethyl acetate = 4:1) = 0.32.

2-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-N-hydroxy-acetamidine

91



2.2 g {4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-acetonitrile were dissolved in a mixture of 6 ml tetrahydrofuran and 12 ml methanol.

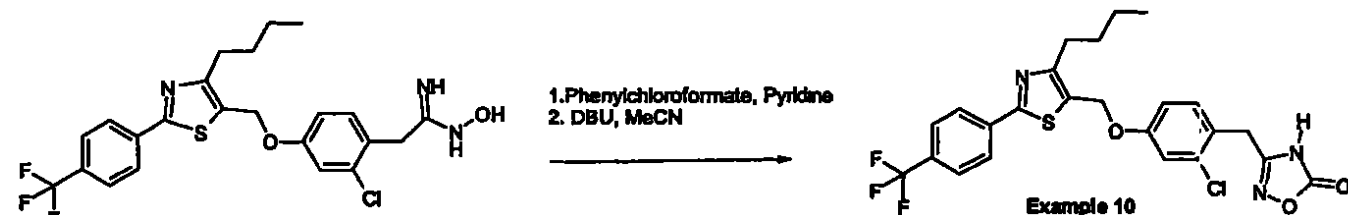
3.3 g hydroxylamine hydrochloride were added followed by the addition of 6.6 ml

5 triethylamine. The reaction mixture was stirred at 60°C for two hours. The solvent's were removed in vacuo and the resulting residue poured into water and extracted five times with portions of 30 ml ethylacetate. The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated in vacuo to provide 2.3 g 2-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-N-hydroxy-

10 acetamidine as crude material.

C₂₃H₂₃ClF₃N₃O₂S (497.97), MS(ESI): 498.5 (M+H⁺).

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-benzyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



15 2.3 g crude 2-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-N-hydroxy-acetamidine were dissolved in 30 ml dichloromethane. 0.46 ml

pyridine and 0.71 ml phenylchloroformate were added and the mixture stirred at room temperature for ten minutes. The mixture was diluted by the addition of 150 ml ethyl

20 acetate, washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated in vacuo. The resulting residue was dissolved in 20 ml acetonitrile and 0.70 ml 1,8-

Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene were added. The mixture was stirred at room

temperature for 10 minutes. The mixture was evaporated in vacuo and the resulting

crude material was purified by reversed phase HPLC to obtain 820 mg 3-{4-[4-Butyl-2-

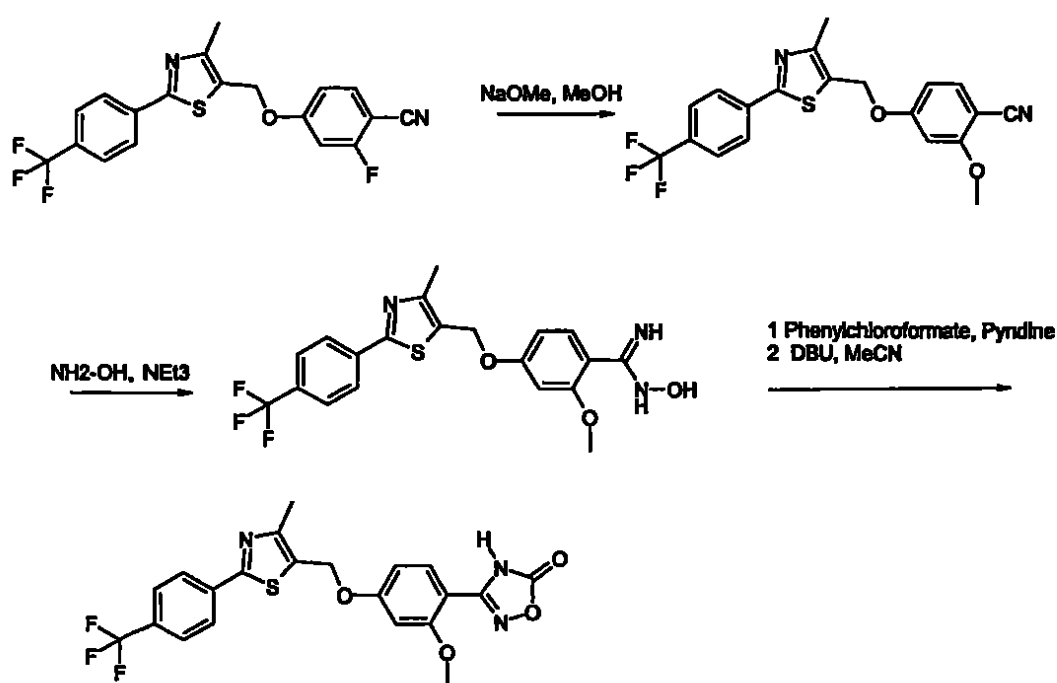
(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-benzyl]-4H- [1,2,4]oxadiazol-5-one as an amorphous lyophilisate.

C₂₄H₂₁ClF₃N₃O₃S (523.97), MS(ESI): 524.3 (M+H⁺).

5

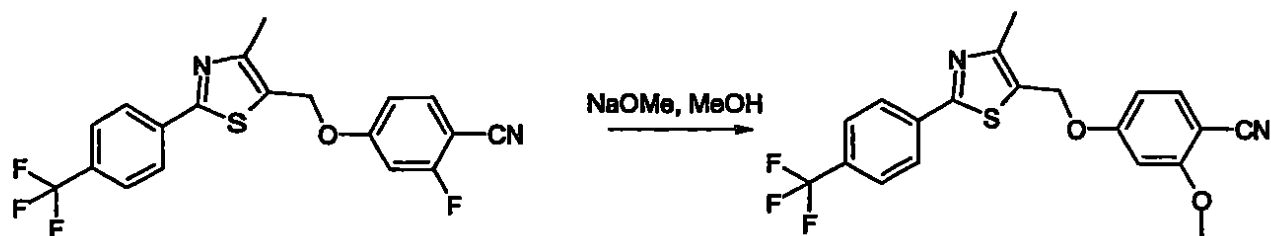
Example 11

3-[2-Methoxy-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



10

2-Methoxy-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]- benzonitrile



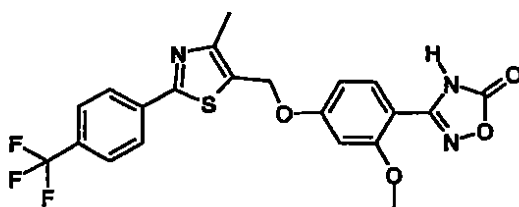
15 280 mg 2-Fluoro-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-ylmethoxy]-benzonitrile (intermediate example 1) were dissolved in 10 ml methanol. 390 mg sodium methoxide were added and the reaction mixture stirred at a temperature of 60°C for two hours. The cooled reaction mixture was diluted by adding 200 ml ethyl

acetate and washed three times with portions of 50 ml water. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent removed in vacuo to provide 140 mg 2-Methoxy-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile as pale yellow solid.

- 5 C₂₀H₁₅F₃N₂O₂S (404.41), MS(ESI): 405.4 (M+H⁺), R_f(n-heptane: ethyl acetate = 2:1) = 0.32.

3-{2-Methoxy-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

10



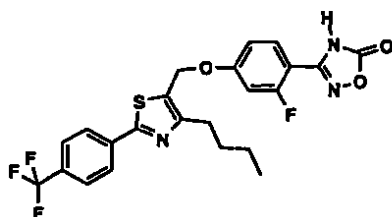
According to the method described in Example 1 3-{2-Methoxy-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Methoxy-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile.

15

C₂₁H₁₆F₃N₃O₄S (463.44), MS(ESI): 464.3 (M+H⁺).

Example 12

20 3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-fluoro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in Example 1, 3-{4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-fluoro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained

25

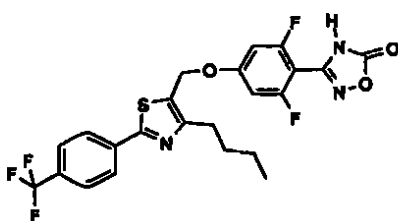
from 4-butyl-5-chloromethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole and commercially available 2-fluoro-4-hydroxy-benzonitrile.

C₂₃H₁₉F₄N₃O₃S (493.11), MS(ESI): 494.3 (M+H⁺)

5

Example 13

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2,6-difluoro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



10

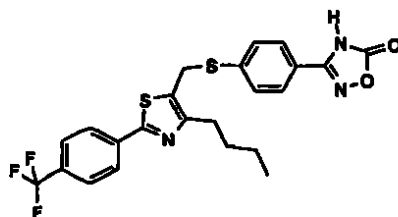
According to the method described in Example 1, 3-{4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2,6-difluoro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 4-butyl-5-chloromethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole and commercially available 2,6-difluoro-4-hydroxy-benzonitrile.

15

C₂₃H₁₈F₅N₃O₃S (511.10), MS(ESI): 512.2 (M+H⁺)

Example 14

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



25

According to the method described in Example 1, 3-{4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained

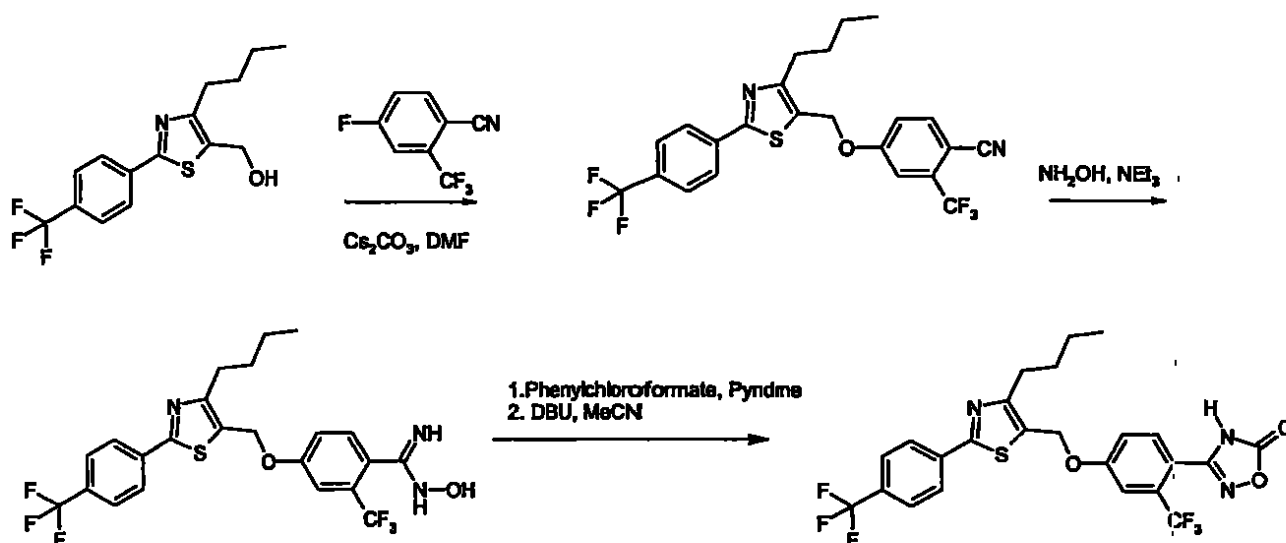
from 4-butyl-5-chloromethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole and commercially available 4-mercapto-benzonitrile.

C₂₃H₂₀F₃N₃O₂S₂ (491.09), MS(ESI): 492.2 (M+H⁺)

5

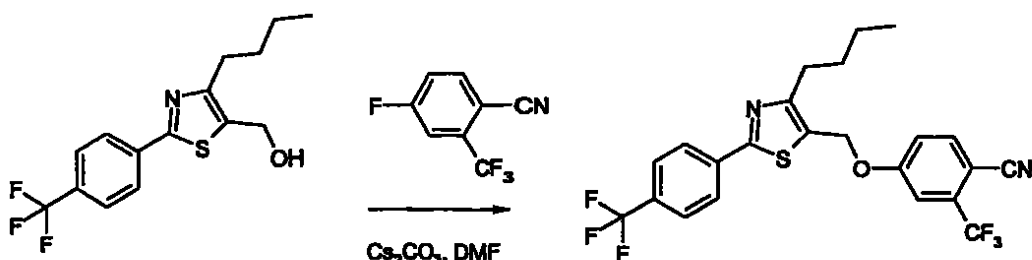
Example 15

3-[4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-trifluoromethyl-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



10

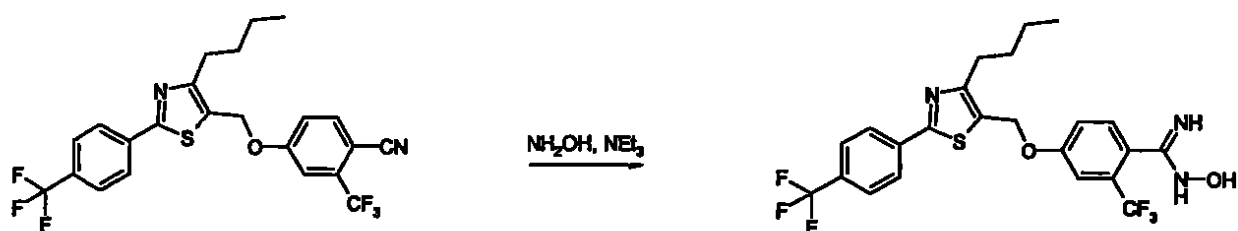
4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile



- 15 To a solution of 100 mg of 4-fluoro-2-trifluoromethyl benzonitrile in 5 ml of anhydrous dimethylformamide was added 200 mg of [4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-methanol and 0.49 g of cesium carbonate. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, poured onto water and extracted with heptane 1/ethyl acetate 3. The organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, and
- 20 concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column

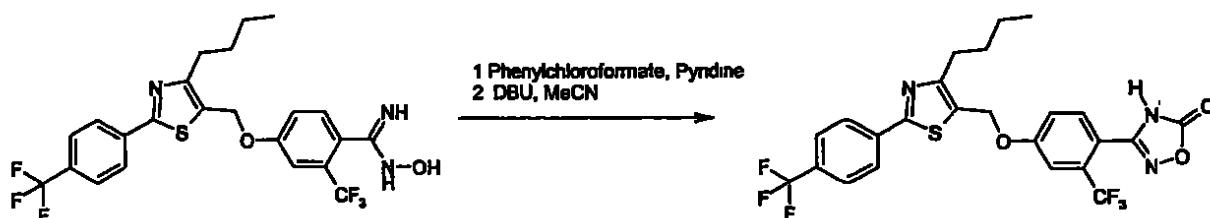
chromatography on silica gel (heptane 4/ ethyl acetate 1) to give 180 mg of 4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile. C₂₃H₁₈F₆N₂O₂S (484.10), MS(ESI): 485 (M+H⁺).

5 4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-N-hydroxy-2-trifluoromethyl-benzamidine



- 10 To a solution of 180 mg of 4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile in 5 mL of tetrahydrofuran and 10 ml of methanol was added 267 mg of hydroxylamine hydrochloride followed by 0.55 mL of triethylamine. The resulting mixture was heated to 60°C overnight. The solvents were removed in vacuo, the resulting residue was poured into water and extracted with ethylacetate.
- 15 The organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (heptane 1/ ethyl acetate 1) to give 90 mg of 4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-N-hydroxy-2-trifluoromethyl-benzamidine and 50 mg of 4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-trifluoromethyl-benzamide.
- 20 C₂₃H₂₁F₆N₃O₂S (517.49), MS(ESI): 518 (M+H⁺).

3-[4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-trifluoromethyl-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

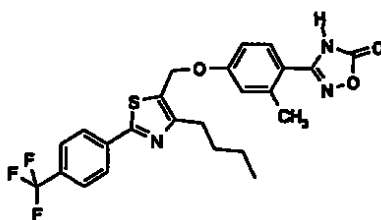


To a solution of 89.3 mg of 4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-*N*-hydroxy-2-trifluoromethyl-benzamidine in 2 ml of anhydrous dichloromethane were added 92 μ l pyridine followed by 21.6 μ l phenylchloroformate dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solvent was removed in vacuo. To a solution of the resulting residue in 2.5 ml of acetonitrile was added 88 μ l of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. The mixture was stirred under microwave heating at 180°C for 10 minutes (or stirred at room temperature overnight). The solvent was removed in vacuo and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (heptane 1/ ethyl acetate 1 then dichloromethane 95/ methanol 5 followed by another column with dichloromethane 90/ acetone 10) to give 65 mg of 3-[4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-trifluoromethyl-phenyl]-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-one.

C₂₄H₁₉F₆N₃O₃S (543.10), MS(ESI): 544.4 (M+H⁺).

Example 16

3-[4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl]-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-one

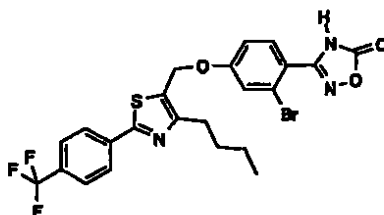


According to the method described in Example 15, 3-[4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl]-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from [4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-yl]-methanol and commercially available 4-fluoro-2-methyl-benzonitrile.

C₂₄H₂₂F₃N₃O₃S (489.13), MS(ESI): 490.4 (M+H⁺)

Example 17

3-{2-Bromo-4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

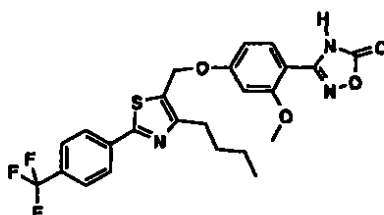


According to the method described in Example 15, 3-{2-bromo-4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from [4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-yl]-methanol and commercially available 2-bromo-4-fluoro-benzonitrile.

C₂₃H₁₉BrF₃N₃O₃S (553.03), MS(ESI): 554.2 (M+H⁺)

Example 18

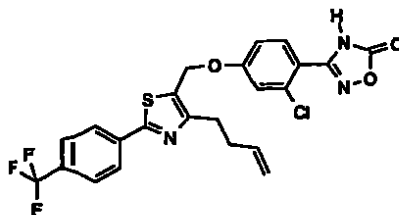
3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methoxy-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in Example 15, 3-{4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methoxy-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from [4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-yl]-methanol and commercially available 4-fluoro-2-methoxy-benzonitrile.

C₂₄H₂₂F₃N₃O₄S (505.12), MS(ESI): 506.3 (M+H⁺)

Example 19

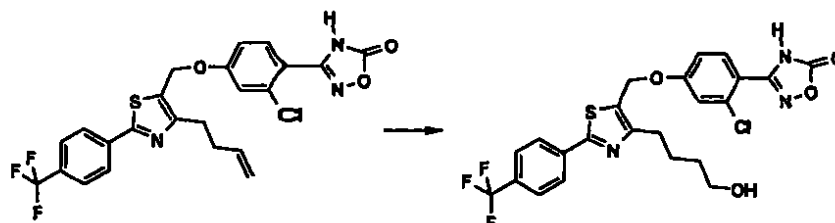
3-{4-[4-But-3-enyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

5

According to the method described in Example 15, 3-{4-[4-but-3-enyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from [4-but-3-enyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-methanol and commercially available 4-fluoro-2-chloro-benzonitrile.

10 C₂₃H₁₇ClF₃N₃O₃S (507.06), MS (ESI): 508 (M+H⁺)

Example 20

3-{2-Chloro-4-[4-(4-hydroxy-butyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

15

To a solution of 50 mg of 3-{4-[4-but-3-enyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one in 2 ml of tetrahydrofuran at 0°C was added 0.3 ml of a 2M solution of borane-methylsulfide complex in tetrahydrofuran. The resulting mixture was stirred allowing it to warm up to room temperature then stirred at room temperature for 30 minutes. After cooling to 0°C, 0.1 ml of a 5M aqueous solution of sodium hydroxide and 0.1 ml of a 30% aqueous solution of hydrogen peroxide were added. The resulting mixture was stirred allowing it to warm up to room temperature over 1 hour. It was then poured into water, extracted with ethyl acetate, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica

20

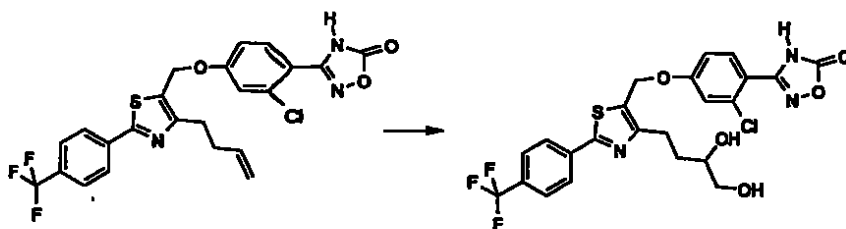
25

gel (gradient of dichloromethane/methanol from 100/0 to 95/5) followed by crystallization from dichloromethane/pentane to give 28 mg of 3-{2-chloro-4-[4-(4-hydroxy-butyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one.

5 C₂₃H₁₉ClF₃N₃O₄S (525.07), MS(ESI): 526.2 (M+H⁺)

Example 21

3-{2-Chloro-4-[4-(3,4-dihydroxy-butyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

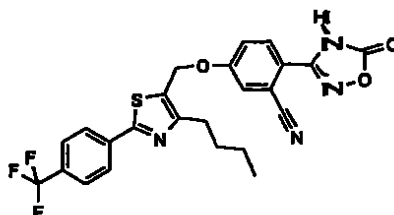


To a mixture of 189 mg of 3-{4-[4-but-3-enyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one in 0.4 ml of tetrahydrofuran, 0.2 ml of water and 0.4 ml of tert-butanol were added 0.05 ml of a 25% solution of osmium tetroxide in tert-butanol and 76 mg of N-methyl morpholine oxide. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. It was then poured into a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate, extracted with dichloromethane, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (gradient of dichloromethane/methanol from 100/0 to 95/5) to give 32 mg of 3-{2-chloro-4-[4-(3,4-dihydroxy-butyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one.

C₂₃H₁₉ClF₃N₃O₅S (541.06), MS(ESI): 542.2 (M+H⁺)

25 Example 22

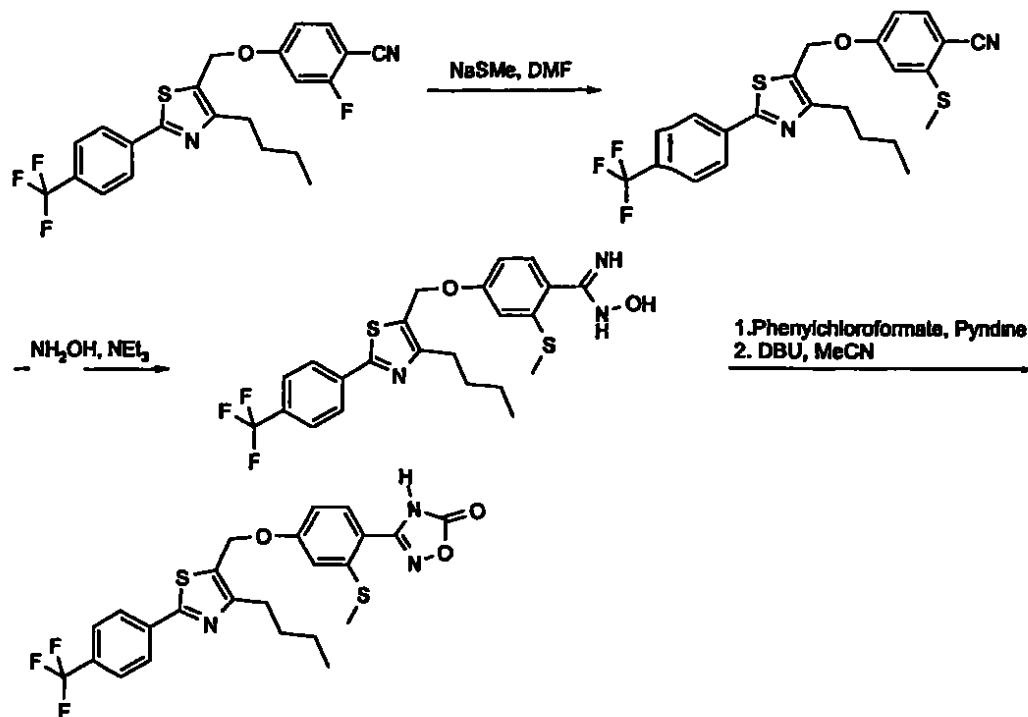
5-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzonitrile



To a solution of 100 mg of 3-{2-bromo-4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one in 4 ml of pyridine was added 29 mg of copper cyanide. The resulting mixture was stirred under microwave heating at 210°C for 10 minutes, then concentrated under reduced pressure. The residue was taken into ethyl acetate, washed with a pH 9 aqueous solution of ammonia, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (dichloromethane 95/ methanol 5) and precipitated from ethyl acetate/diisopropyl ether/pentane to give 9.5 mg of 5-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzonitrile C₂₄H₁₉F₃N₄O₃S (500.11), MS(ESI): 501.3 (M+H⁺)

Example 23

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl methoxy]-2-methylsulfanyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

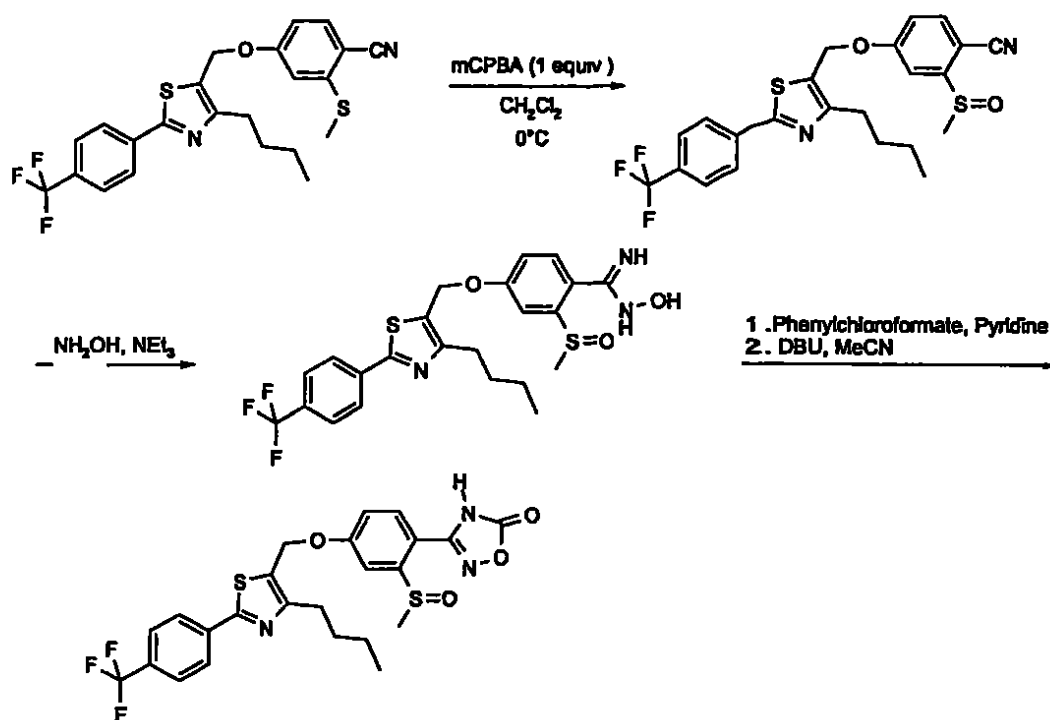


To a solution of 50 mg of 4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-fluoro-benzonitrile (prepared according to the method described in example 1) in 10 ml of dimethylformamide was added 121 mg of sodium thiomethoxide. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, then poured into water, extracted with diisopropyl ether. The combined organic extracts were washed with water, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by crystallization from diisopropyl ether/heptane to give 350 mg of 4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methylsulfinyl-benzonitrile, which was transformed into 3-{4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methylsulfinyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one according to the method described in example 1.

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ (521.10), MS(ESI): 522.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

15 Example 24

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methylsulfinyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

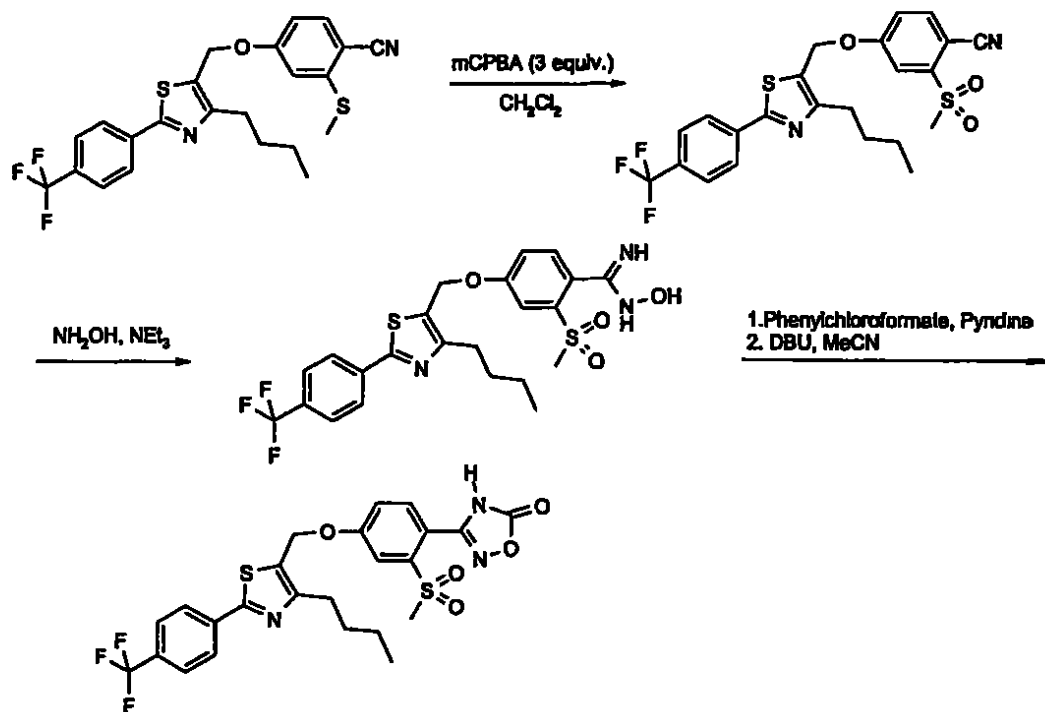


To a solution of 200 mg of 4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methylsulfanyl-benzonitrile (prepared according to the method described in example 23) in 4 ml of dichloromethane at 0°C was added 74 mg of meta-chloroperoxybenzoic acid. The resulting mixture was stirred at 0°C for 2 hours then kept in the freezer overnight. A saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give 203 mg of 4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methylsulfinyl-benzonitrile, which was transformed into 3-{4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methylsulfinyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one according to the method described in example 1.

15 C₂₄H₂₂F₃N₃O₄S₂ (537.10), MS(ESI): 538.3 (M+H⁺)

Example 25

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methanesulfonyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

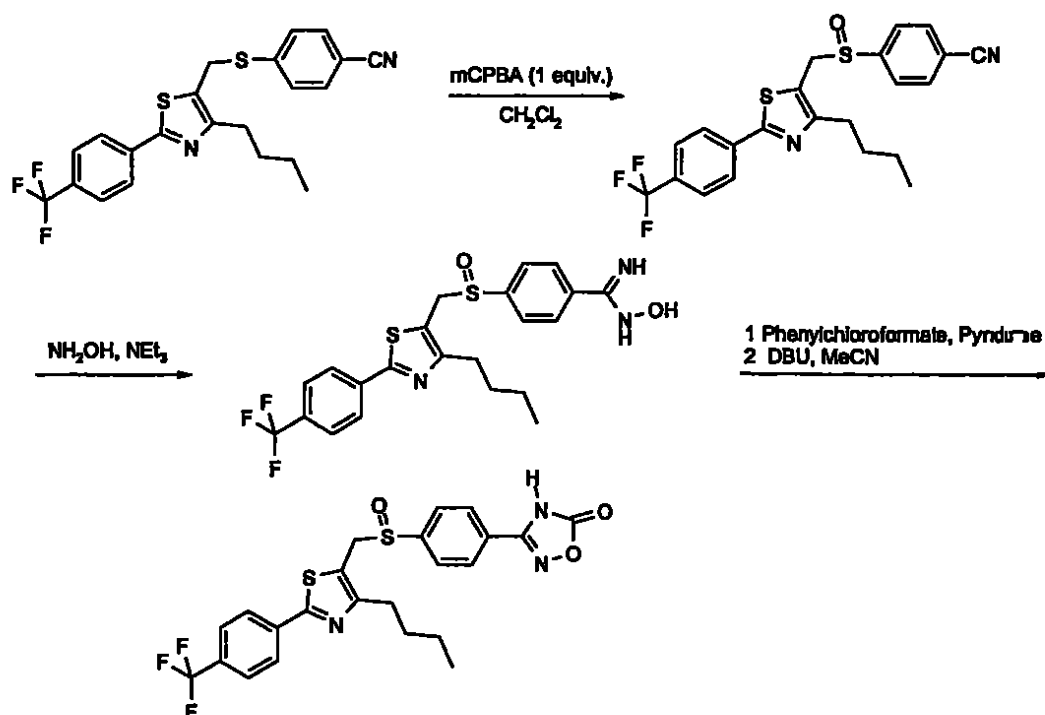


To a solution of 200 mg of 4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methylsulfanyl-benzonitrile (prepared according to the method described in example 23) in 20 ml of dichloromethane at 0°C was added 149 mg of meta-chloroperbenzoic acid. The resulting mixture was stirred at 0°C for 2 hours then 1 hour at room temperature. After adding another 75 mg of meta-chloroperbenzoic, the reaction mixture was stirred for 3 hours at room temperature. A saturated aqueous solution of sodium hydrogenocarbonate was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give 210 mg of 4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methanesulfonyl-benzonitrile, which was transformed into 3-{4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-methanesulfonyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one according to the method described in example 1.

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ (553.09), MS(ESI): 554.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Example 26

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethanesulfinyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

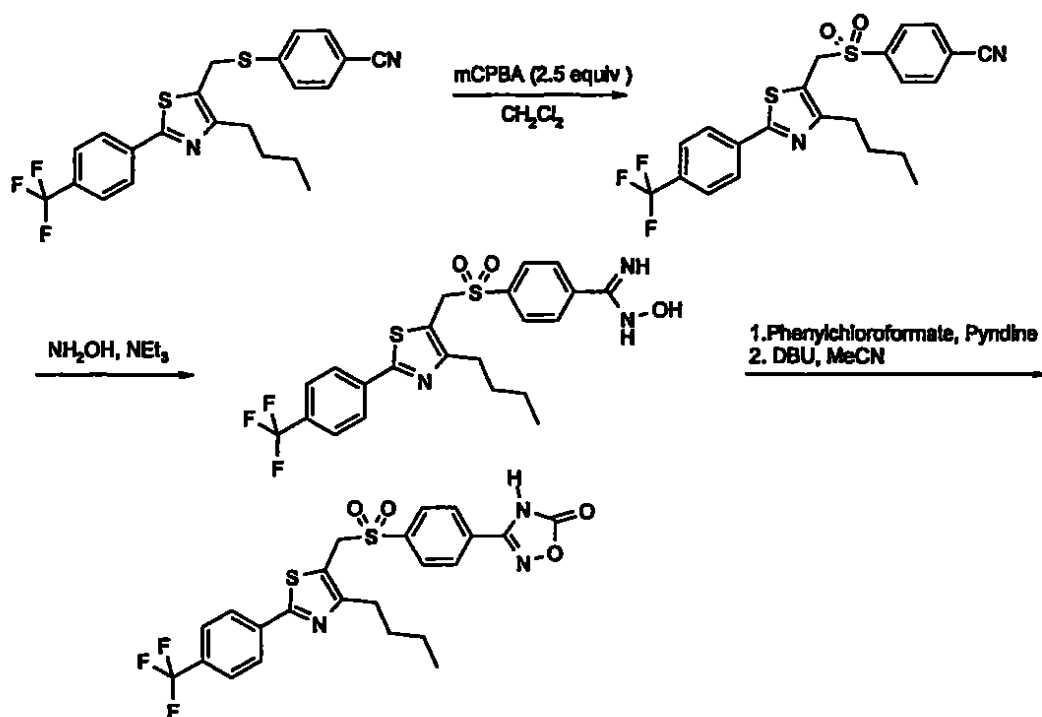


To a solution of 200 mg of 4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-benzonitrile (prepared according to the method described in example 14) in 4 ml of dichloromethane at 0°C was added 80 mg of meta-chloroperoxybenzoic acid. The resulting mixture was stirred at 0°C for 5 hours, at room temperature for 2 hours then kept in the fridge overnight. A saturated aqueous solution of sodium hydrogenocarbonate was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (gradient of 1 to 4% acetone/dichloromethane) to give 185 mg of 4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfonyl]-benzonitrile, which was transformed into 3-{4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethanesulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one according to the method described in example 1.

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ (507.09), MS(ESI): 508 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Example 27

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

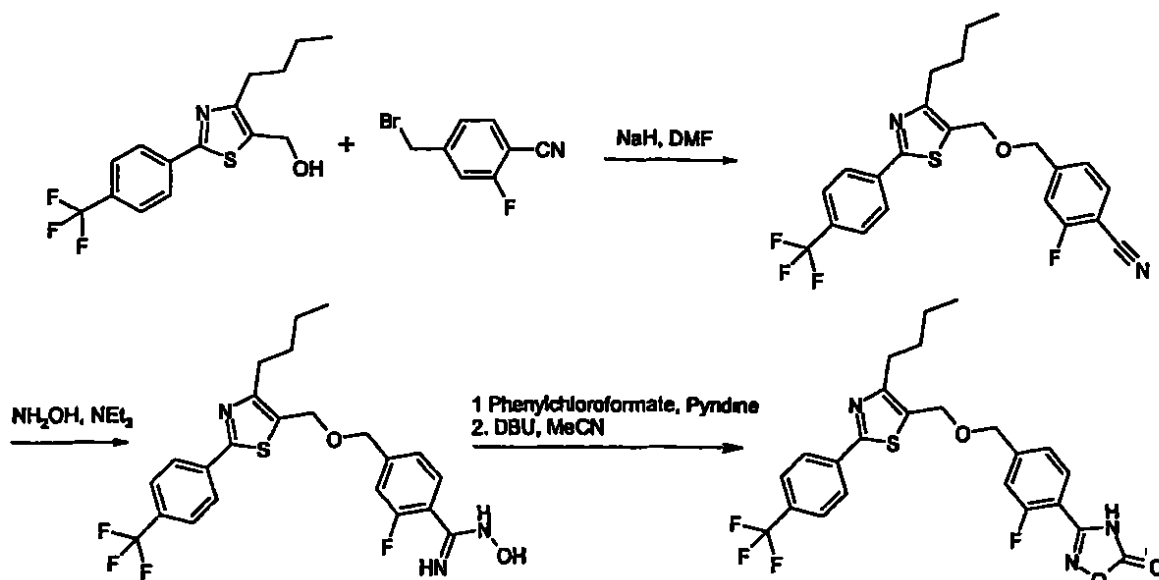


To a solution of 200 mg of 4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-benzonitrile (prepared according to the method described in example 14) in 4 ml of dichloromethane at 0°C was added 200 mg of meta-chloroperoxybenzoic acid. The resulting mixture was stirred at 0°C for 5 hours. A saturated aqueous solution of sodium hydrogenocarbonate was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give 225 mg of 4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfonyl]-benzonitrile, which was transformed into 3-{4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethanesulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one according to the method described in example 1.

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ (523.08), MS(ESI): 522 ($\text{M}-\text{H}^+$)

Example 28

3-{4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxymethyl]-2-fluoro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

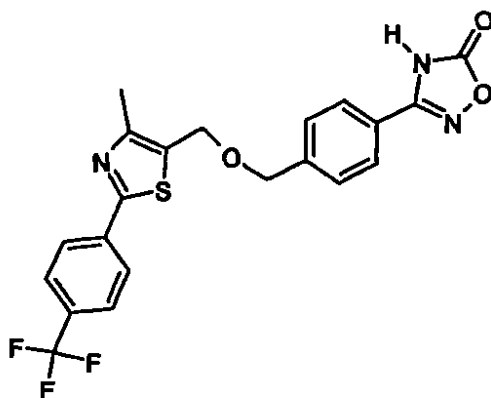


- To a solution of 2.255 g of [4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-yl]-methanol in 25 ml of dimethylformamide was added 0.286 g of a 60% dispersion of sodium hydride in mineral oil. After stirring for 15 minutes, 3g of 4-bromomethyl-2-fluorobenzonitrile was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, then poured into water, extracted with diisopropyl ether. The combined organic extracts were washed with water, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (heptane 95/ ethyl acetate 5) to give 0.6 g of 4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxymethyl]-2-fluoro-benzonitrile, which was transformed into 3-{4-[4-butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxymethyl]-2-fluoro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one according to the method described in example 1.
- 15 C₂₄H₂₁F₄N₃O₃S (507.12), MS(ESI): 508.3 (M+H⁺)

Example 29

3-{4-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxymethyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

108



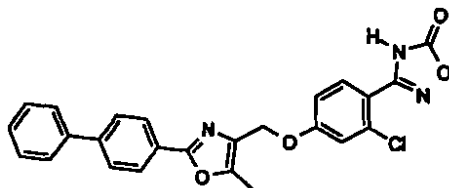
According to the method described in Example 28 4-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxymethyl]-benzonitrile was obtained from [4-Methyl-2-(4-

5 trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-methanol and commercially available 4-bromomethyl-benzonitrile. 4-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxymethyl]-benzonitrile was transformed into 3-{4-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxymethyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one according to the method described in example 1.

10 C₂₁H₁₆F₃N₃O₃S (447.74), MS(ESI): 448(M+H⁺)

Example 30

3-[4-(2-Biphenyl-4-yl-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-2-chloro-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



15

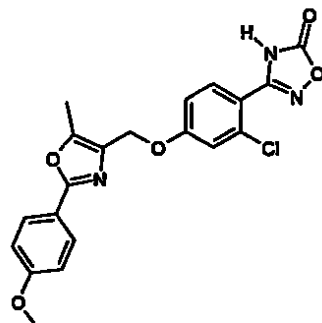
According to the method described in Example 1, 3-[4-(2-Biphenyl-4-yl-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-2-chloro-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 4-iodomethyl-5-methyl-2-p-biphenyloxazole and commercially available 2-chloro-4-

20 hydroxy-benzonitrile.

C₂₅H₁₈ClN₃O₄ (459.89), MS (ESI): 460(M+H⁺).

Example 31

3-[2-Chloro-4-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



5

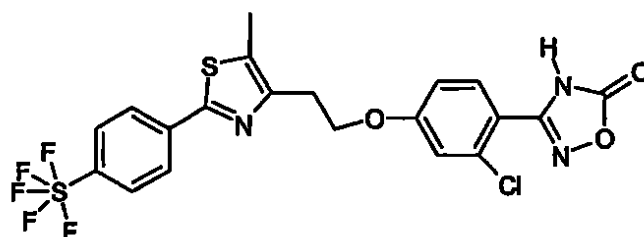
According to the method described in Example 1, 3-[2-Chloro-4-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 4-iodomethyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyloxazole and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

10 C₂₀H₁₆ClN₃O₅ (413.82), MS (ESI): 414 (M+H⁺).

Example 32

3-(2-Chloro-4-[2-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethoxy]-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

15



20 According to the method described in Example 9, 2-Chloro-4-[2-[5-methyl-2-(4-pentafluorsulfanyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethoxy]- benzonitrile was obtained from 2-[5-Methyl-2-(4-pentafluorsulfanyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethanol and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile. 2-Chloro-4-[2-[5-methyl-2-(4-pentafluorsulfanyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethoxy]- benzonitrile was transformed into 3-(2-

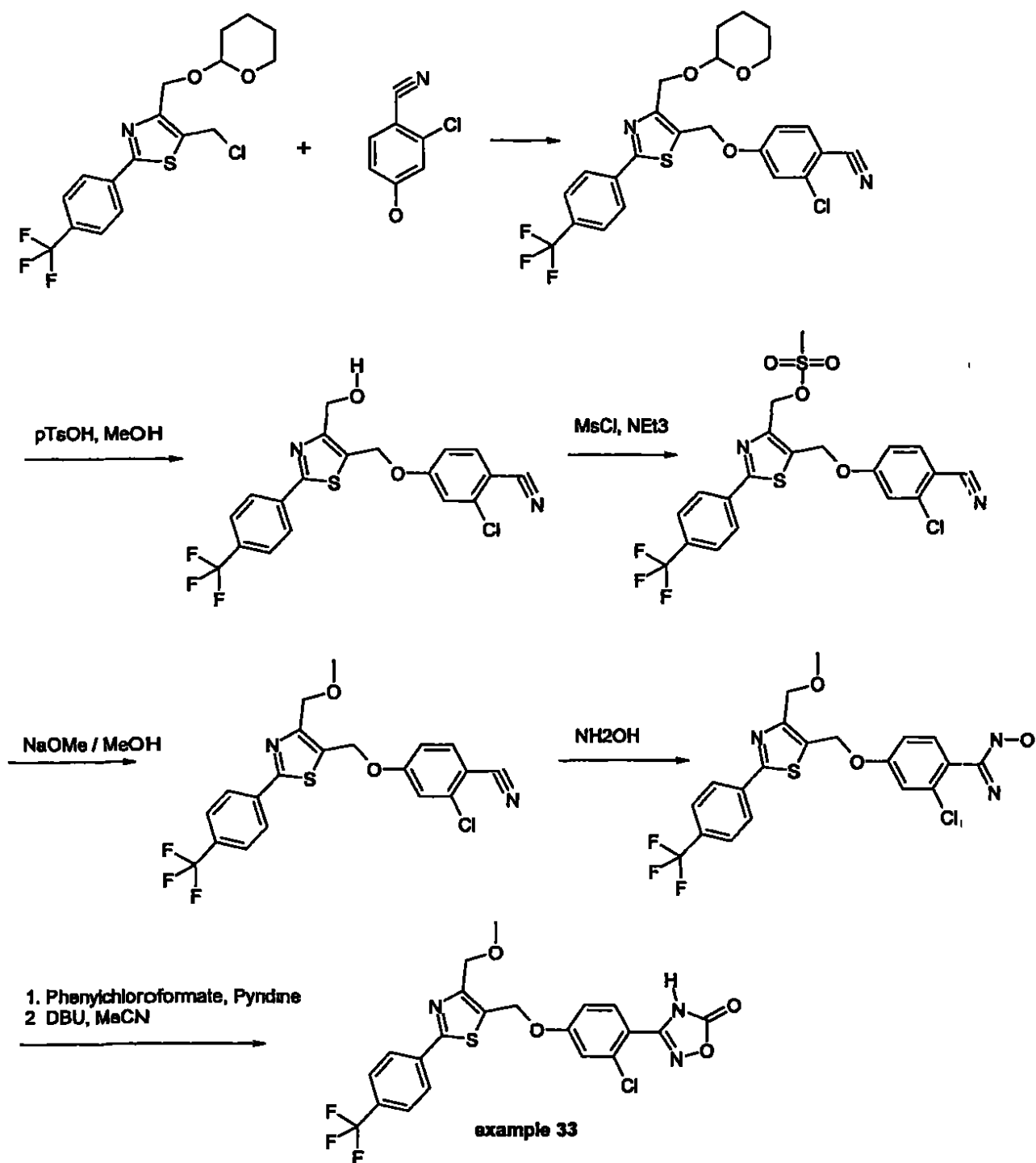
Chloro-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one according to the method described in example 1.

C₂₀H₁₅ClF₅N₃O₃S₂ (439.93), MS(ESI): 540(M+H⁺)

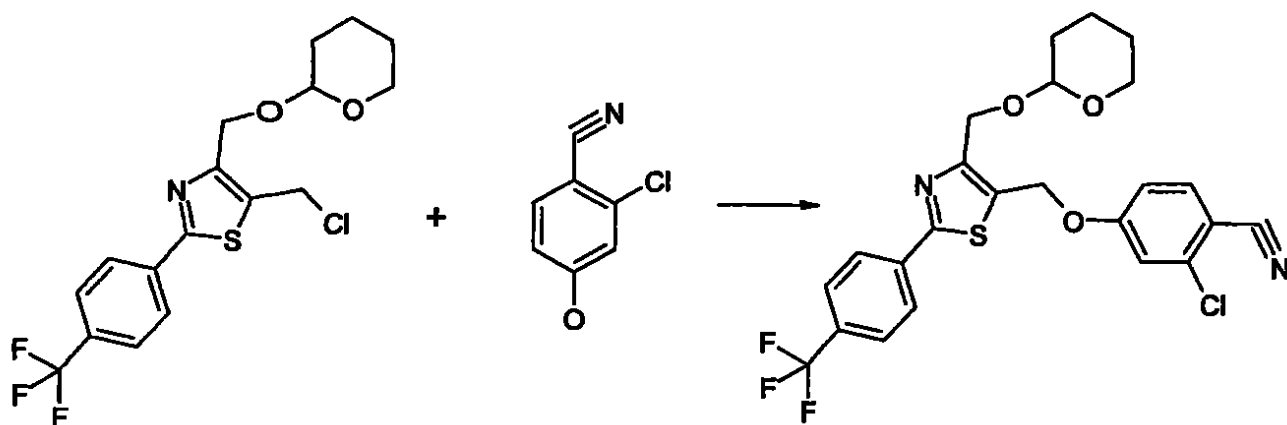
5 Example 33

3-{2-Chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

111



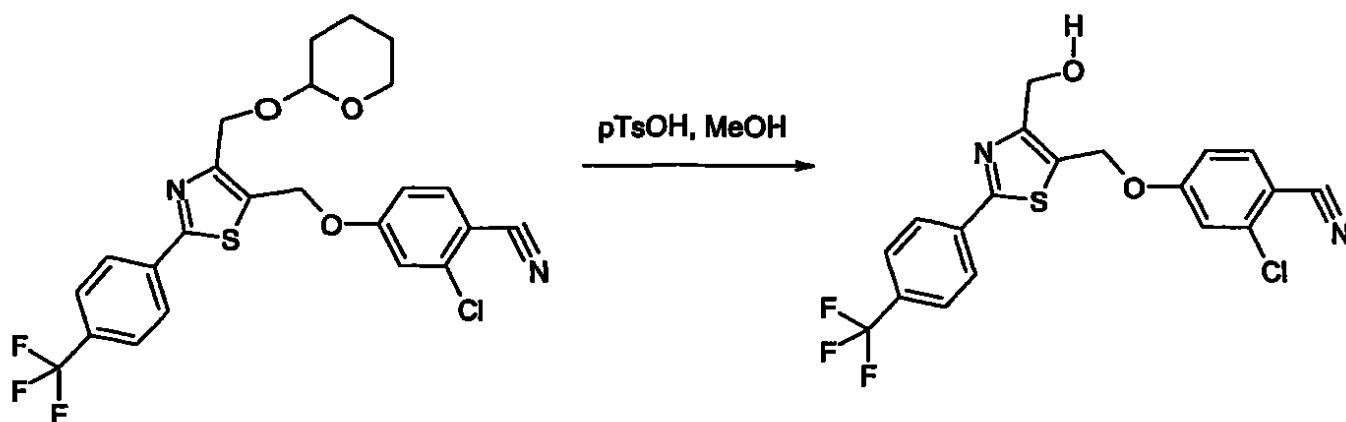
5 2-Chloro-4-[4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile



3.0 g 5-(Chloromethyl)-4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazole (synthesis is described in WO2002/067912) thiazole were dissolved in 100 ml dimethylformamide. 5.0 g of cesium carbonate and 1.53 g 2-Chloro-4-hydroxybenzonitrile were added and the mixture was stirred at room temperature overnight. Then 300 ml of ethylacetate were added, the mixture washed three times with saturated NaHCO₃ solution and brine then dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo to obtain 4.1 g of crude 2-Chloro-4-[4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile as yellow oil. This material was used without further purification.

C₂₄H₂₀ClF₃N₂O₃S (508,95), MS(ESI): 509.1 (M+H⁺), 425.1 (M-THP +H⁺).

2-Chloro-4-[4-hydroxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile

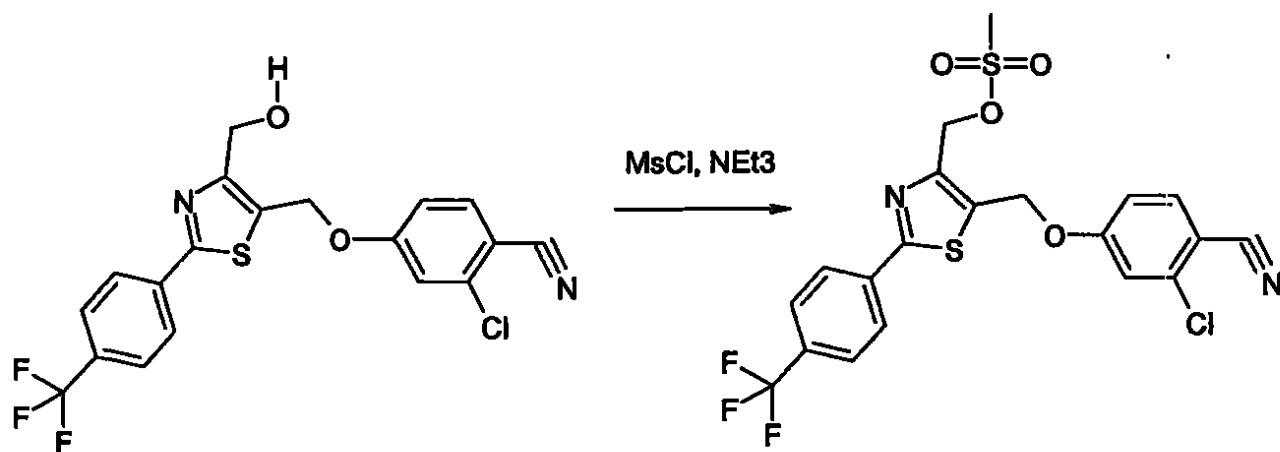


4.1 g 2-Chloro-4-[4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile were dissolved in 50 ml methanol. 320 mg p-toluenesulfonic acid monohydrate were added and the mixture was stirred for one hour

at roomtemperature. The solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in ethylacetate and washed twice with saturated NaHCO₃ solution and brine then dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo to obtain 3.4 g 2-Chloro-4-[4-hydroxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile as pale yellow solid.

C₁₉H₁₂ClF₃N₂O₂S (424.83), MS(ESI): 425.1 (M+H⁺), R_f(n-heptan:Ethylacetate = 1:1) = 0.27.

Methanesulfonic acid 5-(3-chloro-4-cyano-phenoxy-methyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-ylmethyl ester

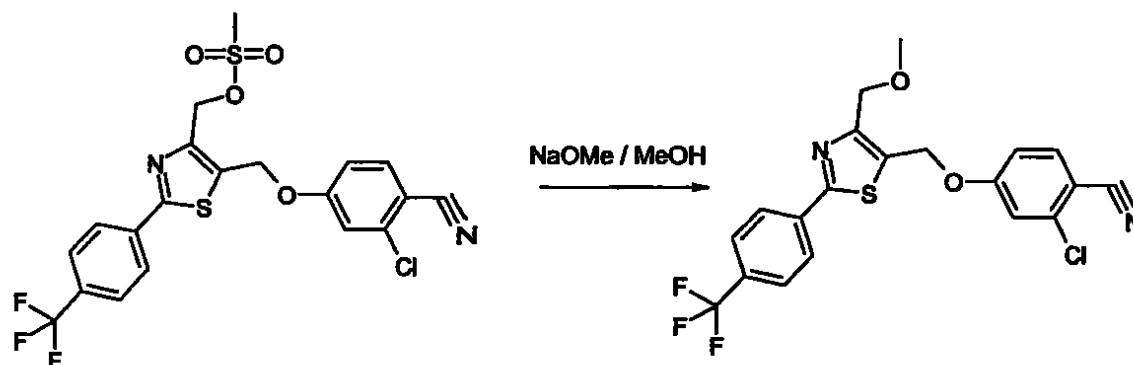


1.8 g 2-Chloro-4-[4-hydroxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile were suspended in 50 ml dichloromethane and cooled in an ice bath. 0.39 ml methanesulfonylchloride and 0.89 ml triethylamine were added. The resulting mixture was stirred at 0°C for one hour then washed with water and brine, dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo to obtain 1.0 g methanesulfonic acid 5-(3-chloro-4-cyano-phenoxy-methyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-ylmethyl ester as pale yellow solid.

C₂₀H₁₄ClF₃N₂O₄S₂ (502.92), MS(ESI): 503.1 (M+H).

2-Chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile

114

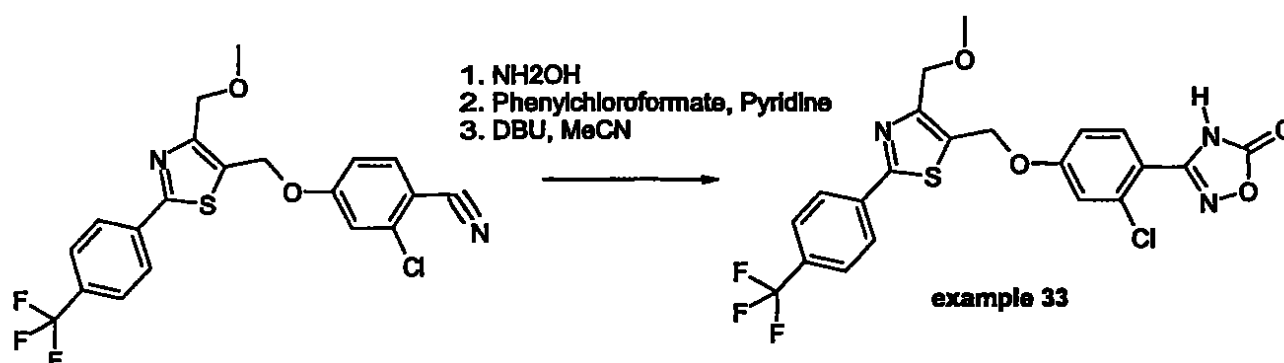


120 mg Methanesulfonic acid 5-(3-chloro-4-cyano-phenoxy)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-ylmethyl ester were dissolved in 5 ml methanol. 12.9 mg sodium methoxide were added and the mixture stirred at 50°C for one hour. The reaction mixture was diluted by addition of 50 ml ethyl acetate, washed with one molar hydrochloric acid then dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by RP-HPLC to provide 30 mg of 2-chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile as lyophilisate.

C₂₀H₁₄ClF₃N₂O₂S (438.86), MS(ESI): 439.1 (M+H).

10

3-[2-Chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



15 According to the method described in Example 1, 3-[2-Chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile.

C₂₁H₁₅ClF₃N₃O₄S (497.88), MS(ESI): 498.3 (M+H⁺).

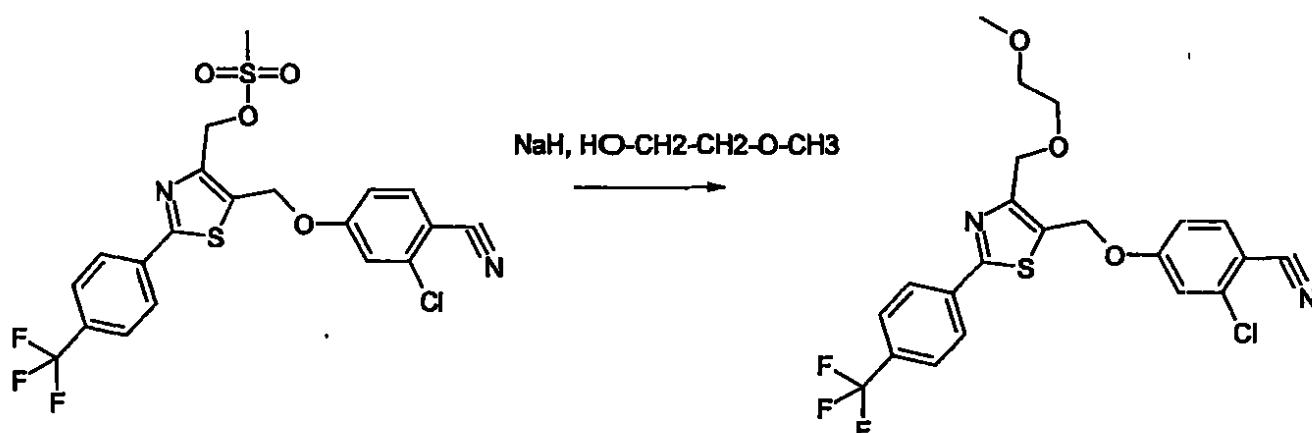
20

Example 34

3-{2-Chloro-4-[4-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

5

2-Chloro-4-[4-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile

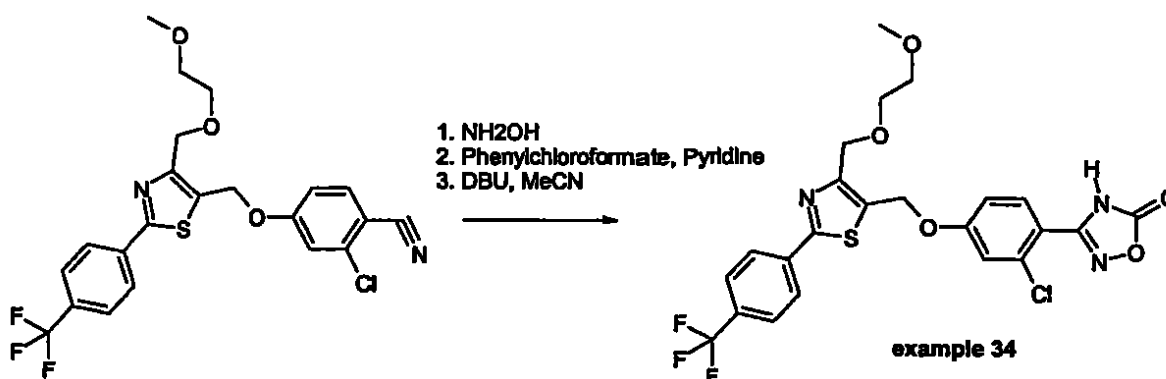


120 mg Methanesulfonic acid 5-(3-chloro-4-cyano-phenoxy)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-ylmethyl ester were dissolved in 5 ml 2-methoxyethanol. 10.0 mg sodium hydride were added and the mixture stirred at 50°C for one hour. The reaction mixture was diluted by addition of 50 ml ethyl acetate, washed with brine then dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by RP-HPLC to provide 30 mg of 2-Chloro-4-[4-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile as lyophilisate.

C₂₂H₁₈ClF₃N₂O₃S (482.91), MS(ESI): 483.1 (M+H).

3-{2-Chloro-4-[4-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

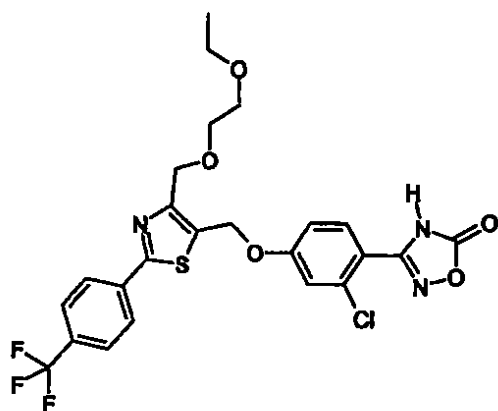
20



According to the method described in Example 1, 3-{2-Chloro-4-[4-(2-methoxyethoxymethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Chloro-4-[4-(2-methoxyethoxymethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile.
 C₂₃H₁₉ClF₃N₃O₅S (541.94), MS(ESI): 542.2 (M+H⁺).

Example 35

10 3-{2-Chloro-4-[4-(2-ethoxyethoxymethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

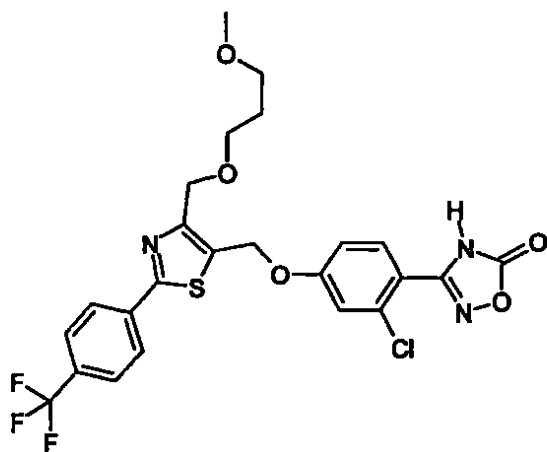


According to the method described in Example 1 and 34, 3-{2-Chloro-4-[4-(2-ethoxyethoxymethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from methanesulfonic acid 5-(3-chloro-4-cyanophenoxymethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-ylmethyl ester and 2-ethoxyethanol.

C₂₄H₂₁ClF₃N₃O₅S (555.96), MS(ESI): 556.3 (M+H⁺).

Example 36

3-{2-Chloro-4-[4-(3-methoxy-propoxymethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

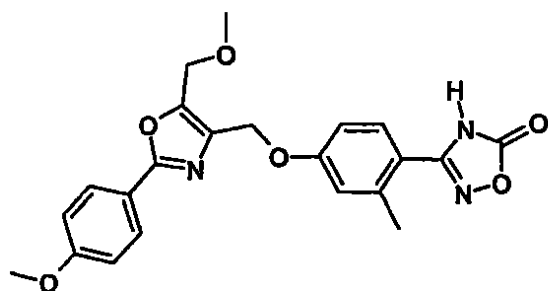


According to the method described in Example 1 and 34, 3-{2-Chloro-4-[4-(3-methoxy-propoxymethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from methanesulfonic acid 5-(3-chloro-4-cyano-phenoxy-methyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-ylmethyl ester and 3-methoxy-1-propanol.

C₂₄H₂₁ClF₃N₃O₅S (555.96), MS(ESI): 556.3 (M+H⁺).

Example 37

3-{4-[5-Methoxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in example 15 and example 33, 3-{4-[5-Methoxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from [2-(4-methoxy-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-

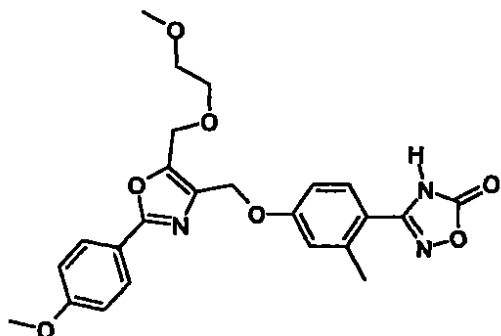
2-yloxymethyl)-oxazol-4-yl]-methanol and commercially available 4-Fluoro-2-methylbenzonitrile.

C₂₂H₂₁N₃O₆ (423.43), MS(ESI): 424.2 (M+H⁺).

5

Example 38

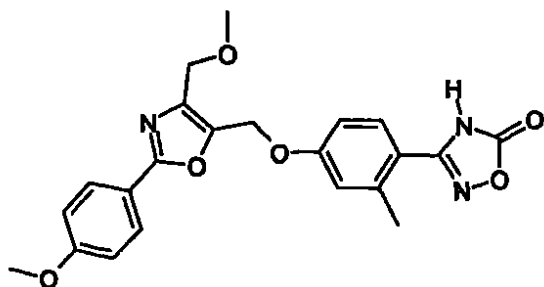
3-{4-[5-(2-Methoxy-ethoxymethyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



- 10 According to the method described in example 15 and example 34, 3-{4-[5-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from [2-(4-methoxy-phenyl)-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-oxazol-4-yl]-methanol and commercially available 4-fluoro-2-methylbenzonitrile and 2-methoxy-ethanol.
- 15 C₂₄H₂₅N₃O₇ (467.48), MS(ESI): 468.2 (M+H⁺).

Example 39

3-{4-[4-Methoxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

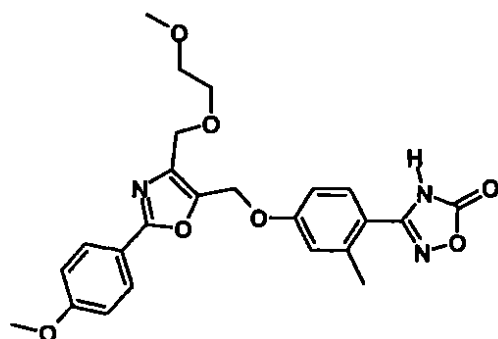


According to the method described in example 15 and example 33, 3-{4-[4-methoxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from [2-(4-methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-5-yl]-methanol and commercially available 4-fluoro-2-methylbenzonitrile.

C₂₂H₂₁N₃O₆ (423.43), MS(ESI): 424.2 (M+H⁺).

Example 40

10 3-{4-[4-(2-Methoxy-ethoxymethyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



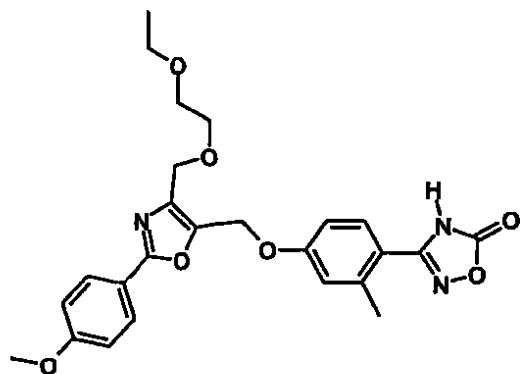
According to the method described in example 15 and example 34, 3-{4-[4-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from [2-(4-methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-5-yl]-methanol and commercially available 4-fluoro-2-methylbenzonitrile and 2-methoxy-ethanol.

C₂₄H₂₅N₃O₇ (467.48), MS(ESI): 468.2 (M+H⁺).

20

Example 41

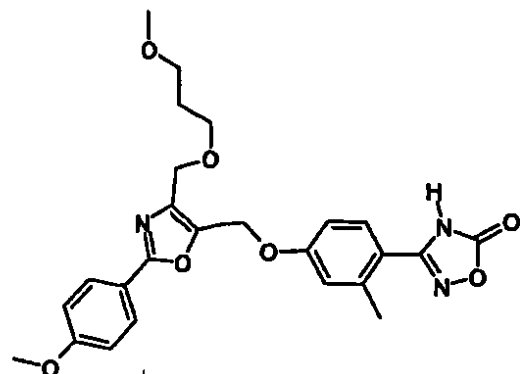
3-{4-[4-(2-Ethoxy-ethoxymethyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in example 15 and example 34, 3-{4-[4-(2-ethoxyethoxymethyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from [2-(4-methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-5-yl]-methanol and commercially available 4-fluoro-2-methylbenzonitrile and 2-ethoxy-ethanol.
 C₂₅H₂₇N₃O₇ (481.51), MS(ESI): 482.2 (M+H⁺).

10 Example 42

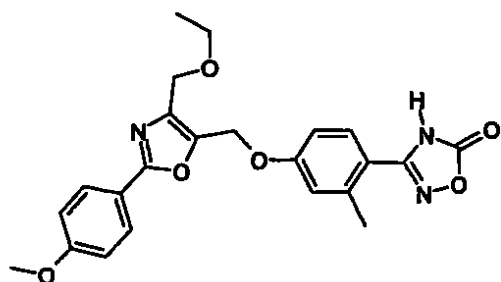
3-{4-[2-(4-Methoxy-phenyl)-4-(3-methoxy-propoxymethyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in example 15 and example 34, 3-{4-[2-(4-methoxy-phenyl)-4-(3-methoxy-propoxymethyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from [2-(4-methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-5-yl]-methanol and commercially available 4-fluoro-2-methylbenzonitrile and 3-methoxy-propan-1-ol.
 C₂₅H₂₇N₃O₇ (481.51), MS(ESI): 482.2 (M+H⁺).

Example 43

3-{4-[4-Ethoxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

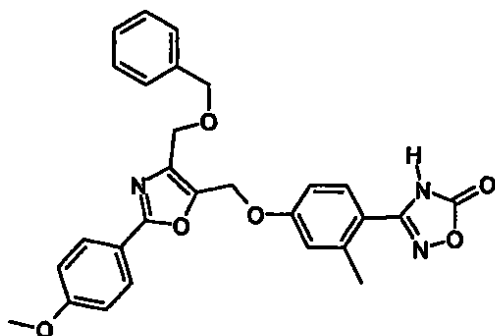


According to the method described in example 15 and example 34, 3-{4-[4-ethoxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from [2-(4-methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-5-yl]-methanol and commercially available 4-fluoro-2-methylbenzonitrile and ethanol.

C₂₃H₂₃N₃O₆ (437.46), MS(ESI): 438.2 (M+H⁺).

Example 44

3-{4-[4-Benzoyloxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in example 15 and example 34, 3-{4-[4-benzoyloxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from [2-(4-methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-

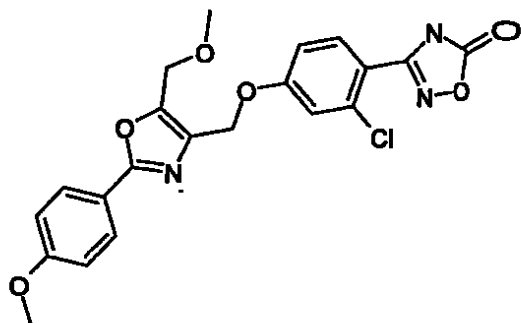
2-yloxymethyl)-oxazol-5-yl]-methanol and commercially available 4-fluoro-2-methylbenzonitrile and phenyl-methanol.

C₂₈H₂₅N₃O₆ (499.53), MS(ESI): 500.2 (M+H⁺).

5

Example 45

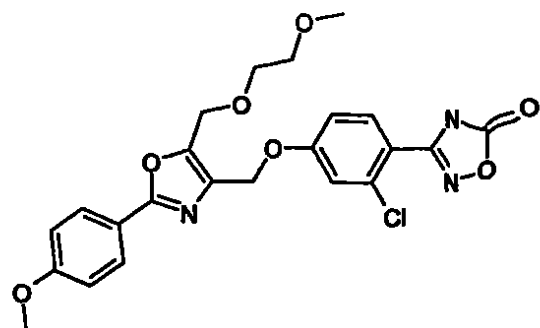
3-{2-Chloro-4-[5-methoxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



- 10 According to the method described in example 1 and example 33, 3-{2-chloro-4-[5-methoxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from methanesulfonic acid 2-(4-methoxy-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-4-ylmethyl ester and commercially available 2-chloro-4-hydroxy-benzonitrile.
- 15 C₂₁H₁₈ClN₃O₆ (443.85), MS(ESI): 444.2 (M+H⁺).

Example 46

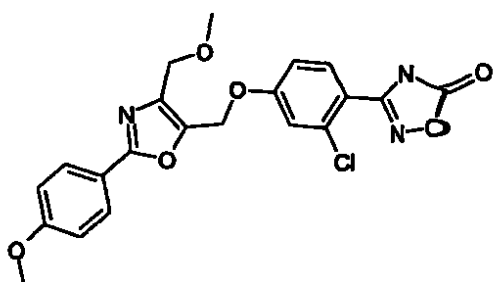
- 20 3-{2-Chloro-4-[5-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in example 1 and example 34, 3-{2-chloro-4-[5-(2-methoxy-ethoxymethyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from methanesulfonic acid 2-(4-methoxy-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazol-4-ylmethyl ester and commercially available 2-chloro-4-hydroxy-benzonitrile and 2-methoxyethanol.
 C₂₃H₂₂ClN₃O₇ (487.90), MS (ESI): 488.2 (M+H⁺).

Example 47

10 3-{2-Chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

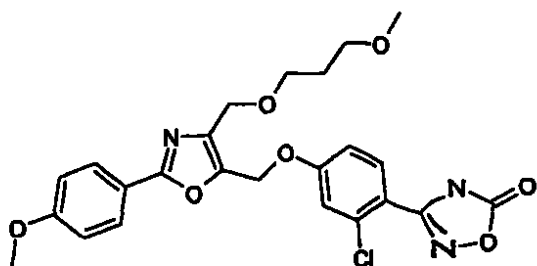


According to the method described in example 1 and example 33, 3-{2-chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 5-chloromethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazole and commercially available 2-chloro-4-hydroxy-benzonitrile.
 C₂₁H₁₈ClN₃O₆ (443.85), MS (ESI): 444.2 (M+H⁺).

20

Example 48

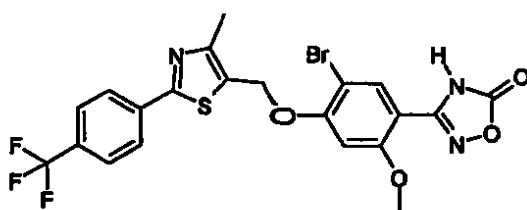
3-{2-Chloro-4-[2-(4-methoxy-phenyl)-4-(3-methoxy-propoxymethyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in example 1 and example 34, 3-{2-chloro-4-[2-(4-methoxy-phenyl)-4-(3-methoxy-propoxymethyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 5-chloromethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-oxazole and commercially available 2-chloro-4-hydroxy-benzonitrile and 3-methoxy-propan-1-ol.
 C₂₄H₂₄ClN₃O₇ (501.93), MS(ESI): 502.2 (M+H⁺).

Example 49

3-{5-Bromo-2-methoxy-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

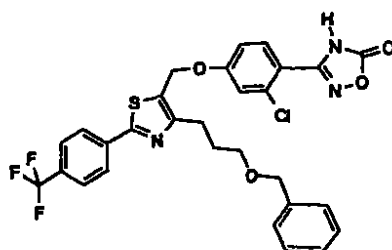


To a solution of 100 mg of 3-{2-methoxy-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one in 1 ml of acetonitrile was added 0.08 g of N-bromosuccinimide. The resulting mixture was heated to 70°C overnight, concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (gradient of dichloromethane/methanol from 100/0 to 94/6) and washed with 94/6 dichloromethane/methanol to give 35 mg of 3-{5-bromo-2-methoxy-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one.
 C₂₁H₁₅BrF₃N₃O₄S (542.33), MS(ESI): 542.0 (M+H⁺).

Example 50

3-{4-[4-(3-Benzyloxy-propyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

125

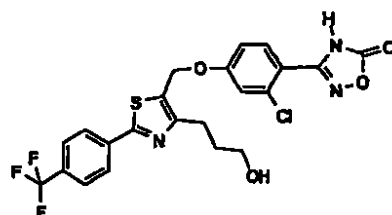


According to the method described in Example 15, 3-{4-[4-(3-benzyloxy-propyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from [4-(3-benzyloxy-propyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-methanol and commercially available 2-chloro-4-fluoro-benzonitrile.

C₂₉H₂₃ClF₃N₃O₄S (602.03), MS(ESI): 602.2 (M+H⁺)

Example 51

3-{2-Chloro-4-[4-(3-hydroxy-propyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

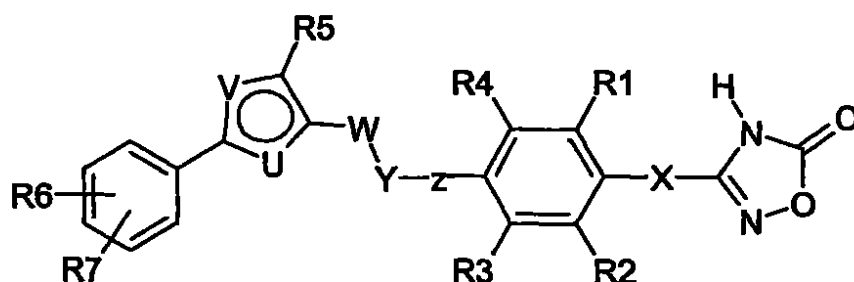


To a solution of 200 mg of 3-{4-[4-(3-benzyloxy-propyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one in 6 ml of dichloromethane cooled to -70°C was added 0.8 mL of a 1M solution of boron tribromide in dichloromethane. After stirring for 45 minutes at -60°C, the solution was poured into a mixture of methanol and a saturated aqueous solution of sodium hydrogenocarbonate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (gradient of dichloromethane/methanol from 100/0 to 90/10) then crystallized from dichloromethane/diisopropylether to give 18 mg of 3-{2-chloro-4-[4-(3-hydroxy-propyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one.

C₂₂H₁₇ClF₃N₃O₄S (511.91), MS(ESI): 512.1 (M+H⁺)

Patent Claims:

1. Compounds of the formula I:



formula I

where

X is CH₂ or a bond;

R₁, R₂, R₃, R₄ are independently H, F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₄) alkyl, (C₀-C₄) alkylen-O-(C₀-C₄) alkylen-H, SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F;

Z is a bond or CH₂;Y is O, S, S(O) or S(O)₂;W is CH₂ or CH₂CH₂;

one of U and V is N the other is S or O;

R₅ is selected from the group consisting of (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₆) alkylen-O-(C₀-C₄) alkylen-H, (C₀-C₆) alkylen-phenyl, (C₁-C₆) alkylen-O-(C₀-C₄) alkylen-phenyl, (C₃-C₆) cycloalkyl, (C₂-C₈) alkenyl, and where (C₁-C₈) alkyl or alkylen can be substituted 1 - 2 times by OH or O-(C₁-C₄) alkyl;

R6, R7 are independently H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylen-O-
(C0-C4) alkylen-H, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, OCHF₂, OCH₂F, O-phenyl, phenyl,
NO₂; or

5 as well as their physiologically acceptable salts and tautomeric forms.

2. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 in which

10 X is a bond.

3. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 in which

15 X is a bond or CH₂;

R1 is H, F, Cl, Br, CF₃, (C1-C4) alkyl, O-(C1-C4) alkyl, SCH₃, S(O)CH₃,
S(O)₂CH₃, CN;

20 R2 is H, F;

R3 is H, Br, O-(C1-C4) alkyl;

R4 is H;

25

Z is a bond or CH₂;

Y is O, S, S(O) or S(O)₂;

30 W is CH₂ or CH₂CH₂;

U is S and

V is N or
U is N and
V is S or
U is N and
5 V is O;

R5 is (C1-C6) alkyl or (C2-C6) alkenyl, where (C1-C6) alkyl can be substituted 1
– 2 times by OH ;

10 R6 is in para position and is CF₃, SF₅, OCH₃, phenyl;

R7 is H or F.

15 4. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 in which

X is a bond;

R1 is Cl or CH₃;

20

R2, R3, R4 are H;

Z is a bond;

25 Y is O;

W is CH₂;

30 U is S and
V is N or
U is N and
V is O or

U is O and
V is N;

5 R5 is (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-H or (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-phenyl, where alkylen can be substituted by O-(C1-C4) alkyl;

R6 is in para position and CF3 or OCH3;

10 R7 is H.

5. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 in which

15 X is a bond;

R1 is OCH3 or F;

R2, R3, R4 are H;

20 Z is a bond;

Y is O or S;

25 W is CH2 or CH2CH2;

U is S and

V is N or

U is N and

V is S or

30 U is O and

V is N or

U is N and

V is O;

5 R5 is (C1-C4) alkyl, (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-H or (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-phenyl, where alkylen can be substituted by O-(C1-C4) alkyl;

R6 is in para position and is CF₃ or OCH₃;

10 R7 is H.

6. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 in which

15 X is a bond or CH₂;

R1 is H, F, Cl, Br, OCH₃, SCH₃, CF₃, CH₃, CN, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃;

R2 is H, F;

20 R3 is H, OCH₃, Br,

R4 is H;

25 Z is a bond or CH₂;

Y is O, S, S(O) or S(O)₂;

W is CH₂ or CH₂CH₂;

30 U is S and

V is N or

U is N and

V is S;

R5 is (C1-C4) alkyl or (C2-C4) alkenyl, where (C1-C4) alkyl can be substituted 1 – 2 times by OH or

5 R5 is (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-H or (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-phenyl, where alkylen can be substituted by O-(C1-C4) alkyl;

R6 is p-CF₃ or p-SF₅; and

10 R7 is H.

7. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 in which

15 X is a bond;

R1 is Cl, CH₃;

R2 is H;

20

R3 is H;

R4 is H;

25 Z is a bond;

Y is O;

W is CH₂;

30

U is N and

V is O or

U is O and

V is N;

5 R5 is (C1-C4) alkyl, (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-H or (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-phenyl, where alkylen can be substituted by O-(C1-C4) alkyl;

R6 is p-OCH₃ or p-phenyl; and

R7 is H.

10

8. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 in which

15 U is S and

V is N or

U is N and

V is S or

U is O and

20 V is N or

U is N and

V is O;

25 9. Compounds of the formula I as claimed in claims 1- 6 or 8 in which

U is S,

V is N,

Z is a bond.

30

10. Compounds of the formula I as claimed in claims 1, 3-5, 7 or 8 in which

U is N,
V is O,
Z is a bond,
5 X is a bond.

11. Compounds of the formula I as claimed in claims 1,3,5,7, and 8 in which

10 X is a bond, and
Z is a bond.

12. Compounds of the formula I as claimed in claims 1, 2, 5 or 8 to 11 in which

15 R6 is in para position.

13. Compounds of the formula I as claimed in claims 1, 2, 5 or 8 to 12 in which

20 R7 is H or F.

14. Compounds of the formula I as claimed in claims 1, 2, 3, 5, 6 or 8 to 13 in which

25 R2, R3, R4 are H,
R1 is H, F, Cl, Br, CF3, (C1-C4) alkyl, (C0-C4) alkylen-O-(C0-C4) alkylen-H ,
SCH3, S(O)CH3, S(O)2CH3, CN.

30 15. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 5 or 8 to 14 in which

Y is O or S.

16. Compounds of the formula I as claimed in claims 1, 2, 3, 5, 6 or 8 to 15 in which

W is CH₂.

17. Compounds of the formula I as claimed in claims 1, 2, 3, 8 to 16 in which

R₅ is (C₁-C₄) alkyl or (C₁-C₄) alkyl en-O-(C₀-C₄) alkyl en-H, where alkyl en can be substituted by O-(C₀-C₄) alkyl en-H or phenyl.

18. Compounds of the formula I as claimed in claims 1, 2, 3, 5, 6, 8 -17 in which

R₁ is F, Cl, CH₃, OCH₃.

19. Compounds of the formula I as claimed in claims 1-18 in which

R₅ is (C₁-C₄) alkyl.

20. Compound of the formula I as claimed in claims 1-19 in which

R₆ is CF₃, SF₅, phenyl, OCH₃.

21. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 20.

22. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 20 and one or more active substances which have favorable effects on metabolic disturbances or disorders frequently associated therewith.

5

23. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 20 and one or more antidiabetics.

24. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 20 and one or more lipid modulators.

10

25. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 20 for the treatment and/or prevention of disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders.

15

26. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 20 for the treatment and/or prevention of disorders in which insulin resistance is involved.

20

27. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 20 for the treatment and/or prevention of diabetes mellitus including the prevention of the sequelae associated therewith.

25

28. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 20 for the treatment and/or prevention of dyslipidemias and their sequelae.

29. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 20 for the treatment and/or prevention of conditions which may be associated with the metabolic syndrome.

30

30. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 20 for the treatment and/or prevention of neurodegenerative diseases

and/or demyelinating disorders of the central and peripheral nervous systems and/or neurological diseases involving neuroinflammatory processes and/or other peripheral neuropathies.

- 5 31. The use of compounds as claimed in one or more of claims 1 to 20 in combination with at least one further active compound for the treatment of disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders.
32. The use of compounds as claimed in one or more of claims 1 to 20 in
10 combination with at least one further active compound for the treatment of disorders in which insulin resistance is involved.
33. A process for preparing a pharmaceutical comprising one or more of the
compounds as claimed in one or more of claims 1 to 20, which comprises mixing the
15 active compound with a pharmaceutically suitable carrier and bringing this mixture into a form suitable for administration.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/002950

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/12 A61P3/00 A61P25/00 A61P29/00 C07D413/12
A61K31/41

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 A61P A61K

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, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/13264 A (ELI LILLY AND COMPANY; DOMINIANNI, SAMUEL, JAMES; FITCH, LORA, LOUISE;) 9 May 1996 (1996-05-09) example 14	1,8, 12-14, 21,33
A	WO 03/043997 A (MANTLO NATHAN BRYAN ; LILLY CO ELI (US); JOHNSTON RICHARD DUANE (US);) 30 May 2003 (2003-05-30) cited in the application page 44, line 16 - page 51, line 2; claims; examples 1-15	1-33

☐ 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 claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 July 2005

Date of mailing of the international search report

27/07/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/002950

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9613264	A 09-05-1996	US 5641796 A	24-06-1997
		AU 3971995 A	23-05-1996
		CA 2203277 A1	09-05-1996
		EP 0789570 A1	20-08-1997
		JP 10508030 T	04-08-1998
		WO 9613264 A1	09-05-1996
WO 03043997	A 30-05-2003	AU 2002347985 A1	10-06-2003
		EP 1448538 A1	25-08-2004
		WO 03043997 A1	30-05-2003
		US 2004235912 A1	25-11-2004

(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
20 octubre de 2005 (20.10.2005)
PCT
- (10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/097786 A1
-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 417/12
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/002950
- (22) Fecha de Presentación Internacional 19 Marzo 2005 (19.03.2005)
- (25) Idioma de Presentación: Alemán
- (26) Idioma de Publicación: Alemán
- (30) Datos de Prioridad:
04007879.2 1 Abril 2004 (01.04.2004) DE
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH** (Alemania/Alemania); Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt, Alemania.
- (72) Inventores: y
- (75) Inventores/Solicitantes (sólo US): **KEIL Stefanie** (DE/DE); Am Kreishaus 12, 65719 Hofheim (Alemania), **WENDLER Wolfgang** (DE/DE); Haintchener Str. 12^a, 65618 Selters (Alemania), **GLIEN Maike** (DE/DE); Lahnstrasse 9, 65195 Wiesbaden (Alemania), **GOERLITZER Mochen** (DE/DE); Stegstrasse 60, 60594 Frankfurt (Alemania), **CHANDROSS Karen** (US/US), 13 Staudt Ct., Somerset NJ 08873 (US), **MCGARRY Daniel G.** (US/US); 205 Carol Jean Way, Branchburg, NJ 08876 (US), **MERRILL Jean** (US/US); 101 Alpine Lane, Whippany, NJ 07981 (US), **BERNARDELLI Patrick** (FR/FR); 14 Rue Auguste Rodin, F-78450 Villepreux, (Francia), **RONAN Baptiste** (FR/FR); 15, Allée des Noisetiers, F-92140 Clamart (Francia), **TERRIER Corinne** (FR/FR); 98bis, Avenue du Colonel Fabien, F-93190 Livry Gargan (Francia).
- (74) **Agent: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**; Patent- und Lizenzabteilung, Industriepark Höchst, Geb K 801, 65926 Frankfurt (Alemania).
- (81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección regional disponible). ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

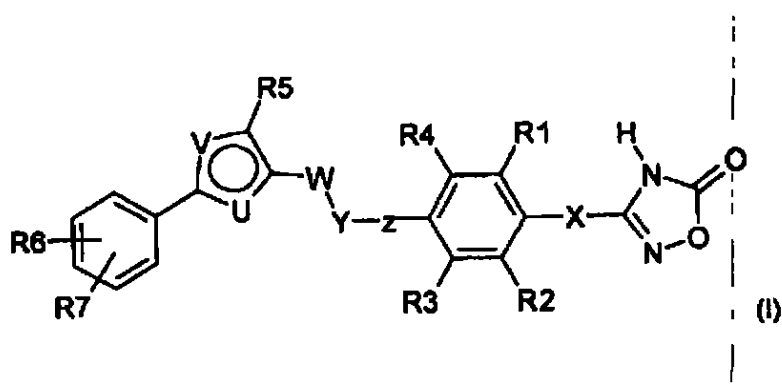
Publicada:

Con Reporte de Búsqueda Internacional.

(54) Título: **DERIVADOS DE OXADIAZOLONA COMO AGONISTAS DE PPAR DELTA.**

(57) Resumen : La invención se refiere a Oxadiazolonas y a sus sales fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales que muestran actividad agonista de PPAR-delta.

Se describen compuestos de fórmula (I),



en la que los radicales son como se han definido, y sus sales fisiológicamente aceptables, y procedimientos para su preparación. Los compuestos son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de uso de la glucosa, así como trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina; enfermedades neurodegenerativas y/o trastornos de desmielinización de los sistemas nerviosos central y periférico, y/o enfermedades neurológicas que implican procesos neuroinflamatorios y/u otras neuropatías periféricas.

DERIVADOS DE OXADIAZOLONA COMO AGONISTAS DE PPAR DELTA

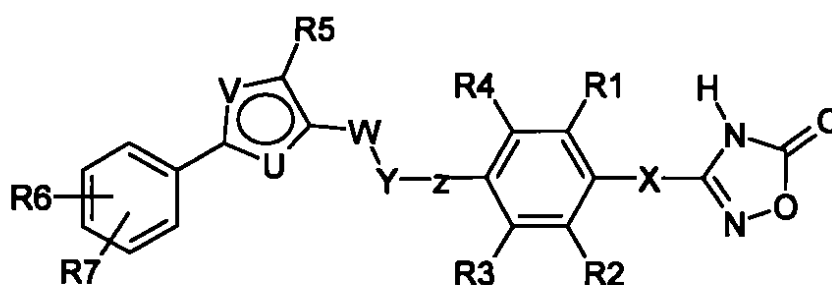
La invención se refiere a oxadiazolonas y a sus sales fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales que muestran actividad agonista de PPAR-delta.

Los agonistas de PPAR-delta se han considerado en la técnica anterior (p.ej. WO 03/043997, WO 01/00603 y WO 02/092590). Los compuestos que comprenden una característica de oxadiazolona como inhibidores del factor Xa estaban descritos en el documento DE 10112768 A1, y los agentes hipoglucémicos en el documento WO 96/13264.

La invención se basa en el objetivo de proporcionar compuestos que permitan el uso terapéutico de la modulación del metabolismo de lípidos y/o hidratos de carbono, y por lo tanto sean adecuados para prevenir y/o tratar enfermedades tales como la diabetes de tipo 2 y la aterosclerosis y sus diversas secuelas. Otro propósito de la invención es tratar enfermedades neurodegenerativas y/o trastornos desmielinizantes de los sistemas nerviosos central y periférico y/o enfermedades neurológicas que implican procesos neuroinflamatorios y/o otras neuropatías periféricas

Se ha encontrado una serie de compuestos que modulan la actividad de los receptores de PPA. Los compuestos son adecuados, en particular, para activar el PPAR-delta y PPAR-alfa, sin embargo el grado de activación relativa puede variar dependiendo de los compuestos.

Los compuestos de la presente invención se describen con la fórmula I:



fórmula I

en la que

X es CH₂ o un enlace;

5 R₁, R₂, R₃, R₄ son independientemente H, F, Cl, Br, CF₃, alquilo (C₁-C₄), alquilen(C₀-C₄)-O-alquilen(C₀-C₄)-H, SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F;

Z es un enlace o CH₂;

10 Y es O, S, S(O) o S(O)₂,

W es CH₂ ó CH₂CH₂,

uno de U y V es N, el otro es S u O;

15

R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alquilen(C₁-C₆)-O-alquilen(C₀-C₄)-H, alquilen(C₀-C₆)-fenilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilen(C₀-C₄)-fenilo, cicloalquilo (C₃-C₆), alqueno (C₂-C₈), y donde el alquilo o alquilen (C₁-C₈) puede estar sustituido 1 – 2 veces con OH u O-alquilo' (C₁-C₄);

20

R₆, R₇ son independientemente H, F, Br, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₆), alquilen(C₀-C₄)-O-alquilen(C₀-C₄)-H, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, OCHF₂, OCH₂F, O-fenilo, fenilo, NO₂; o

25

así como sus sales y formas tautómeras fisiológicamente aceptables.

Otra realización de esta invención es un compuesto de fórmula I en la que

X es un enlace.

30

Otra realización de esta invención es un compuesto de fórmula I en la que uno o más sustituyentes tienen el siguiente significado.

U es S y

35

V es N o

- U es N y
V es S o
U es O y
V es N o
5 U es N y
V es O;
y/o
U es S,
V es N,
10 Z es un enlace;
y/o
U es N,
V es O,
Z es un enlace,
15 X es un enlace,
y/o
X es un enlace,
Z es un enlace,
y/o
20 R6 está en posición para,
y/o
R7 es H o F, preferiblemente H,
y/o
R2, R3, R4 son H,
25 R1 es H, F, Cl, Br, CF₃, alquilo(C1-C4), alquilen(C0-C4)-O-alquilen(C0-C4)-H,
SCH₃, S(O)CH₃, S(O)2CH₃, CN;
y/o
Y es O u S, preferiblemente O;
y/o
30 W es CH₂
y/o
R5 es alquilo(C1-C4), alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C0-C4)-H o alquilen(C1-C4)-O-
alquilen(C0-C4)-fenil, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilen(C0-C4)-H.
35 Otra realización de esta invención es un compuesto de fórmula I en la que

4

- X es un enlace o CH₂, preferiblemente un enlace;
- R1 es H, F, Cl, Br, CF₃, alquilo(C1-C₄), O-alquil(C1-C₄), SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN;
- 5 R2 es H, F;
- R3 es H, Br, O-alquilo(C1-C₄);
- 10 R4 es H,
- Z es un enlace o CH₂, preferiblemente un enlace,
- Y es O, S, S(O) o S(O)₂; preferiblemente O;
- 15 W es CH₂ o CH₂CH₂, preferiblemente CH₂,
- U es S y
- V es N o
- 20 U es N y
- V es S o
- U es N y
- V es O;
- 25 R5 es alquilo (C1-C₆) o alquenilo (C2-C₆), donde el alquilo (C1-C₆) puede estar sustituido 1 ó 2 veces con OH;
- R6 está en posición para y es CF₃, SF₅, OCH₃, fenilo,
- 30 R7 es H o F

Otra realización de esta invención es un compuesto de fórmula I en la que

- X es un enlace;
- 35

5

R1 es Cl o CH₃,

R2, R3, R4 son H;

5 Z es un enlace;

Y es O,

W es CH₂,

10

U es S y

V es N o

U es N y

V es O u

15

U es O y

V es N;

20 R5 es alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-H, preferiblemente CH₂-O-alquilen(C1-C3)-H, o alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-fenilo, donde alquilen se puede estar sustituido por O-alquilo(C1-C4), preferiblemente metoxi o etoxi,

R6 está en posición para y CF₃ u OCH₃;

R7 es H.

25

Otra realización de esta invención es un compuesto de fórmula I en la que

R1, R2 son independientemente H, F, Cl, Br, OCH₃, SCH₃, CF₃, CH₃, CN, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃;

30

X es un enlace y

Z es un enlace,

o

X es CH₂,

35

Z es un enlace y

W es CH₂,

o

X es un enlace y

W es CH₂;

5

R₃, R₄ son independientemente H, OCH₃;

R₆ está en posición para y es H, F, CF₃, CH₃, SF₅, OCH₃, fenilo;

10 R₇ es H.

Otra realización de esta invención es un compuesto de fórmula I en la que

X es un enlace,

15

R₁ es OCH₃ o F;

R₂, R₃, R₄ son H;

20 Z es un enlace,

Y es O ó S,

W es CH₂ o CH₂CH₂;

25

U es S y

V es N o

U es N y

V es S o

30 U es O y

V es N o

U es N y

V es O;

35 R₅ es alquilo(C₁-C₄), alquilen(C₁-C₄)-O-alquilen(C₁-C₄)-H o alquilen(C₁-C₄)-O-

alquilen(C1-C4)-fenil, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilo(C1-C4).

R6 está en posición para y es CF₃ u OCH₃;

5 R7 es H

Otra realización de esta invención es un compuesto de fórmula I en la que

10 X es un enlace o CH₂;

R1 es H, F, Cl, Br, OCH₃, SCH₃, CF₃, CH₃, CN, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃;

R2 es H, F;

15 R3 es H, OCH₃, Br;

R4 es H;

20 Z es un enlace o CH₂,

Y es O, S, S(O) o S(O)₂;

W es CH₂ o CH₂CH₂,

25 U es S y

V es N o

U es N y

V es S,

30 R5 es alquilo (C1-C4) o alqueno (C2-C4), donde el alquilo (C1-C4) puede estar sustituido 1 - 2 veces con OH, p.ej CH₂CH₂CH(OH)CH₂OH o CH₂CH₂CH₂CH₂OH o

R5 es alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-H o alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-fenil, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilo(C1-C4),
35 preferiblemente metoxi o etoxi;

R6 es p-CF₃ o p-SF₅; y

R7 es H

5 Otra realización de esta invención es un compuesto de fórmula I en la que

X es un enlace,

R1 es Cl, CH₃;

10

R2 es H,

R3 es H;

15

R4 es H,

Z es un enlace;

Y es O;

20

W es CH₂;

U es N y

V es O u

25

U es O y

V es N,

R5 es alquilo(C1-C₄), alquilen(C1-C₄)-O-alquilen(C1-C₄)-H o alquilen(C1-C₄)-O-alquilen(C1-C₄)-fenilo, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilo(C1-C₄), preferiblemente metoxi o etoxi

30

R6 es p-OCH₃ o p-fenilo, y

R7 es H.

35

Otra realización de esta invención es un compuesto de fórmula I en la que

R1 es F, Cl, CH3, OCH3, preferiblemente F, Cl.

5 Otra realización de esta invención es un compuesto de fórmula I en la que

R5 es alquilo (C1-C4)

Otra realización de esta invención es un compuesto de fórmula I en la que

10

R6 es CF3, SF5, fenilo, OCH3, preferiblemente CF3.

Los compuestos más preferidos son:

15 3-{2-Fluoro-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-{4-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

20 3-{3-Metoxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

25

3-{4-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

30 3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-{4-[4-Butil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

5 3-(4-{2-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-2-cloro-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-bencil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

10 3-{2-Metoxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

15 3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2,6-difluoro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

20 3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-trifluorometil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

25 3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

30 3-{2-Bromo-4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

35 3-{4-[4-But-3-enil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-{2-cloro-4-[4-(4-hidroxi-butil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

5 3-{2-Cloro-4-[4-(3,4-dihidroxi-butil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

5-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzonitrilo

10 3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metilsulfanil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

15 3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metilsulfinil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metanosulfonil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

20 3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetanosulfinil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetilsulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

25 3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoximetil]-2-fluoro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

30 3-{4-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoximetil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-{4-(2-Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi)-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

35 3-{2-Cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

- 3-(2-Cloro-4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 5 3-{2-Cloro-4-[4-metoximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Cloro-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 10 3-{2-Cloro-4-[4-(2-etoxi-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 15 3-{2-Cloro-4-[4-(3-metoxi-propoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[5-Metoximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 20 3-{4-[5-(2-Metoxi-etoximetil)-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[4-Metoximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 25 3-{4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 30 3-{4-[4-(2-Etoxi-etoximetil)-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[2-(4-Metoxi-fenil)-4-(3-metoxi-propoximetil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 35 3-{4-[4-Etoxi-metil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-{4-[4-Benciloximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

5 3-{2-Cloro-4-[5-metoximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-{2-Cloro-4-[5-(2-metoxi-etoximetil)-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

10 3-{2-Cloro-4-[4-metoximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

15 3-{2-Cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-4-(3-metoxi-propoximetil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-{5-Bromo-2-metoxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

20 3-{4-[4-(3-Benciloxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-{2-cloro-4-[4-(3-hidroxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

25 Esta invención también abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención descritas en esta memoria.

Los radicales alquilo y alqueno en los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 pueden ser de cadena lineal o ramificados.

30

Los compuestos de la fórmula I pueden existir en forma de sus racematos, mezclas racémicas, enantiómeros puros, diastereoisómeros y mezclas de diastereoisómeros así como en sus formas tautómeras. La presente invención abarca todas esas formas isómeras y tautómeras de los compuestos de fórmula I. Esas formas isómeras se pueden obtener por métodos conocidos aunque no se describan específicamente en

35

algunos casos.

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

Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, tales como por ejemplo, el trifluoroacetato pertenecen igualmente al marco de esta invención como productos intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o para usar en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo, in vitro.

La expresión "derivado fisiológicamente funcional" usada en esta memoria se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de la fórmula I de la invención, por ejemplo un éster, que cuando se administra a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, puede formar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula I o uno de sus metabolitos activos.

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

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

invención y son un aspecto adicional de la invención

Todas las referencias al(los) "compuesto(s) de fórmula (I)" en lo sucesivo se refieren al(los) compuesto(s) de fórmula I como se ha(n) descrito antes, y sus sales, solvatos, y derivados fisiológicamente funcionales como se describe en esta memoria

Uso

Esta invención se refiere además al uso de compuestos de fórmula I y sus composiciones farmacéuticas como ligandos de PPAR. Los ligandos de PPAR de la invención son adecuados como moduladores de la actividad de PPAR.

Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) son factores de transcripción que pueden ser activados por ligandos y pertenecen a la clase de receptores de hormonas nucleares. Hay tres isoformas de PPAR, PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta (idéntica a PPAR-beta), que son codificadas por diferentes genes (Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) structure, mechanisms of activation and diverse functions: Motojima K., Cell Struct. Funct., 1993, 18(5), 267-77).

En seres humanos, el PPAR-gamma existe en tres variantes, PPAR-gamma1, gamma2 y gamma3, que son el resultado del uso alternativo de promotores y diferente religación de ARNm. Los diferentes PPAR tienen distintas distribuciones tisulares y modulan diferentes funciones fisiológicas. Los PPAR tienen un papel principal en diferentes aspectos de la regulación de un gran número de genes, y los productos de dichos genes están implicados de forma crucial directa o indirectamente en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono. Así, por ejemplo, el receptor PPAR-alfa tiene un papel importante en la regulación del catabolismo de ácidos grasos o del metabolismo de lipoproteínas en el hígado, mientras que el PPAR-gamma está implicado de forma crucial, por ejemplo, en la regulación de la diferenciación de células adiposas. Sin embargo, además, los PPAR también están implicados en la regulación de muchos otros procesos fisiológicos, incluyendo los que no están directamente conectados con el metabolismo de hidratos de carbono o lípidos. La actividad de los diferentes PPAR puede ser modulada por diferentes ácidos grasos y derivados de ácidos grasos y compuestos sintéticos en diferentes grados. Para revisiones relevantes sobre las funciones, efectos fisiológicos y fisiopatología, véase:

Berger, J. et al., *Annu Rev Med*, 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., *J. Med. Chem.*, 2000, 43 (4), 527-550; Kliewer, S. et al., *Recent Prog Horm. Res.*, 2001, 56, 239-63; Møller, D.E. and Berger, J.P., *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*, 2003, 27 Suppl 3, 17-21; Ram, V.J., *Drugs Today*, 2003, 39(8), 609-32)

5

De las tres isoformas del PPAR, durante mucho tiempo las funciones fisiológicas del PPAR-delta han sido un enigma. El primer papel farmacológico propuesto para el PPAR-delta, ha sido la regulación de la homeostasis del colesterol. Se mostró que el ligando de PPAR-delta en cierta medida selectivo L-165041 eleva el colesterol del plasma en un modelo de animal diabético (Berger J. et al., *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D. et al., *FEBS Lett*, 2000, 473(3), 333-336). En monos rhesus obesos y resistentes a la insulina, el potente y selectivo ligando de PPAR-delta GW501516 aumenta el HDL-colesterol, y disminuye los niveles de LDL-colesterol, triglicéridos e insulina en el plasma (Oliver, W. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2001, 98, 5306-5311). El agonista doble de PPAR-delta/PPAR-alfa YM-16638 disminuye significativamente los lípidos en el plasma en monos rhesus y cynomolgus (Goto, S. et al., *Br. J. Pharm.*, 1996, 118, 174-178) y actúa de forma similar en ensayos clínicos de dos semanas en voluntarios sanos (Shimokawa, T. et al., *Drug Dev. Res.*, 1996, 38, 86-92).

Las publicaciones más recientes subrayan que el PPAR-delta es un objetivo importante para el tratamiento de la dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, arteriosclerosis y síndrome X (Wang, Y.-X. et al., *Cell*, 2003, 113, 159-170; Luquet, S. et al., *FASEB J.*, 2003, 17, 209-226; Tanaka, T. et al., *PNAS*, 2003, 100, 15924-15929; Holst, D. et al., *Biochem. Biophys. Acta*, 2003, 1633, 43-50; Dressel, U. et al., *Mol. Endocrin.*, 2003, 17, 2477-2493; Lee, C.H. et al., *Science*, 2003, 302, 453-457).

Además de sus acciones como un regulador del metabolismo de lípidos, glucosa y colesterol, se sabe que el PPAR-delta tiene un papel en el desarrollo, implantación y formación ósea embrionarios (Lim, H. and Dey, S.K., *Trends Endocrinol. Metab.*, 2000, 11(4), 137-42; Ding, N.Z. et al., *Mol. Reprod. Dev.*, 2003, 66(3), 218-24; Mano, H. et al., *J. Biol. Chem.*, 2000, 275(11), 8126-32).

Numerosas publicaciones demuestran que el PPAR-delta provoca la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, lo cual indica su papel en trastornos de la piel y curación de heridas (Di-Poi, N. et al, J. Steroid. Biochem. Mol. Biol, 2003, 85(2-5), 257-65, Tan, N.S et al, Am. J Clin Dermatol, 2003,4(8), 523-30, Wahli, W., Swiss Med Wkly, 2002, 132(7-8),83-91).

Parece que el PPAR-delta es expresado significativamente en el SNC; sin embargo sigue sin descubrirse la mayor parte de su función en éste. Sin embargo, tiene un interés particular el descubrimiento de que el PPAR-delta era expresado en oligodendrocitos de roedores, las principales células productoras de lípidos del SNC (J Granneman, et al., J Neurosci Res., 1998, 51, 563-573) Además, también se encontró que un agonista selectivo del PPAR-delta aumentaba significativamente la expresión génica de mielina oligodendroglial y el diámetro de la vaina de mielina en cultivos de ratón (I. Saluja et al, Glia, 2001, 33, 194-204) Por lo tanto, los activadores del PPAR-delta se pueden usar para el tratamiento de enfermedades de desmielinización y dismielinización.

Los estados de desmielinización se ponen de manifiesto por la pérdida de mielina, las múltiples capas densas de lípidos y proteína que cubren muchas fibras nerviosas. Estas capas son proporcionadas por la oligodendroglia en el sistema nervioso central (SNC), y las células Schwann en el sistema nervioso periférico (SNP). En pacientes con estados de desmielinización, la desmielinización puede ser irreversible; normalmente va acompañada o seguida de degeneración axonal, y a menudo de degeneración celular. La desmielinización se puede producir como resultado de daño neuronal o daño a la propia mielina, sea debido a respuestas inmunitarias aberrantes, lesión local, isquemia, trastornos metabólicos, agentes tóxicos, o infecciones víricas (Prineas and McDonald, Demyelinating Diseases. In Greenfield's Neuropathology, 6.sup.th ed. (Edward Arnold: New York, 1997) 813-811, Beers and Berkow, eds., The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17 sup.th ed. (Whitehouse Station, N.J.. Merck Research Laboratories, 1999) 1299, 1437, 1473-76, 1483)

La desmielinización central (desmielinización del SNC) se produce en diferentes estados, a menudo de etiología indeterminada, que se han conocido como las enfermedades de desmielinización primarias. De éstas, la esclerosis múltiple (EM) es la más extendida. Otras enfermedades desmielinizantes primarias incluyen adrenoleucodistrofia (ALD), adrenomieloneuropatía, mielopatía vacuolar asociada al SIDA, mielopatía asociada a HTLV, atrofia óptica hereditaria de Leber,

leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), panencefalitis esclerosante subaguda, síndrome de Guillian-Barre y paraparesia espástica tropical. Además, hay estados agudos en los que se puede producir la desmielinización en el SNC, p. ej., en la encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA) y encefalitis vírica aguda. Además, la mielitis transversa aguda, que es un síndrome en el que una transección aguda de la médula espinal de causa desconocida afecta tanto a la materia gris como a la blanca en uno o más segmentos torácicos adyacentes, puede dar como resultado la desmielinización. También, los trastornos en los que las células gliales formadoras de mielina son dañadas, incluyendo lesiones de la médula espinal, neuropatías y lesión nerviosa.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I adecuados para modular la actividad de los PPAR, especialmente la actividad de los PPAR-delta y PPAR-alfa. Dependiendo del perfil de modulación, los compuestos de fórmula I son adecuados para el tratamiento, control y profilaxis de las indicaciones descritas en lo sucesivo, y para una serie de aplicaciones farmacéuticas diferentes relacionadas con éstas (véase, por ejemplo, Berger, J., et al., Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T et al., J. Med. Chem., 2000, 43(4), 527-550; Kliewer, S. et al., Recent Prog. Horm. Res., 2001, 56, 239-63; Fruchart, J.C. et al., 2001, Pharmacological Research, 44(5), 345-52; Kersten, S. et al., Nature, 2000, 405, 421-424; Torra, I.P. et al., Curr Opin Lipidol, 2001, 12, 245-254).

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

1. - Trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de uso de la glucosa
- Trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina
2. Diabetes mellitus, especialmente la diabetes de tipo 2, incluyendo la prevención de las secuelas asociadas con ésta.
Son aspectos particulares relacionadas con ésta.
 - hiperglucemia,
 - mejora de la resistencia a la insulina,
 - mejora de la tolerancia a la glucosa

- protección de las células β pancreáticas
 - prevención de trastornos macro y microvasculares
- 3 Dislipidemias y sus secuelas tales como, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad
- 5 cardíaca coronaria, trastornos cerebrovasculares etc., especialmente (pero sin limitarse a éstos) aquellos caracterizados por uno o más de los siguientes factores:
- altas concentraciones de triglicéridos en el plasma, altas concentraciones de triglicéridos en el plasma posprandiales,
 - bajas concentraciones de colesterol HDL
 - 10 - bajas concentraciones de lipoproteína ApoA
 - altas concentraciones de colesterol LDL
 - partículas de colesterol LDL de baja densidad
 - altas concentraciones de lipoproteína ApoB
- 15 4. Varios estados diferentes que se pueden asociar con el síndrome metabólico, tales como:
- obesidad (exceso de peso), incluyendo obesidad central
 - trombosis, estados hipercoagulables y protrombóticos (arterial y venoso)
 - hipertensión arterial
 - 20 - insuficiencia cardíaca, tal como por ejemplo (pero no limitada a estos), después de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca hipertensiva o cardiomiopatía
5. Trastornos o estados en los que están implicadas reacciones inflamatorias:
- aterosclerosis tal como, por ejemplo (pero no limitada a estos), esclerosis
 - 25 - coronaria incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, apoplejía
 - reestenosis o reoclusión vascular
 - enfermedades inflamatorias del intestino crónicas, por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa
 - asma
 - 30 - lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
 - otros estados inflamatorios
6. Trastornos del ciclo celular o de procesos de diferenciación celular
- 35 - tumores de células adiposas

- carcinomas lipomatosos tales como, por ejemplo, liposarcomas
 - tumores sólidos y neoplasmas tales como, por ejemplo (pero no limitados a estos), carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, del tracto biliar y del páncreas, tumores endocrinos, carcinomas de los pulmones, de los riñones y del tracto urinario, del tracto genital, carcinomas prostáticos, etc.
 - trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos y linfomas
 - angiogénesis
- 5
- 10 7. Trastornos neurodegenerativos y/o trastornos desmielinizantes de los sistemas nerviosos central y periférico y/o trastornos neurológicos que implican procesos neuroinflamatorios y/u otras neuropatías periféricas
- enfermedad de Alzheimer
 - esclerosis múltiple
 - enfermedad de Parkinson
 - adrenoleucodistrofia (ALD)
 - adrenomieloneuropatía
 - mielopatía vacuolar asociada con el SIDA
 - mielopatía asociada con HTLV
 - atrofia óptica hereditaria de Leber
 - leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
 - panencefalitis esclerosante subaguda
 - síndrome de Guillian-Barre
 - paraparesia espástica tropical
 - encefalomiелitis diseminada aguda(EMDA)
 - encefalitis vírica aguda
 - mielitis transversa aguda
 - trauma de la médula espinal y cerebral
 - enfermedad de Charcot-Mane-Tooth
- 15
- 20
- 25
- 30 8. Trastornos de la piel y/o trastornos de los procesos de curación de heridas:
- dermatosis eritematoescamosas, tales como, por ejemplo, psoriasis
 - acné vulgar
 - otros trastornos de la piel y estados dermatológicos que son modulados por el PPAR
- 35
- eczemas y neurodermatitis

- dermatitis tales como, por ejemplo, dermatitis seborreica o fotodermatitis
- queratitis y queratosis, tales como por ejemplo, queratosis seborreica, queratosis senil, queratosis actínica, queratosis fotoinducida o queratosis folicular
- 5 - queloides y profilaxis queloide
- verrugas, incluyendo condiloma o condiloma acuminata
- infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) tales como, por ejemplo, papilomatosis venéreas, verrugas víricas, tales como, por ejemplo, molusco contagioso, leucoplasia
- 10 - dermatosis papular, por ejemplo, líquen plano
- cáncer de piel tales como, por ejemplo, carcinomas de células basales, melanomas o linfomas cutáneos de células T
- tumores epidérmicos benignos localizados tales como, por ejemplo, queratoderma, nevo epidérmico
- 15 - sabañones
- curación de heridas
- 9 Otros trastornos
- hipertensión arterial
- 20 - pancreatitis
- síndrome X
- síndrome del ovario poliquístico (SOP)
- asma
- osteoartritis
- 25 - lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
- vasculitis
- síndrome de Wasting (caquexia)
- gota
- 30 - síndrome de isquemia/reperfusión
- síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA)

Formulaciones

La cantidad de un compuesto de fórmula I necesaria para lograr el efecto biológico deseado, depende de una serie de factores, por ejemplo, el compuesto específico elegido, el uso pretendido, el modo de administración y el estado clínico del paciente. Generalmente la dosis diana está en el intervalo de 0,001 mg a 100 mg (típicamente de 0,01 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo, 0,1-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,001 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar adecuadamente en forma de infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones adecuadas para infusión para estos propósitos, pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis solas pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. Por lo tanto, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de una sola dosis que se pueden administrar por vía oral, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos, pueden contener, por ejemplo, de 0,05 a 1000 mg, típicamente de 0,5 a 600 mg. Para la terapia de los estados antes mencionados, los compuestos de fórmula I se pueden usar como el propio compuesto, pero preferiblemente están en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable, en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición, y no ser dañino para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una sola dosis, por ejemplo, en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del ingrediente activo. Igualmente pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos de fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son las adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque el modo de administración más adecuado depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad del estado que se va a tratar, y de la naturaleza del compuesto de fórmula I usado en cada caso. Las formulaciones revestidas y formulaciones revestidas de liberación lenta también están dentro del marco de la invención. Se prefieren las formulaciones resistentes a ácidos y jugo gástrico. Los revestimientos adecuados

resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo

- 5 Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden estar en forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, sellos, comprimidos para chupar o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula I; en forma de polvos o gránulos, en forma de disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite
- 10 en agua o agua en aceite. Estas composiciones, como ya se ha mencionado, se pueden preparar por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que el ingrediente activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales) se ponen en contacto. En general, las composiciones se producen por mezcla uniforme y homogénea del ingrediente activo con un vehículo
- 15 líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual el producto se moldea si es necesario. Por lo tanto, se puede preparar un comprimido, por ejemplo, por compresión o moldeo de un polvo o gránulos del compuesto, según sea adecuado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos se pueden producir por compresión del compuesto en forma fluida tal como, por ejemplo, un polvo o gránulos,
- 20 cuando sea adecuado, mezclado con un aglutinante, deslizante, diluyente inerte y/o uno (o más) agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s), en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeo del compuesto, que está en forma de polvo y se humedece con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada
- 25 Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración peroral (sublingual) comprenden comprimidos para chupar que contienen un compuesto de fórmula I con un aroma, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol
- 30 o sacarosa y goma arábica.

- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula I, que preferiblemente son isotónicas con la sangre del receptor al que van dirigidas. Estas preparaciones preferiblemente se administran por vía intravenosa,
- 35

aunque la administración también puede ser por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones se pueden preparar preferiblemente mezclando el compuesto con agua y haciendo la disolución resultante estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de la invención, generalmente contienen de

5 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal, preferiblemente están en forma de supositorios de una sola dosis. Éstas se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula I con uno o más vehículos sólidos

10 convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y moldeando la mezcla resultante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico en la piel, preferiblemente están en forma de una pomada, crema, loción, pasta, pulverizador, aerosol o aceite. Los vehículos que se pueden usar son vaselina, lanolina,

15 polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El ingrediente activo generalmente está presente en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo, de 0,5 a 2%.

También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas

20 adecuadas para usos transdérmicos, pueden estar en forma de una escayola que es adecuada para un contacto con la epidermis del paciente a largo plazo. Dichas escayolas, contienen adecuadamente el ingrediente activo en una disolución acuosa que está tamponada, cuando es adecuado, disuelta y/o dispersa en un adhesivo o dispersa en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo es de

25 aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente de 3% a 15%. Una posibilidad es que el ingrediente activo sea liberado por electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6). 318 (1986).

Los compuestos de fórmula I se distinguen por los efectos favorables en trastornos

30 metabólicos. Influyen de forma beneficiosa en el metabolismo de lípidos y azúcar, en particular disminuyen el nivel de triglicéridos y son adecuados para la prevención y tratamiento de la diabetes de tipo II y la aterosclerosis y sus diversas secuelas.

Combinaciones con otros medicamentos

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o combinados con una o más sustancias farmacológicamente activas que tienen, por ejemplo, efectos favorables en trastornos metabólicos o trastornos frecuentemente asociados con ellos.

Ejemplos de dichos medicamentos son

1. medicamentos que disminuyen la glucosa en sangre, antidiabéticos,
2. ingredientes activos para el tratamiento de dislipidemias,
3. medicamentos antiateroscleróticos,
- 4 agentes antiobesidad,
- 5 ingredientes activos antiinflamatorios
6. ingredientes activos para el tratamiento de tumores malignos
- 7 ingredientes activos antitrombóticos
8. ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión arterial,
- 9 ingredientes activos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y
10. ingredientes activos para el tratamiento y/o prevención de complicaciones causadas por la diabetes o asociadas con la diabetes

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

Ejemplos que se pueden mencionar son.

Antidiabéticos

Se describen antidiabéticos adecuados, por ejemplo, en la Rote Liste 2001, chapter 12, o en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001. Los antidiabéticos incluyen todas las insulinas y derivados de insulina, tales como, por ejemplo, Lantus[®] (véase www.lantus.com) o Apidra[®], y otras insulinas de acción rápida (véase el documento US 6.221.633), moduladores del receptor GLP-1 como se describe en el documento WO 01/04146, o por ejemplo los descritos en el documento WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S.

Los ingredientes activos hipoglucémicos eficaces por vía oral incluyen, preferiblemente, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-IV, agentes de apertura del canal de potasio, tales como
5 por ejemplo, los descritos en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861, sensibilizadores de insulina, inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glicogenolisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que alteran el metabolismo de los lípidos y conducen a un cambio en la composición lipídica de la sangre, compuestos que reducen la ingesta de
10 alimentos, moduladores de PPAR y PXR, e ingredientes activos que actúan en el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con insulina
15

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con sustancias que influyen en la producción de glucosa hepática, por ejemplo, inhibidores de la glucógeno-fosforilasa (véase los documentos WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188)
20

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran combinados con una sulfonilurea, tal como por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un ingrediente activo que actúa en el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.
25

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran combinados con una biguanida, tal como por ejemplo, metformina.
30

En una realización adicional, los compuestos de fórmula I se administran combinados con una meglitinida, tal como por ejemplo, repaglinida.

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran combinados con una tiazolidindiona, tal como por ejemplo, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los
35

compuestos descritos en el documento WO 97/41097 de Dr. Reddy's Research Foundation, en particular la 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi)-fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

- 5 En una realización, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un inhibidor de DPPIV como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 98/19998, WO 99/61431, WO 99/67278, WO 99/67279, WO 01/72290, WO 02/38541, WO 03/040174, en particular P 93/01 (cloruro de 1-ciclopentil-3-metil-1-oxo-2-pentanamonio), P-31/98, LAF237 (1-[2-[3-hidroxiadamant-1-ilamino)acetil]pirrolidin-2-
10 (S)-carbonitrilo), TS021 (monobencenosulfonato del (2S, 4S)-4-fluoro-1-[[2-hidroxi-1,1-dimetiletil]amino]-acetil]pirrolidín-2-carbonitrilo).

- En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un agonista de PPAR-gamma, tal como por ejemplo, rosiglitazona,
15 pioglitazona.

- En una realización, los compuestos de fórmula I se administran combinados con compuestos con un efecto inhibidor de SGLT-1 y/o 2, como se describe directa o indirectamente, por ejemplo en los documentos PCT/EP03/06841, PCT/EP03/13454 y
20 PCT/EP03/13455

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un inhibidor de α -glucosidasa, tal como por ejemplo, miglitol o acarbosa

- 25 En una realización, los compuestos de fórmula I se administran combinados con más de uno de los compuestos antes mencionados, por ejemplo, combinados con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

30

Moduladores de lípidos

- En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un inhibidor de la HMGCoA-reductasa, tal como lovastatina,
35 fluvastatina, pravastatina, simvastatina, ivastatina, itavastatina, atorvastatina,

rosuvastatina.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares (véase, por ejemplo, los documentos US 6 245.744, US 6.221.897, US 6 277.831, EP 0683773, EP 0683774)

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

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un inhibidor de la absorción de colesterol, como se describe por ejemplo, en el documento WO 0250027, o ezetimiba, tiquesida, pamaquesida

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un inductor del receptor de LDL (véase, por ejemplo, el documento US 6 342.512)

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

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un agonista de PPAR-alfa.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un agonista de PPAR-alfa/gamma mixto, tal como por ejemplo, AZ 242 (Tesaglitazar, ácido (S)-3-(4-[2-(4-metanosulfoniloxifenil)etoxi]fenil)-2-etoxipropiónico), BMS 298585 (N-[(4-metoxifenoxi)carbonil]-N-[[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-

oxazolil)etoxi]fenil]metil]glicina) o como se describe en los documentos WO 99/62872, WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO96/38428, WO 01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 o WO 00/64876.

- 5 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un fibrato, tal como por ejemplo, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, bezafibrato

- 10 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con ácido nicotínico o niacina

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un inhibidor de CETP p. ej., CP- 529 414 (torcetrapib).

- 15 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un inhibidor de ACAT.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un inhibidor de MTP, tal como por ejemplo, implitapida.

20

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un antioxidante.

- 25 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un inhibidor de la lipoproteína-lipasa

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un inhibidor de la ATP-citrato-liasa.

- 30 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un inhibidor de la escualeno-sintetasa

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un antagonista de lipoproteína(a)

35

Agentes antiobesidad

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

5

En una realización, el ingrediente activo adicional es la fenfluramina o dexfenfluramina.

En otra realización, el ingrediente activo adicional es la sibutramina

- 10 En una realización adicional, los compuestos de fórmula I se administran combinados con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al, M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, p. ej. hidrocloreuro de la {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]-ciclohexilmetil}amida del ácido naftaleno-1-sulfónico (CGP 71683A)), agonistas de MC4 (p.ej. [2-(3a-bencil-2--metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]píridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico; (WO 01/91752)), antagonistas de orexina (p.ej. hidrocloreuro de la 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A)), agonistas de H3 (sal del ácido oxálico y la 3--ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]píridin-5-il)propan-1-ona (WO 00/63208)); agonistas del TNF, antagonistas del CRF (p.ej [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-tnazafluoren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (p.ej. urocortina), agonistas de urocortina, agonistas α 3 (p.ej hidrocloreuro del 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-il)etilamino]-etanol (WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos), agonistas de CCK-A (p.ej. sal del ácido trifluoroacético y el ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (WO 99/15525)), inhibidores de la recaptación de serotonina (p.ej. dexfenfluramina), compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos (p. ej. WO 00/71549), agonistas de 5HT p.ej sal del ácido oxálico y la 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento (p.ej hormona humana del crecimiento), compuestos liberadores de la hormona del crecimiento (éster de butilo terciario del ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo, EP 0462884), moduladores
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

de la proteína de desacoplamiento 2 ó 3, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W., Leinung, Matthew C ; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia "Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity". Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, Doprexina),
 5 inhibidores de la lipasa/amilasa (p. ej WO 00/40569), moduladores de PPAR (p ej. WO 00/78312), moduladores de RXR o agonistas de TR- α .

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

10 En una realización, el ingrediente activo adicional es la dexamfetamina, amfetamina, mazindol o fentermina

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran combinados con medicamentos que tienen efectos en la circulación coronaria y el sistema vascular,
 15 tales como por ejemplo, inhibidores de ACE (p ej ramipril), medicamentos que actúan en el sistema de angiotensina-renina, antagonistas de calcio, bloqueadores beta, etc

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran combinados con medicamentos que tienen un efecto antiinflamatorio

20

En una realización, los compuestos de fórmula I se administran combinados con medicamentos que se usan en la terapia del cáncer o prevención del cáncer.

Se observará que cada combinación adecuada de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos antes mencionados, y opcionalmente una o más
 25 sustancias farmacológicamente activas, se considera que está dentro de la protección de la presente invención

La actividad de los compuestos se ensayó como sigue.

30

Determinación de los valores de CE50 de los agonistas de PPAR en el ensayo de PPAR-alfa celular

Principio

35

La potencia de las sustancias que se unen al PPAR-alfa humano y lo activan de forma agonista, se analiza usando una línea celular HEK transfectada estable (HEK = riñón embrionario humano), que aquí se denomina línea celular de indicador de PPAR-alfa. Contiene dos elementos genéticos, un elemento indicador de luciferasa (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) y una proteína de fusión de PPAR-alfa (GR-GAL4-PPARalfa-humano-LBD) que media en la expresión del elemento indicador de luciferasa que depende de un ligando del PPAR-alfa. La proteína de fusión GR-GAL4-PPARalfa-humano-LBD expresada constitutiva y establemente, se une en el núcleo celular de la línea celular de indicador de PPAR-alfa por la parte de la proteína GAL4 a los patrones de unión del ADN de GAL4, 5' corriente arriba del elemento indicador de luciferasa que es integrado establemente en el genoma de la línea celular. En ausencia de un ligando de PPAR-alfa sólo hay una expresión débil del gen indicador de luciferasa, si en el ensayo se usa suero de ternero fetal con reducción de ácidos grasos (cs-FCS). Los ligandos del PPAR-alfa se unen y activan la proteína de fusión de PPAR-alfa, y así estimulan la expresión del gen indicador de luciferasa. La luciferasa que se forma se puede detectar por quimiluminiscencia mediante un sustrato adecuado.

Construcción de la línea celular de indicador de PPAR-alfa

La línea celular de indicador de PPAR-alfa se preparó en dos etapas. Primero, se construyó el elemento indicador de luciferasa y se transfectó establemente en células HEK. Para este propósito, se clonaron cinco sitios de unión del factor de transcripción de levadura GAL4 (nº de acceso AF264724) 5' corriente arriba de un promotor mínimo de MMTV de 68 pb de longitud (nº de acceso V01175). La sección promotora mínima de MMTV contiene una caja CCAAT y un elemento TATA con el fin de permitir una transcripción eficaz por la ARN-polimerasa II. La clonación y secuenciación de la construcción de GAL4-MMTV se produce de forma análoga a la descrita por Sambrook J. *et. al.* (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Después se clonó el gen de *Photinus pyralis* (nº de acceso M15077) 3' corriente abajo del elemento GAL4-MMTV. Después de la secuenciación, el elemento indicador de luciferasa que consistía en cinco sitios de unión de GAL4, promotor de MMTV y gen de luciferasa, se volvió a clonar en un plásmido que confiere resistencia a la zeocina con el fin de obtener el plásmido pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo. Este vector se transfectó en células HEK de acuerdo con lo expuesto por Ausubel, F.M. *et al.* (Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995). Después se usó medio que contenía

zeocina (0,5 mg/ml) para seleccionar un clon de célula estable adecuado que mostró muy poca expresión basal del gen de luciferasa

En una segunda etapa, la proteína de fusión de PPAR-alfa (GR-GAL4-PPARalfa-humano-LBD) se introdujo en el clon de célula estable descrito. Para este propósito, inicialmente el ADNc que codifica los 76 aminoácidos N-terminales del receptor de glucocorticoides (nº de acceso P04150) se unió a la sección de ADNc que codifica los aminoácidos 1-147 del factor de transcripción de levadura GAL4 (nº de acceso P04386). El ADNc del dominio de unión del ligando del receptor PPAR-alfa primario (aminoácidos S167-Y468, nº de acceso S74349) se clonó en el extremo 3' de esta construcción GR-GAL4. La construcción de fusión preparada de esta forma (GR-GAL4-PPAR-alfa-humano-LBD) se volvió a clonar en el plásmido pcDNA3 (Invitrogen) con el fin de permitir la expresión constitutiva en él mediante el promotor de citomegalovirus. Este plásmido se linealizó con una endonucleasa de restricción y se transfeció establemente en el clon celular previamente descrito que contenía el elemento indicador de luciferasa. La línea celular del receptor PPAR-alfa acabada que contiene un elemento indicador de luciferasa y expresa constitutivamente la proteína de fusión de PPAR-alfa (GR-GAL4-PPAR-alfa-humano-LBD) se aisló por selección con zeocina (0,5 mg/ml) y G418 (0,5 mg/ml).

20 Procedimiento de ensayo

La actividad de los agonistas de PPAR-alfa se determina en un ensayo de 3 días que se describe a continuación.

25 Día 1

La línea celular de indicador de PPAR-alfa se cultiva hasta 80% de confluencia en DMEM (nº 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con las siguientes adiciones: cs-FCS al 10% (suero de ternero fetal; nº SH-30068.03, Hyclone), zeocina 0,5 mg/ml (nº R250-01, Invitrogen), G418 0,5 mg/ml (nº 10131-027, Invitrogen), disolución de penicilina-estreptomicina al 1% (nº 15140-122, Invitrogen) y L-glutamina 2 mM (nº 25030-024, Invitrogen). El cultivo se lleva a cabo en botellas de cultivo celular patrón (nº 353112, Becton Dickinson) en un incubador de cultivo celular a 37°C en presencia de CO₂ al 5%. Las células al 80% de confluencia se lavan una vez con 15 ml de PBS (nº 14190-094, Invitrogen), se tratan con 3 ml de disolución de tripsina (nº 25300-054, Invitrogen) a 37°C durante 2 min, se recogen en 5 ml del medio DMEM descrito y se cuentan en

un contador de células. Después de diluir a 500.000 células/ml, se siembran 35 000 células en cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos con una base de plástico transparente (n° 3610, Corning Costar). Las placas se incuban en el incubador de cultivo celular a 37°C y con CO₂ al 5% durante 24 h

5

Día 2

Los agonistas de PPAR-alfa que se van a ensayar se disuelven en DMSO con una concentración 10 mM. Esta disolución madre se diluye en DMEM (n° 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con cs-FCS al 5% (n° SH-30068.03, Hyclone), L-glutamina 2 mM (n° 25030-024, Invitrogen) y los antibióticos previamente descritos (zeocina, G418, penicilina y estreptomycin)

10

Las sustancias de ensayo se ensayan con 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 10 µM a 100 pM. Los compuestos más potentes se ensayan con concentraciones en el intervalo de 1 µM a 10 pM o entre 100 nM y 1 pM

15

El medio de la línea de células de indicador de PPAR-alfa sembrada el día 1, se elimina completamente por aspiración, y se añaden inmediatamente a las células las sustancias de ensayo diluidas en medio. La dilución y adición de las sustancias se lleva a cabo mediante un robot (Beckman FX). El volumen final de las sustancias de ensayo diluidas en medio es 100 µl por pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos. La concentración de DMSO en el ensayo es menor que 0,1 % en vol/vol con el fin de evitar efectos citotóxicos del disolvente.

20

Cada placa se cargó con un agonista de PPAR-alfa patrón, que se diluyó igualmente en 11 concentraciones diferentes, con el fin de demostrar el funcionamiento del ensayo en cada placa individual. Las placas de ensayo se incuban en un incubador a 37°C y CO₂ al 5% durante 24 h.

25

Día 3

Las células con indicador PPAR-alfa tratadas con las sustancias de ensayo se sacan del incubador y se aspira el medio. Las células se lisan pipeteando 50 µl de reactivo Bright Glo (de Promega) en cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos. Después de incubar a temperatura ambiente en la oscuridad durante 10 minutos, las placas de microvaloración se miden en el luminómetro (Trilux de Wallac). El tiempo de medición para cada pocillo de la placa de microvaloración es 1 segundo

30

35 Evaluación

Los datos sin procesar del luminómetro se transfieren a un fichero de Microsoft Excel. Se calculan las gráficas del efecto de la dosis y los valores CE50 de los agonistas del PPAR, usando el programa XL Fit como especifica el fabricante (IDBS).

- 5 Los valores de CE50 del PPAR-alfa para los compuestos de los Ejemplos 1 a 32 en este ensayo están en el intervalo de 100 nM a >10 µM. Los compuestos de la invención de fórmula I activan el receptor PPAR-alfa

10 **Determinación de los valores de CE50 de los agonistas de PPAR en el ensayo de PPAR-delta celular**

Principio

- 15 La potencia de las sustancias que se unen al PPAR-delta humano y lo activan de forma agonista, se analiza usando una línea celular HEK transfectada estable (HEK =
nñón embrionario humano), que aquí se denomina línea celular de indicador de PPAR-
delta. Análogamente al ensayo descrito para el PPAR-alfa, la línea celular de indicador
de PPAR-alfa también contiene dos elementos genéticos, un elemento indicador de
luciferasa (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) y una proteína de fusión de PPAR-delta (GR-
20 GAL4-PPARdelta-humano-LBD) que media en la expresión del elementos indicador de
luciferasa que depende de un ligando de PPAR-delta. La proteína de fusión GR-GAL4-
PPARdelta-humano-LBD expresada constitutiva y establemente, se une en el núcleo
celular de la línea celular de indicador de PPAR-delta por la parte de la proteína GAL4
a los patrones de unión del ADN de GAL4, 5' corriente arriba del elemento indicador
25 de luciferasa que es integrado establemente en el genoma de la línea celular. En
ausencia de un ligando de PPAR-delta sólo hay un poco de expresión del gen
indicador de luciferasa, si en este ensayo se usa suero de ternero fetal con reducción
de ácidos grasos (cs-FCS). Los ligandos del PPAR-delta se unen y activan la proteína
de fusión de PPAR-delta, y así estimulan la expresión del gen indicador de luciferasa.
30 La luciferasa que se forma se puede detectar por quimiluminiscencia mediante un
sustrato adecuado.

Construcción de la línea celular de indicador de PPAR-delta

- 35 La producción de la línea celular de indicador de PPAR-delta estable se basa en un

clon de célula HEK estable que fue establemente transfectado con un elemento indicador de luciferasa. Esta etapa ya se ha descrito antes, en la sección "construcción de la línea celular de indicador de PPAR-delta". En una segunda etapa, la proteína de fusión de PPAR-delta (GR-GAL4-PPARdelta-humano-LBD) se introdujo establemente en este clon celular. Para este propósito, el ADNc que codifica los 76 aminoácidos N-terminales del receptor de glucocorticoides (nº de acceso P04150) se unió a la sección de ADNc que codifica los aminoácidos 1-147 del factor de transcripción de levadura GAL4 (nº de acceso P04386). El ADNc del dominio de unión del ligando del receptor PPAR-delta (aminoácidos S139-Y411; nº de acceso L07592) se clonó en el extremo 3' de esta construcción GR-GAL4. La construcción de fusión preparada de esta forma (GR-GAL4-PPAR-delta-humano-LBD) se volvió a clonar en el plásmido pcDNA3 (Invitrogen) con el fin de permitir la expresión constitutiva mediante el promotor de citomegalovirus. Este plásmido se linealizó con una endonucleasa de restricción y se transfectó establemente en el clon celular previamente descrito que contenía el elemento indicador de luciferasa. La línea celular de indicador de PPAR-delta que contiene un elemento indicador de luciferasa y expresa constitutivamente la proteína de fusión de PPAR-delta (GR-GAL4-PPAR-delta-humano-LBD) se aisló por selección con zeocina (0,5 mg/ml) y G418 (0,5 mg/ml).

20 Procedimiento de ensayo y evaluación

La actividad de los agonistas de PPAR-delta se determina en un ensayo de 3 días de forma análoga al procedimiento descrito antes para la línea celular de indicador de PPAR-alfa, excepto que se usó la línea celular de indicador de PPAR-delta y un agonista específico para PPAR-delta, como patrón para controlar la eficacia del ensayo

Se midieron los valores de CE50 para el PPAR-delta en el intervalo de 0,2 nM a >10 µM para los agonistas de PPAR de los Ejemplos 1 a 51 descritos en esta solicitud. Los compuestos de fórmula I de la invención activan al receptor PPAR-delta.

118

Los ejemplos dados en la Tabla II sirven para ilustrar la invención, pero sin limitarla.

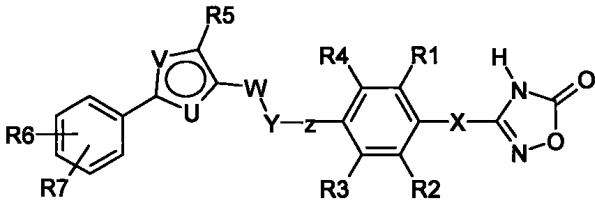


Tabla I

Ejemplo	X	Z	Y	W	U	V	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
1	-	-	O	-CH2-	S	N	F	H	H	H	CH3-	p-CF3	H
2	-	-	O	-CH2-	S	N	H	H	H	H	CH3-	p-CF3	H
3	-	-	O	-CH2-	S	N	H	H	CH3O-	H	CH3-	p-CF3	H
4	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-	p-CF3	H
5	-	-	S	-CH2-	S	N	H	H	H	H	CH3-	p-CF3	H
6	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
7	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-SF5	H

118

8	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-	p-SF5	H
9	-	-	O	-CH2-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
10	-CH2-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
11	-	-	O	-CH2-	S	N	CH3O-	H	H	H	CH3-	p-CF3	H
12	-	-	O	-CH2-	S	N	F	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
13	-	-	O	-CH2-	S	N	F	F	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
14	-	-	S	-CH2-	S	N	H	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
15	-	-	O	-CH2-	S	N	CF3	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
16	-	-	O	-CH2-	S	N	-CH3	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
17	-	-	O	-CH2-	S	N	Br	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
18	-	-	O	-CH2-	S	N	CH3O-	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
19	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH2=CH-CH2-CH2-	p-CF3	H
20	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	HO-CH2-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
21	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	HO-CH2-CH(OH)-CH2-CH2-	p-CF3	H
22	-	-	O	-CH2-	S	N	CN	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H

23	-	-	O	-CH2-	S	N	CH3S-	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
24	-	-	O	-CH2-	S	N	CH3S(O)-	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
25	-	-	O	-CH2-	S	N	CH3S(O)2-	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
26	-	-	S(O)	-CH2-	S	N	H	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
27	-	-	S(O)2	-CH2-	S	N	H	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
28	-	-	-CH2-O	-CH2-	S	N	F	H	H	H	CH3-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
29	-	-	-CH2-O	-CH2-	S	N	H	H	H	H	CH3-	p-CF3	H
30	-	-	O	-CH2-	N	O	Cl	H	H	H	CH3-	p-fenilo	H
31	-	-	O	-CH2-	N	O	Cl	H	H	H	CH3-	p-OCH3	H
32	-	-	O	-CH2-CH2-	N	S	Cl	H	H	H	CH3-	p-SF5	H
33	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-O-CH2-	p-CF3	H
34	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-O-CH2-CH2-O-CH2-	p-CF3	H
35	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-CH2-O-CH2-CH2-O-CH2-	p-CF3	H
36	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	CH3-O-CH2-CH2-CH2-O-CH2-	p-CF3	H
37	-	-	O	-CH2-	N	O	-CH3	H	H	H	CH3-O-CH2-	p-OCH3	H

261

38	-	-	O	-CH2-	N	O	-CH3	H	H	H	CH3-O-CH2-CH2-O-CH2-	p-OCH3	H
39	-	-	O	-CH2-	O	N	-CH3	H	H	H	CH3-O-CH2-	p-OCH3	H
40	-	-	O	-CH2-	O	N	-CH3	H	H	H	CH3-O-CH2-CH2-O-CH2-	p-OCH3	H
41	-	-	O	-CH2-	O	N	-CH3	H	H	H	CH3-CH2-O-CH2-CH2-O-CH2-	p-OCH3	H
42	-	-	O	-CH2-	O	N	-CH3	H	H	H	CH3-O-CH2-CH2-CH2-O-CH2-	p-OCH3	H
43	-	-	O	-CH2-	O	N	-CH3	H	H	H	CH3-CH2-O-CH2-	p-OCH3	H
44	-	-	O	-CH2-	O	N	-CH3	H	H	H	Ph-CH2-O-CH2-	p-OCH3	H
45	-	-	O	-CH2-	N	O	Cl	H	H	H	CH3-O-CH2-	p-OCH3	H
46	-	-	O	-CH2-	N	O	Cl	H	H	H	CH3-O-CH2-CH2-O-CH2-	p-OCH3	H
47	-	-	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	H	CH3-O-CH2-	p-OCH3	H
48	-	-	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	H	CH3-O-CH2-CH2-CH2-O-CH2-	p-OCH3	H
49	-	-	O	-CH2-	S	N	CH3O-	H	Br	H	CH3-	p-CF3	H
50	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	Ph-CH2-O-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H
51	-	-	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	H	HO-CH2-CH2-CH2-	p-CF3	H

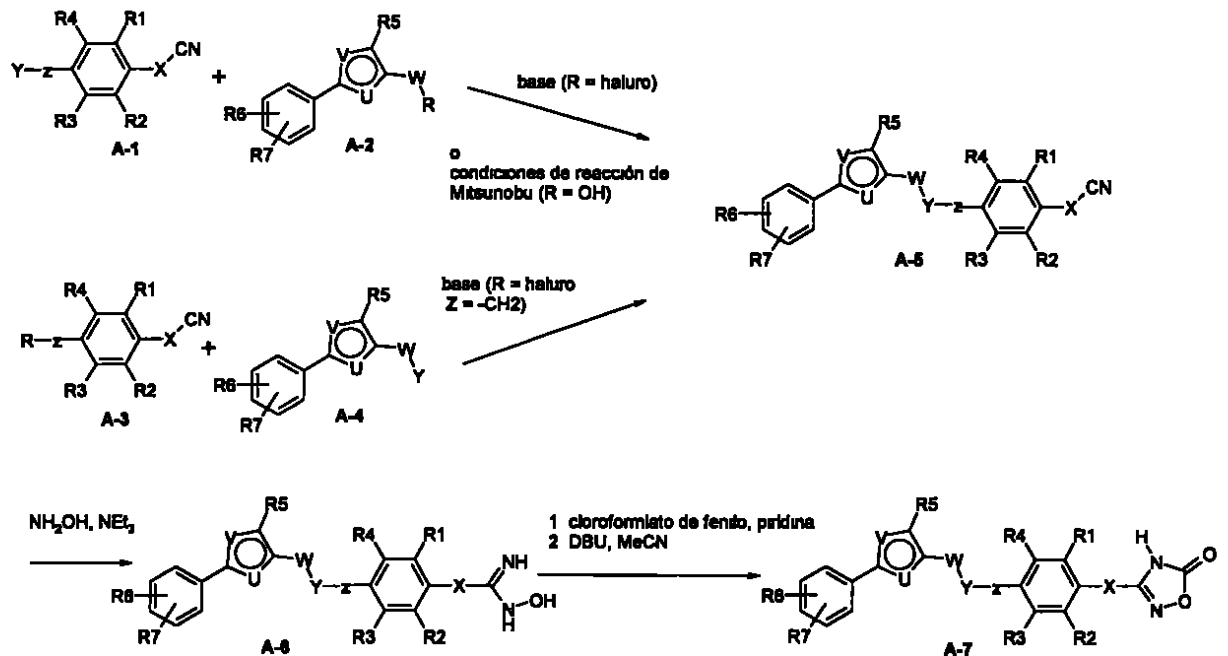
En la siguiente tabla se indica la potencia de algunos de los ejemplos descritos

Ejemplo	PPAR-alfa CE50 (µM)	PPAR-delta CE50 (µM)
4	1.66	0.056
5	1.33	0.068
10	0.77	0.011
13	0.36	0.010
15	0.15	0.003
18	> 10	0.015
20	1.56	0.055
28	0.12	0.023
30	0.25	0.016
32	0.32	0.31
34	0.23	0.001
50	0.42	0.0007

5 Procedimientos

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención se pueden obtener como se indica en los siguientes esquemas de reacción

Procedimiento A



5

- Un compuesto de fórmula general A-1 en la que Y es -OH o -SH y X, Z, R1, R2, R3 y R4 son como se han definido, se hace reaccionar con un haluro de fórmula general A-2 en la que R = haluro y U, V, W, R5, R6 y R7 son como se han definido, en presencia de una base tal como carbonato de cesio o hidruro sódico en un disolvente tal como dimetilformamida o con un alcohol de fórmula general A-2 en la que R = OH y U, V, W, R5, R6 y R7 son como se han definido, en las condiciones de reacción de Mitsunobu (trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietilo, por ejemplo) en un disolvente apolar tal como diclorometano, para dar un compuesto de fórmula general A-5. Alternativamente, el compuesto de fórmula general A-5 se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general A-3 en la que R = haluro, Z = -CH₂ y X, R1, R2, R3 y R4 son como se han definido, con un compuesto de fórmula general A-4 en la que Y es -OH y U, V, W, R5, R6 y R7 son como se han definido, en presencia de una base tal como hidruro sódico en un disolvente tal como dimetilformamida. Si Y = S en el compuesto de fórmula general A-5, el átomo de azufre se puede oxidar (Y = SO o Y = SO₂) por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, con un agente oxidante tal como ácido metacloroperbenzoico en un disolvente apolar tal como diclorometano. El compuesto de fórmula general A-5 se hace reaccionar con hidrocloreuro de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de fórmula general A-6.

20

Un compuesto de fórmula general A-6 se convierte en el producto de fórmula general A-7, por reacción con cloroformiato de fenilo en presencia de una base tal como piridina, y tratamiento de este producto intermedio con una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente tal como acetonitrilo.

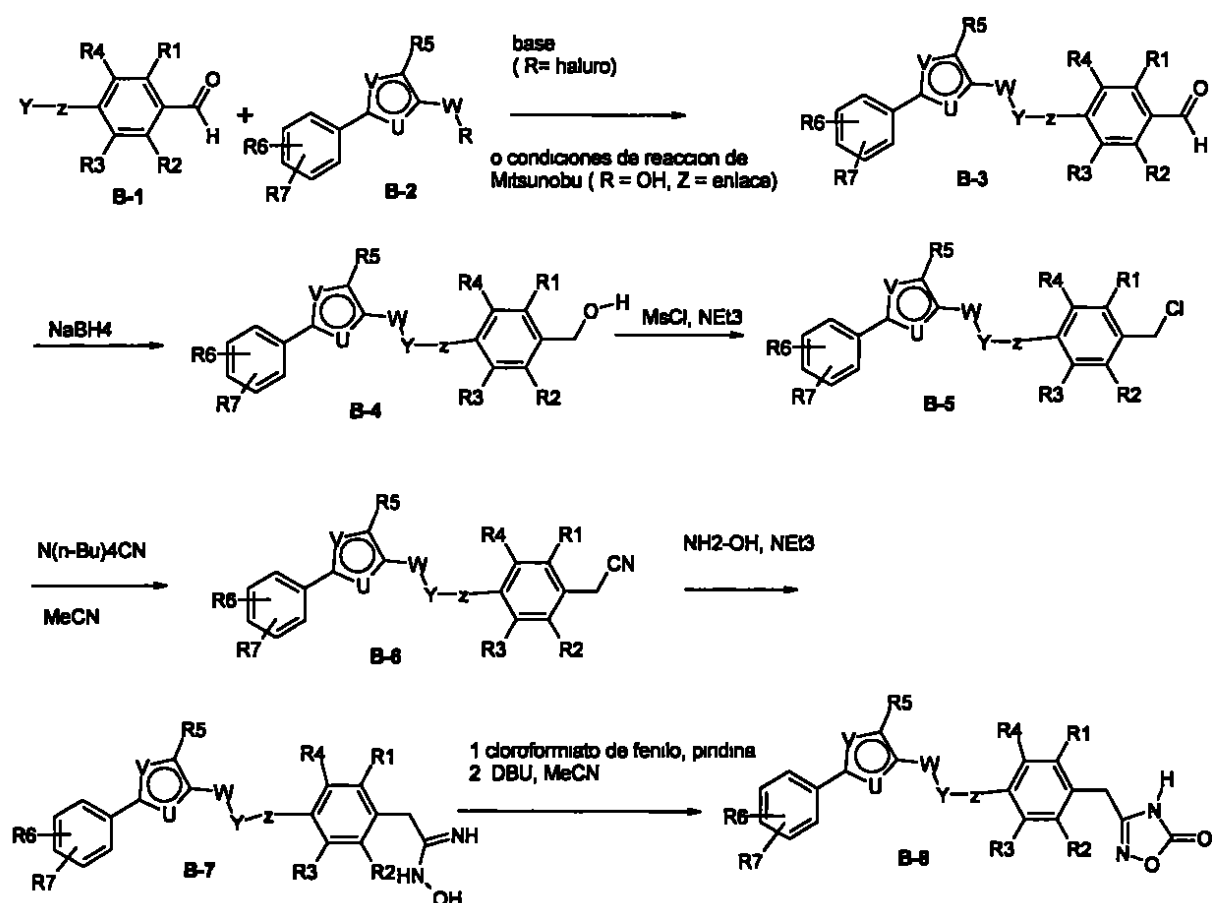
5

Los ejemplos 1-9, 12-14, 28-32 y 45-48 se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento A.

Se pueden obtener otros compuestos de acuerdo con, o por procedimientos conocidos.

10

Procedimiento B



15

Un compuesto de fórmula general B-1 en la que Y es -OH o -SH y Z, R1, R2, R3 y R4 son como se han definido, se hace reaccionar con un haluro de fórmula general B-2 en

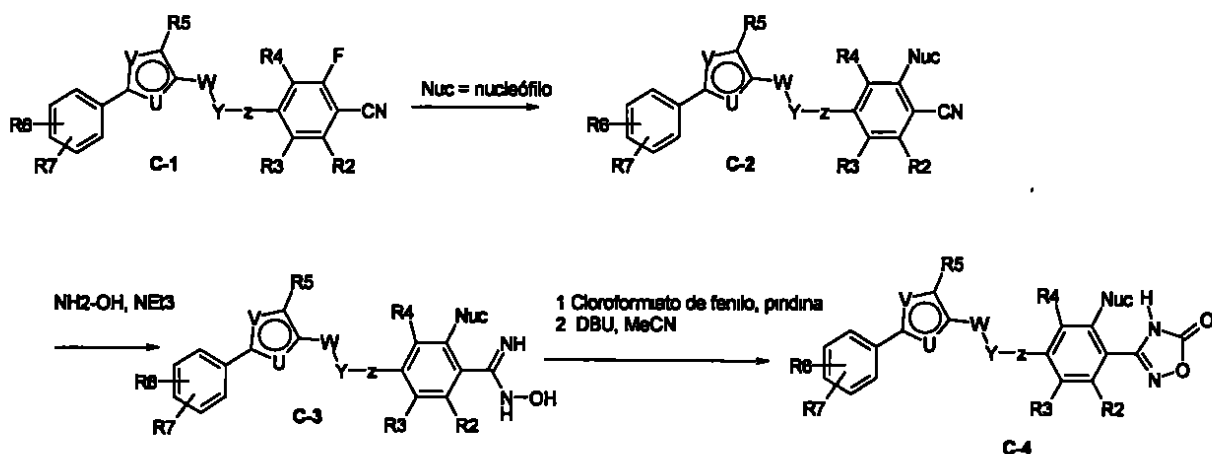
la que R = haluro y U, V, W, R5, R6 y R7 son como se han definido, en presencia de una base tal como carbonato de cesio o hidruro sódico en un disolvente tal como dimetilformamida o con un alcohol de fórmula general B-2 en la que R = OH y U, V, W, R5, R6 y R7 son como se han definido, en las condiciones de reacción de Mitsunobu
5 (trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietilo) en un disolvente apolar tal como diclorometano, para dar un compuesto de fórmula general B-3. El compuesto de fórmula general B-3 se convierte en el alcohol de fórmula general B-4, por tratamiento con un agente de reducción tal como borohidruro sódico en un disolvente tal como tetrahydrofurano. El alcohol de fórmula general B-4, se hace reaccionar con cloruro de
10 metanosulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano, para obtener el compuesto de fórmula general B-5. El compuesto de fórmula general B-5 se hace reaccionar con cianuro de tetrabutilamonio en un disolvente tal como acetonitrilo, para obtener un compuesto de fórmula general B-6. Un compuesto de fórmula general B-6 se hace reaccionar con hidrocloreto de
15 hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como tetrahydrofurano y metanol para obtener un compuesto de fórmula general B-7. Un compuesto de fórmula general B-7 se convierte en el producto de fórmula general B-8, por reacción con cloroformiato de fenilo en presencia de una base tal como piridina, y tratamiento de este producto intermedio con una base tal como 1,8-
20 diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente tal como acetonitrilo.

El ejemplo 10 se obtuvo de acuerdo con el procedimiento B.

Se pueden obtener otros compuestos de acuerdo con, o por procedimientos
25 conocidos

Procedimiento C

45



Un compuesto de fórmula general C-1 en la que R1 = F y U, V, W, Y, Z, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se han definido, se hace reaccionar con un nucleófilo, p ej ,
 5 metilato sódico, para obtener un compuesto de fórmula general C-2. Un compuesto de fórmula general C-2 se hace reaccionar con hidrocloreuro de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de fórmula general C-3. Un compuesto de fórmula general C-3 se convierte en el producto de fórmula general C-4, por reacción con cloroformiato de fenilo en presencia de una base tal como piridina, y tratamiento de este producto
 10 intermedio con una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente tal como acetonitrilo

Los ejemplos 11, 22 y 23 se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento C.

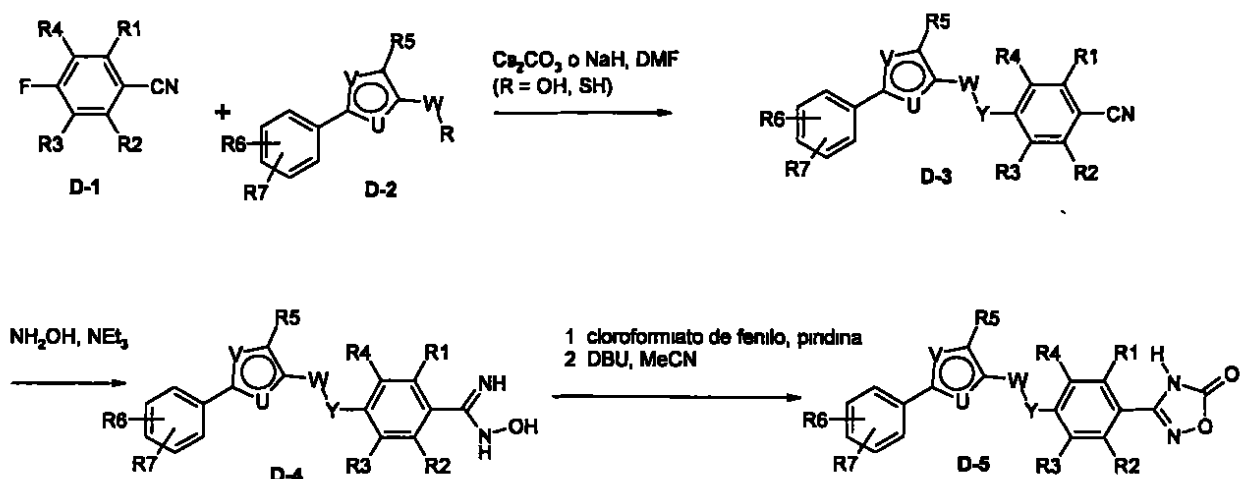
15

Se pueden obtener otros compuestos de acuerdo con, o por procedimientos conocidos

Procedimiento D:

20

46



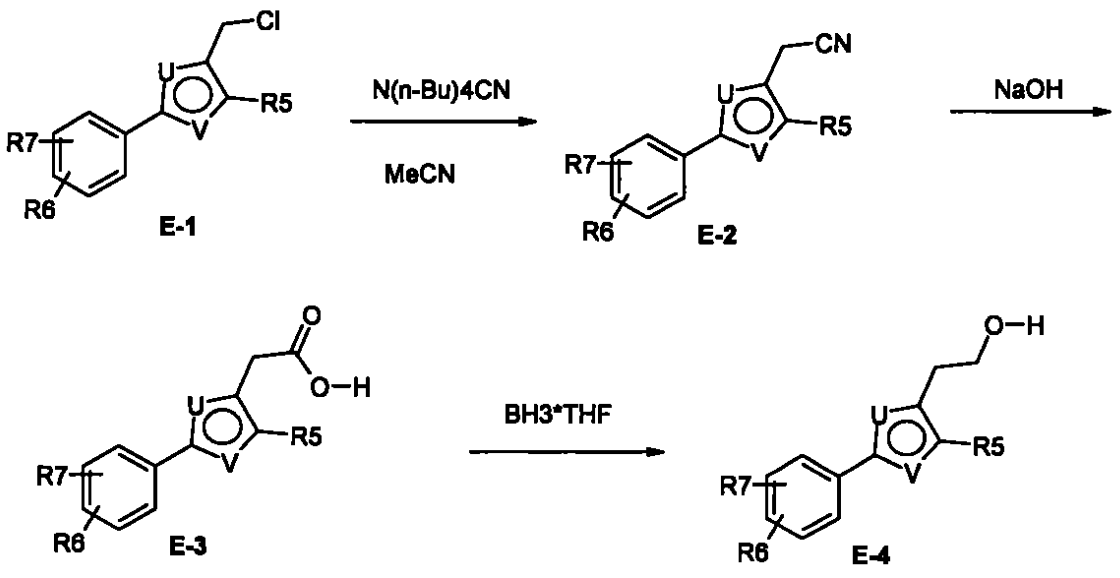
- Un compuesto de fórmula general D-2 en la que R es $-\text{OH}$ o $-\text{SH}$ y U, V, W, R5, R6 y R7 son como se han definido antes, se hace reaccionar con un fluoronitrilo de fórmula general D-1 en la que R1, R2, R3 y R4 son como se han definido antes, en presencia de una base tal como carbonato de cesio o hidruro sódico, en un disolvente tal como dimetilformamida, para dar un compuesto de fórmula general D-3 en la que U, V, W, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se han definido. Si $\text{Y} = \text{S}$ en el compuesto de fórmula general D-3, el átomo de azufre se puede oxidar ($\text{Y} = \text{SO}$ o $\text{Y} = \text{SO}_2$) por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, un agente oxidante tal como ácido metacloroperbenzoico en un disolvente apolar tal como diclorometano. Como se ha descrito en el procedimiento A, el compuesto D-3 se hace reaccionar con hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de fórmula general D-4. El compuesto D-4 se convierte en el producto de fórmula general D-5 por reacción con cloroformiato de fenilo en presencia de una base tal como piridina, y tratamiento de este producto intermedio con una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente tal como acetonitrilo.

Los ejemplos 15-19, 37-44 y 50 se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento D.

Se pueden obtener otros compuestos de acuerdo con, o por procedimientos conocidos.

Procedimiento E:

Este procedimiento se usa para sintetizar la unidad estructural E-4 en la que U, V, R5, R6 y R7 son como se han definido antes.



- 5 Un haluro de fórmula general E-1 en la que U, V, R5, R6 y R7 son como se han definido antes, se hace reaccionar con cianuro de tetrabutilamonio en un disolvente tal como acetonitrilo, para obtener un compuesto de fórmula general E-2 Este compuesto de fórmula general E-2 se hidroliza con una base tal como hidróxido sódico para obtener el ácido carboxílico de fórmula general E-3. El ácido carboxílico de fórmula general E-3 se reduce con un agente de reducción, p ej., borano, al alcohol de fórmula general E-4

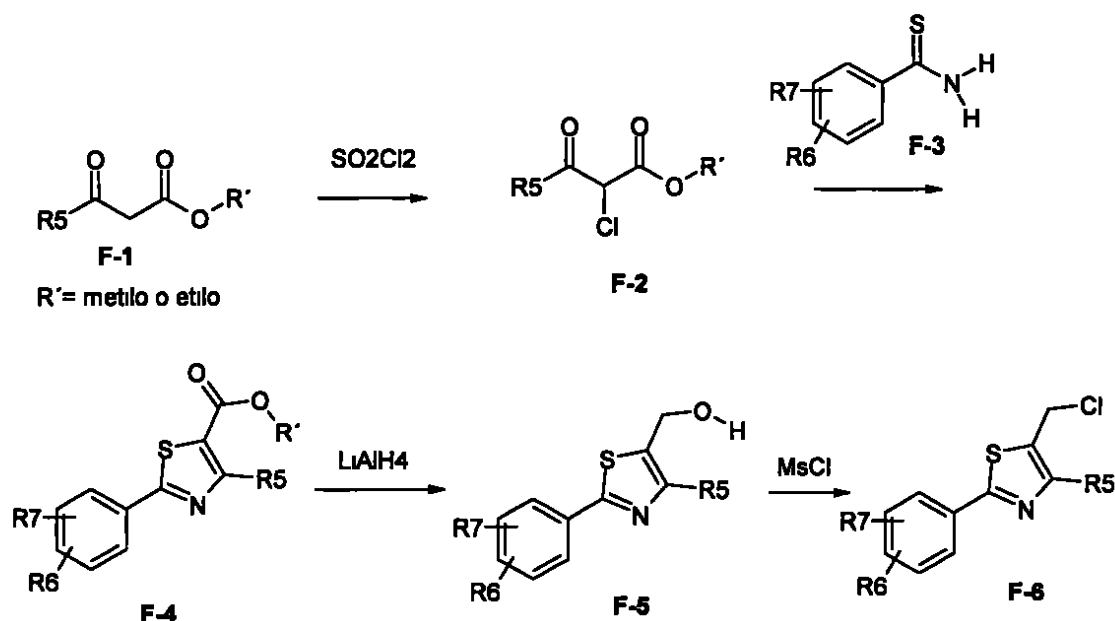
Se pueden obtener otros compuestos de acuerdo con, o por procedimientos conocidos.

15

Procedimiento F:

Este procedimiento se usa para sintetizar las unidades estructurales F-5 y F-6 en las que R5, R6 y R7 son como se han definido antes y U es S u O

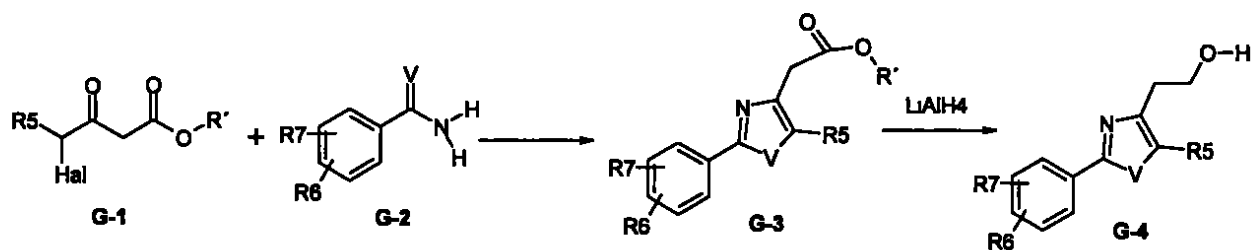
48



- Un éster metílico o etílico del ácido 3-oxo-butírico de fórmula general F-1 en la que R5 es como se ha definido antes, se hace reaccionar con cloruro de sulfuro para dar un compuesto sustituido con cloro de fórmula general F-2. Este compuesto de fórmula general F-2, se hace reaccionar con una benzamida o tiobenzamida de fórmula general F-3, en la que U es S u O y R7 y R8 son como se han definido, para obtener un feniltiazol éster del feniltiazol de fórmula general F-4. El éster de fórmula general F-4 se reduce con un agente de reducción, p. ej., hidruro de litio y aluminio, al alcohol de fórmula general F-5. El alcohol de fórmula general F-5 se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano para obtener una unidad estructural de fórmula F-6, en la que R5, R6 y R7 son como se han definido antes.
- Se pueden obtener otros compuestos de acuerdo con, o por procedimientos conocidos

Procedimiento G:

- Este procedimiento se usa para sintetizar las unidades estructurales G-4, en las que V = S u O y R5, R6 y R7 son como se han definido antes.



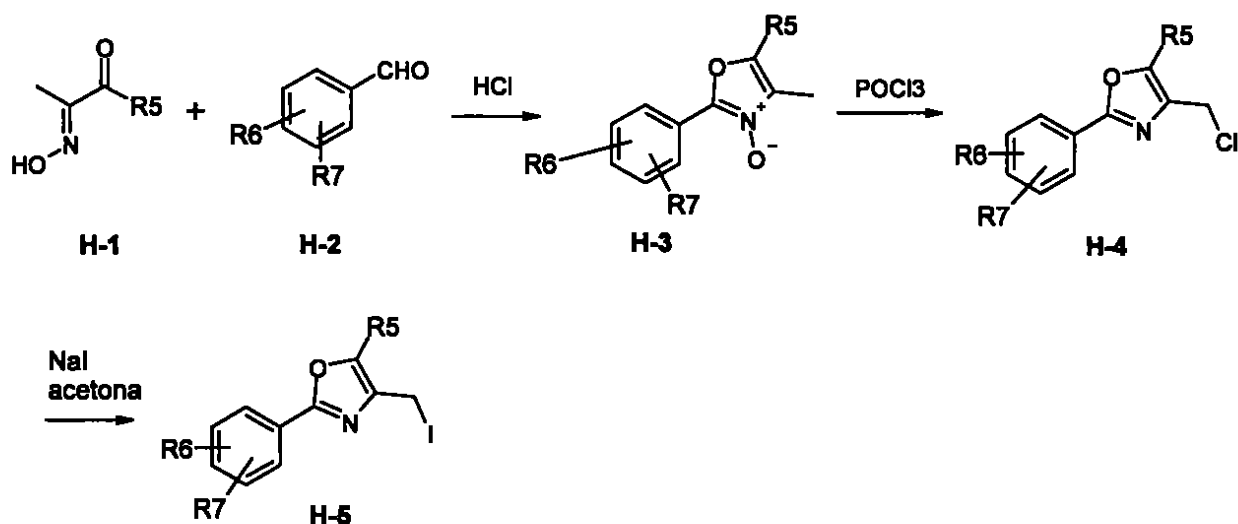
R' = metilo o etilo
Hal = Cl, Br

- Un haluro de fórmula general G-1 en la que Hal = cloro o bromo, R' = metilo o etilo y R5 es como se ha definido antes, se hace reaccionar con una benzamida o tiobenzamida de fórmula general G-2 en la que V = O ó S y R6 y R7 son como se han definido antes, para obtener un éster de fórmula general G-3. El éster de fórmula general G-3 se reduce con un agente de reducción, p. ej., hidruro de litio y aluminio, al alcohol de fórmula general G-4.

- 10 Se pueden obtener otros compuestos de acuerdo con, o por procedimientos conocidos

Procedimiento H¹:

- 15 Este procedimiento se usa para sintetizar las unidades estructurales H-4 y H-5 en las que R5, R6 y R7 como se ha definido antes.



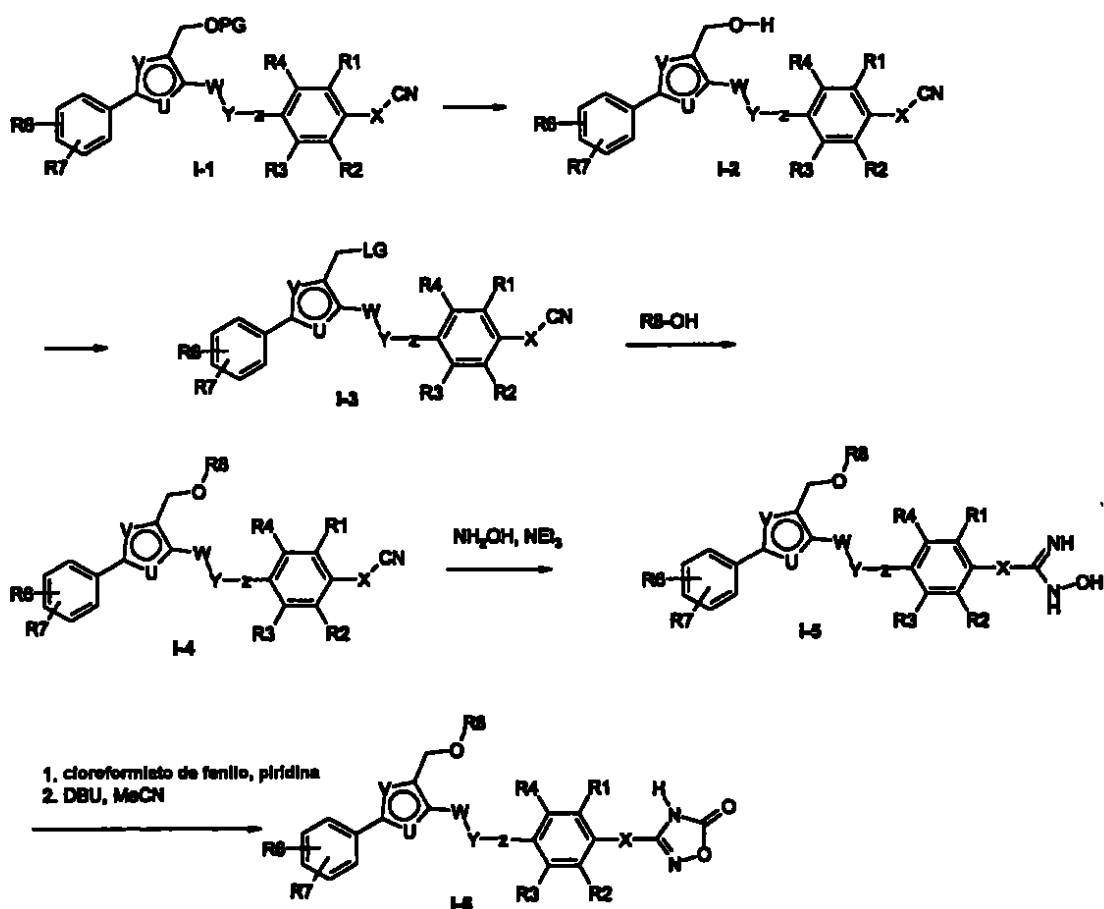
¹ US 10/788.997 ; US 10/788.996 US 10/789.017

El compuesto H-1 en el que R5 es como se ha definido antes, se hace reaccionar con el aldehído H-2 en el que R6 y R7 son como se han definido antes, en etanol y usando cloruro de hidrógeno, para dar el compuesto H-3.

El compuesto H-3 se calienta a reflujo en cloruro de fosfonio, para dar el compuesto H-4. Éste se calienta a reflujo con yoduro sódico en acetona. Éste da el compuesto H-5.

Se pueden obtener otros compuestos de acuerdo con, o por procedimientos conocidos

10 Procedimiento I



Un compuesto de fórmula general I-1 (que se puede sintetizar según el procedimiento A, B y D, donde el sustituyente R5 de las unidades estructurales A-2, B-2 y D-2 es -CH2-OGP, la síntesis de estas unidades estructurales se describe en los procedimientos J y K) donde X, Y, Z, W, R1, R2, R3, R4, R6 y R7 son como se ha definido y GP significa un grupo protector como por ejemplo un éter

tetrahidropiranílico Se elimina el grupo protector del compuesto de fórmula general I-1, en el caso de que GP sea éter tetrahidropiranílico, por ejemplo, por tratamiento con un ácido en un disolvente polar como metanol para obtener un compuesto de fórmula general I-2. El grupo hidroxilo del compuesto de fórmula general I-2 se convierte en un grupo saliente (GS) por ejemplo un mesilato por tratamiento con cloruro de metanesulfonilo en presencia de una base como trietilamina en un disolvente como diclorometano para obtener un compuesto de fórmula general I-3. El compuesto de fórmula general I-3 se hace reaccionar con un alcohol en presencia de una base como hidruro sódico para obtener un compuesto de fórmula general I-4, donde la definición de $-\text{CH}_2\text{-O-R}_8$ está comprendida en la definición de R_5 tal y como se ha descrito. El compuesto de fórmula general I-4 se hace reaccionar con hidrocloreuro de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de fórmula general I-5. Un compuesto de fórmula general I-5 se convierte en el producto de fórmula general I-6, por reacción con cloroformiato de fenilo en presencia de una base tal como pindina, y tratamiento de este producto intermedio con una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente tal como acetonitrilo.

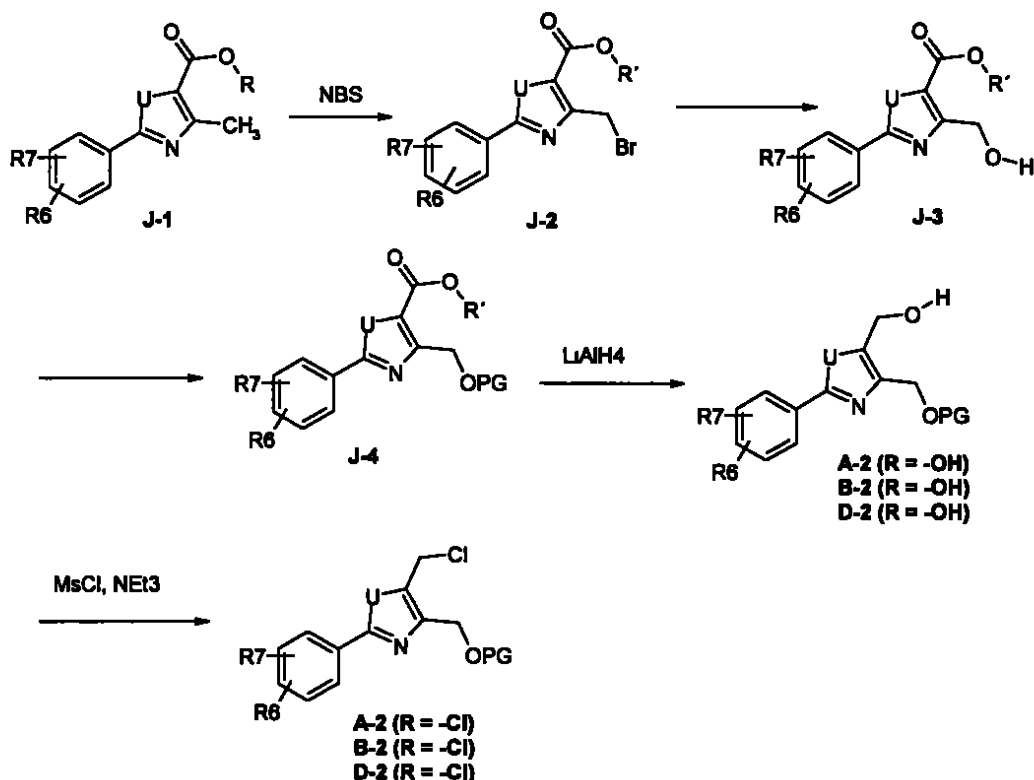
Los ejemplos 33-36 se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento I.

Se pueden obtener otros compuestos de acuerdo con, o por procedimientos conocidos.

Procedimiento J:

Este procedimiento se usa para sintetizar las unidades estructurales A-2, B-2 y D-2 donde $\text{R}_5 = -\text{CH}_2\text{-OGP}$ (GP = grupo protector), U es S u O, W = $-\text{CH}_2$, R = $-\text{OH}$ o $-\text{Cl}$ y R_6 y R_7 son como se definió anteriormente.

52

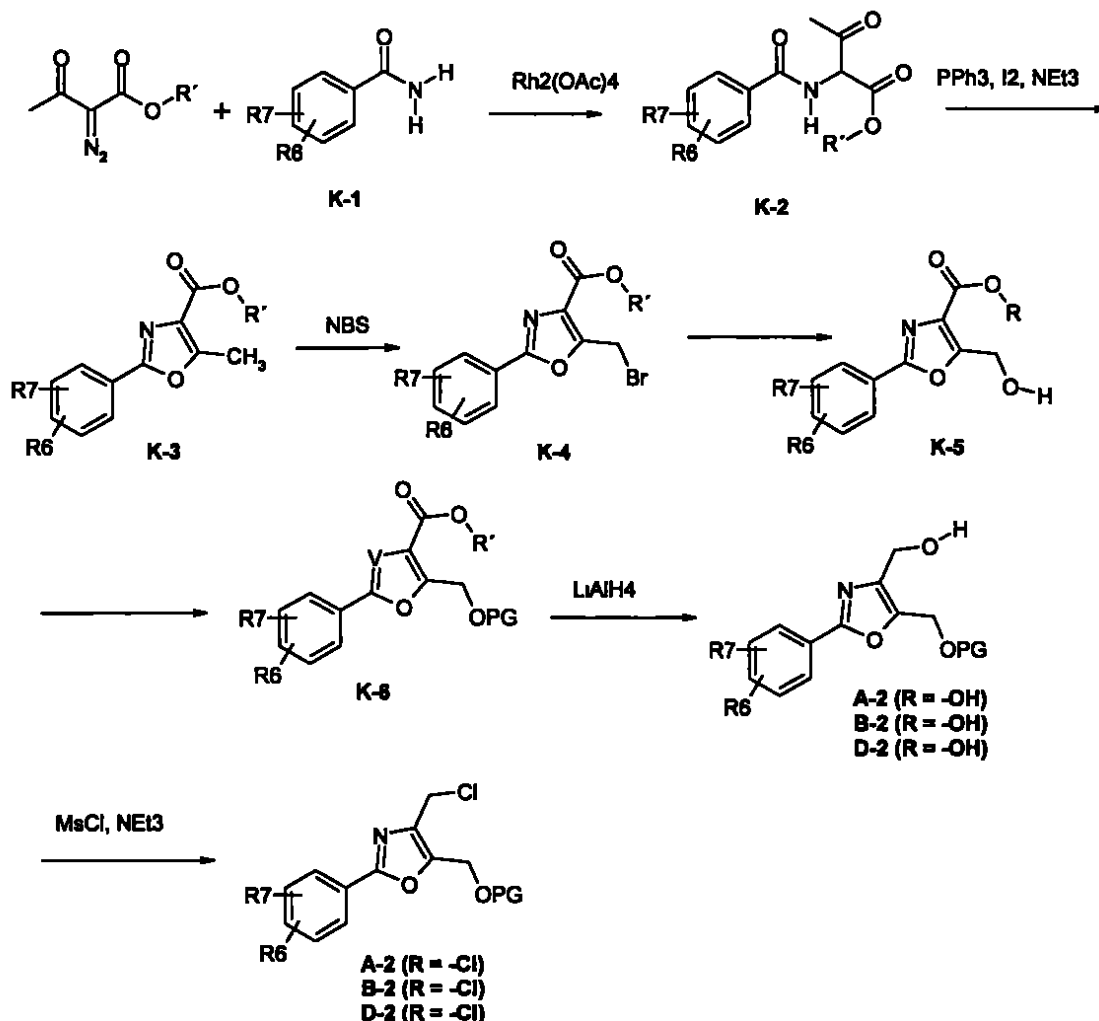


Un compuesto de fórmula general J-1 (que se puede sintetizar según el procedimiento F (J-1 es parte de F-4)) donde U es S u O, R' es alquilo como metilo o etilo, y R6 y R7 son como se definió anteriormente, se broma por tratamiento con N-bromosuccinimida en un disolvente apolar como tetraclorometano para obtener un compuesto de fórmula general J-2. El bromuro de fórmula general J-2 se convierte en el alcohol de fórmula general J-3 por tratamiento con trifluoroacetato de plata en un disolvente como dimetilformamida y posterior calentamiento del trifluoroacetato resultante en un disolvente como etanol. El grupo hidroxilo del compuesto de fórmula general J-2 se protege por ejemplo como éter tetrahidropiránico por tratamiento con 3,4-dihidro-2H-pirano en un disolvente como diclorometano en presencia de ácido como para-toluenesulfonato de piridinio para obtener un compuesto de fórmula general J-4. El éster del compuesto de fórmula general J-4 se reduce con un agente como hidruro de litio y aluminio en un disolvente como tetrahydrofurano para obtener el compuesto de fórmula general A-2, B-2 o D-2, donde R es OH. El grupo hidroxílico se puede convertir en un cloro por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base como trietilamina en un disolvente como diclorometano para obtener un compuesto de fórmula general A-2, B-2 o D-2, donde R es Cl.

Se pueden obtener otros compuestos de acuerdo con, o por procedimientos conocidos.

Procedimiento K:

Este procedimiento se usa para sintetizar las unidades estructurales A-2, B-2 y D-2 donde R5 = -CH2-OGP (GP = grupo protector), V es N y U es O, W = -CH2-, R = -OH o -Cl y R6 y R7 son como se definió anteriormente.



5

Se hace reaccionar 2-diazo-3-oxobutanoato de metilo ($\text{R}' = \text{Me}$) o 2-diazo-3-oxobutanoato de etilo ($\text{R}' = \text{Et}$) con una benzamida de fórmula general K-1, donde R6 y R7 son como se definió anteriormente en presencia de tetraacetato de dirodio en un disolvente apolar como 1,2-dicloroetano para obtener un compuesto de fórmula general K-2. El compuesto de fórmula general K-2 se cicla para obtener un compuesto de fórmula general K-3 por tratamiento con trifenilfosfina y yodo en un disolvente apolar como diclorometano

El compuesto de fórmula general K-3 se broma por tratamiento con N-bromosuccinimida en un disolvente apolar como tetraclorometano para obtener un compuesto de fórmula general K-4. El bromuro de fórmula general K-4 se convierte en el alcohol de fórmula general K-5 por tratamiento con trifluoroacetato de plata en un

15

- disolvente como dimetilformamida y posterior calentamiento del trifluoroacetato resultante en un disolvente como etanol El grupo hidroxilo del compuesto de fórmula general K-5 se protege por ejemplo como éter tetrahidropiránlico por tratamiento con 3,4-dihidro-2H-pirano en un disolvente como diclorometano en presencia de ácido
- 5 como para-toluenesulfonato de piridinio para obtener un compuesto de fórmula general K-6 El éster del compuesto de fórmula general K-6 se reduce con un agente reductor como hidruro de litio y aluminio en un disolvente como tetrahidrofurano para obtener el compuesto de fórmula general A-2, B-2 o D-2, donde R es OH El grupo hidroxílico se puede convertir en un cloro por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en
- 10 presencia de una base como trietilamina en un disolvente como diclorometano para obtener un compuesto de fórmula general A-2, B-2 o D-2, donde R es Cl

Lista de abreviaturas:

Ac	acetilo
Bn	bencilo
iBu	isobutilo
tBu	terc-Butilo
BuLi	n-butil-litio
Bz	benzoilo
Cy	ciclohexilo
DCI	Ionización química directa (EM)
DCM	diclorometano
DMAP	N,N-dimetilaminopindina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido

134
135

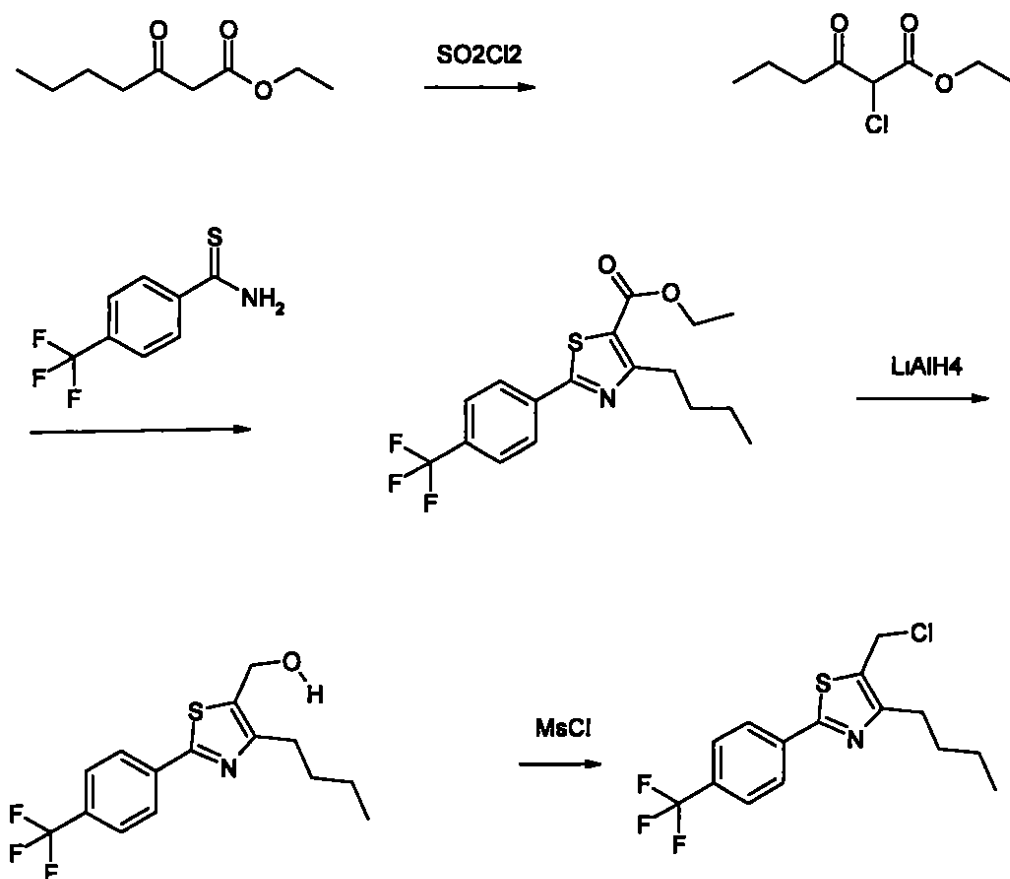
EE	acetato de etilo
eq	equivalentes
ESI	Ionización por electropulverización (EM)
FG	Grupo lábil
Hal	halógeno
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
LC-MS	cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas
GS	Grupo lábil
Me	metilo
EM	espectrometría de masas
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
NBS	N-bromosuccinimida
RMN	Resonancia magnética nuclear
p	para
Pd/C	paladio sobre carbón
GP	Grupo Protector
iPr	isopropilo
nPr	n-propilo
R _f	tiempo de retención (TLC)
terc	terciano
TLC	Cromatografía en capa fina

Los compuestos adicionales de la fórmula I se pueden preparar de forma correspondiente o por procedimientos conocidos

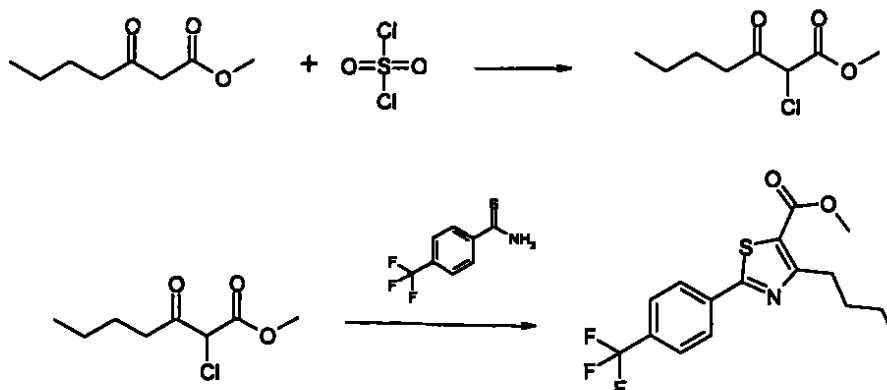
A continuación se describen los procedimientos experimentales para preparar los
5 ejemplos antes mencionados.

Síntesis de las unidades estructurales de acuerdo con el procedimiento F:

10 4-Butil-5-clorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol

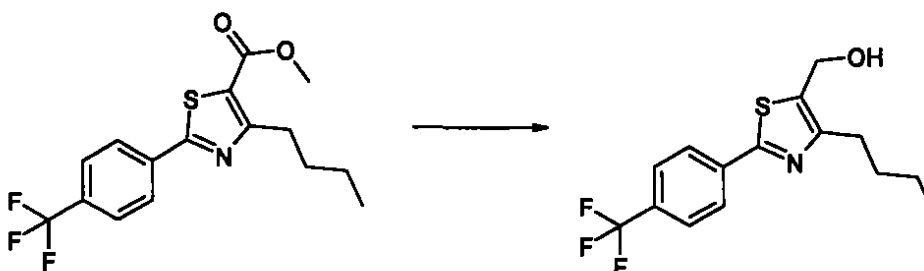


Éster metílico del ácido 4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico



- Se disolvieron 5,0 g de éster metílico del ácido 3-oxo-heptanoico en 80 ml de diclorometano seco y se añadieron 2,82 ml de cloruro de sulfuro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 20 ml de agua y la mezcla de reacción se extrajo cinco veces con porciones de 30 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se separó a presión reducida para obtener 6,0 g de éster metílico del ácido 2-cloro-3-oxo-heptanoico en forma de material bruto. Este material se usó sin purificación adicional.
- Se disolvieron 6,0 g del éster metílico del ácido 2-cloro-3-oxo-heptanoico en 50 ml de etanol y se añadieron 6,4 g de 4-(trifluorometil)tiobenzamida. La mezcla de reacción se calentó a reflujo toda la noche. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía con el eluyente n-heptano:acetato de etilo = 100:1 => 60:1. Esto produce 7,4 g de éster metílico del ácido 4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico en forma de aceite amarillo.
- C₁₆H₁₆F₃NO₂S (343,37), EM (ESI): 344,1 (M+H⁺), R_f (n-heptano. acetato de etilo = 4:1) = 0,62.

[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-yl]-metanol

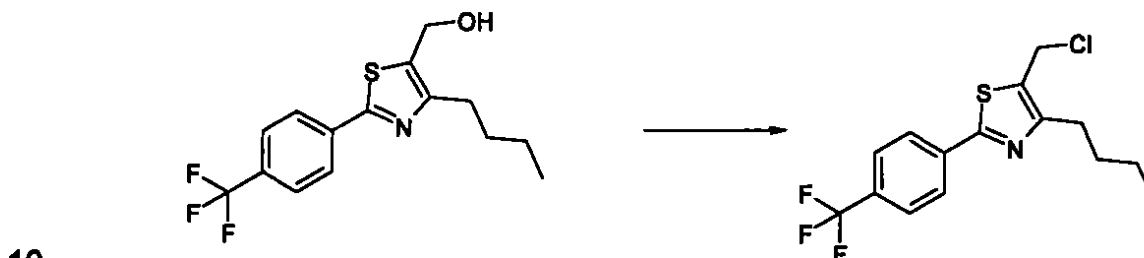


Se disolvieron 1,2 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano seco. Se añadieron 5,3 g de éster metílico del ácido 4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico, disuelto en 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en un periodo de una hora, y después se añadieron 50 ml de

disolución saturada de cloruro amónico y 50 ml de una disolución de ácido clorhídrico 1 molar. La mezcla de reacción se extrajo cinco veces con porciones de 60 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar 4,6 g de [4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol en forma de un aceite amarillo, que solidificó tras reposar a temperatura ambiente

5 C₁₅H₁₆F₃NOS (315,36), EM (ESI)⁺ 316,4 (M+H⁺)

4-Butil-5-clorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol

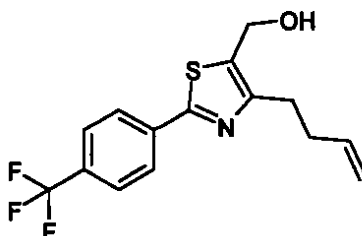


Se disolvió 1,0 g de [4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol en 50 ml de diclorometano, y se añadieron 0,88 ml de trietilamina y 0,39 ml de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de tres horas, y después se añadieron 100 ml de diclorometano, y la mezcla de reacción se lavó con 50 ml de disolución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. Esto proporcionó 1,0 g de 4-butil-5-clorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol en forma de aceite amarillo

15 C₁₅H₁₅ClF₃NS (333,81), EM (ESI)⁺ 334,3 (M+H⁺)

20

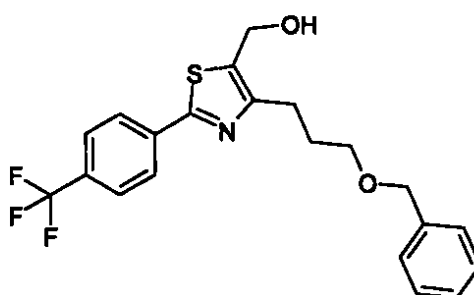
[4-But-3-enil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol



De acuerdo con el método descrito para el [4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol, se obtuvo el [4-but-3-enil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol a partir del éster etílico del ácido 3-oxo-hept-6-enoico y 4-(trifluoro)tiobenzamida.

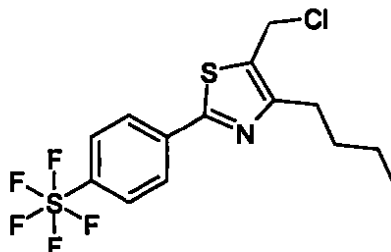
25 C₁₅H₁₄F₃NOS (313,34), EM (ESI)⁺ 312 (M-H⁺).

4-(3-Benciloxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol



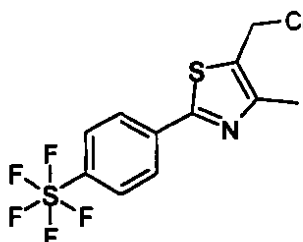
- De acuerdo con el método descrito para el [4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol, se obtuvo el [4-(3-benciloxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol a partir del conocido éster metílico del ácido 6-benciloxi-3-oxo-hexanoico y 4-(trifluoro)tiobenzamida
- 5 C₂₁H₂₀F₃NO₂S (407,45), MS(ESI). 408 (M+H⁺)

10 4-Butil-5-clorometil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol



- De acuerdo con el método descrito para el 4-butil-5-clorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol, se obtuvo el 4-butil-5-clorometil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol a partir del éster metílico del ácido 3-oxo-heptanoico y 4-(pentafluorosulfanil)tiobenzamida disponibles en el comercio.
- 15 C₁₄H₁₅ClF₅NS₂ (391,86), EM (ESI). 392,3 (M+H⁺)

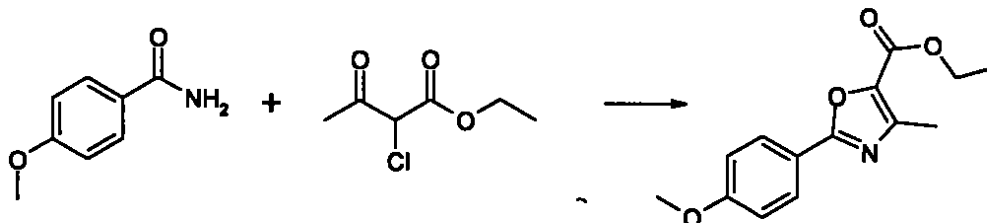
5-Clorometil-4-metil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol



- De acuerdo con el método descrito para el 4-butil-5-clorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol, se obtuvo el 5-clorometil-4-metil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol a partir de 2-cloroacetoacetato de etilo y 4-(pentafluorosulfanil)tiobenzamida disponibles en el comercio
- 20

C₁₁H₉ClF₅NS₂ (349,77), EM (ESI): 350,4 (M+H⁺).

Ester etílico del ácido 2-(4-Metoxi-fenil)-4-metil-oxazol-5-carboxílico

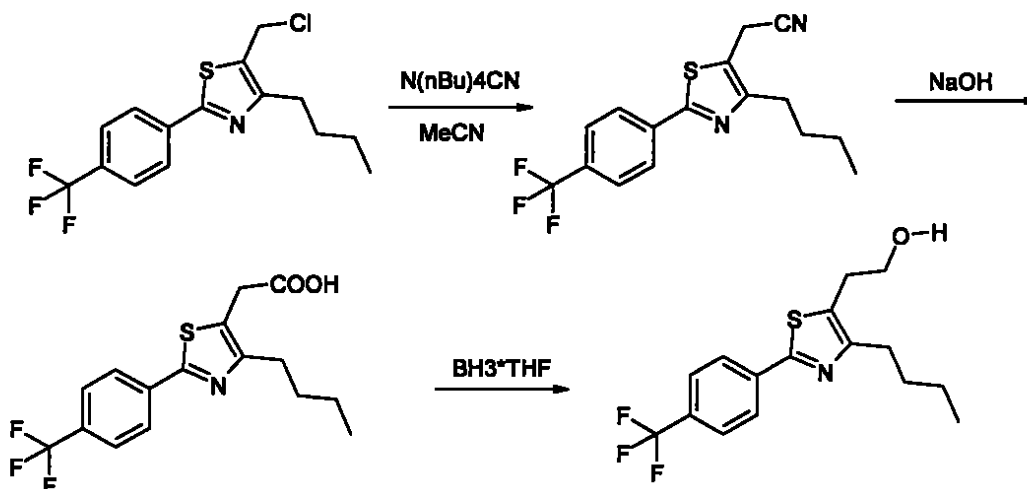


- 5 Se disolvieron 40,0 g de 4-metoxibenzamida en 400 ml de etanol. La mezcla se calentó hasta 50°C y se añadieron 48,8 ml de 2-cloroacetoacetato de etilo de una vez. La mezcla resultante se puso a reflujo durante cuatro días. La mezcla de reacción de enfrió y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice para obtener 23,5 g del
- 10 éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-4-metil-oxazol-5-carboxílico como un sólido. C₁₄H₁₅NO₄ (261,28), MS(ESI). 262,1 (M+H⁺).

Síntesis de las unidades estructurales según el procedimiento E:

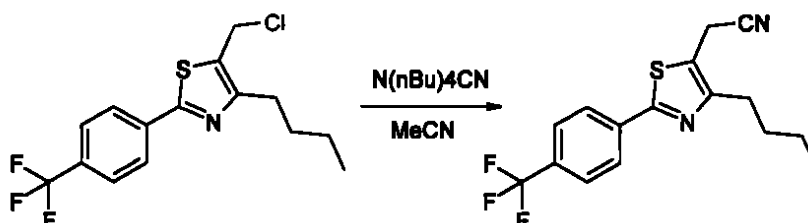
15

2-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol



20

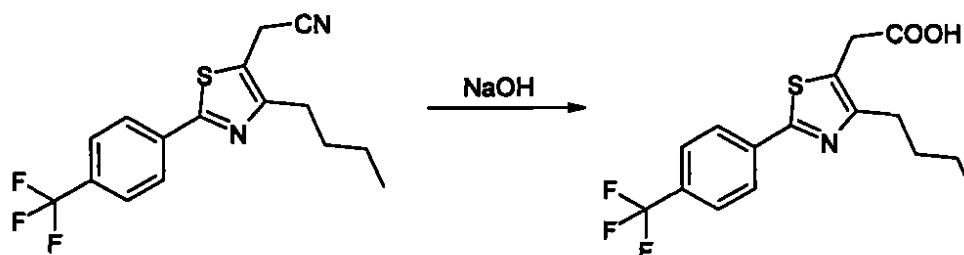
[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-acetonitrilo



Se disolvieron 3,0 g de 4-butil-5-clorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol en 50 ml de acetonitrilo. A esta disolución se añadieron 2,89 g de cianuro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió una mezcla de disolución saturada de NaHCO₃, hielo y acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo tres veces en porciones de 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua helada y salmuera, y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con el eluyente n-heptano/acetato de etilo = 5:1 para proporcionar 1,1 g de [4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-acetonitrilo en forma de aceite.

C₁₆H₁₅F₃N₂S (324,37), EM (ESI) 325,3 (M+H⁺), R_f (n-heptano/acetato de etilo = 4:1) = 0,32.

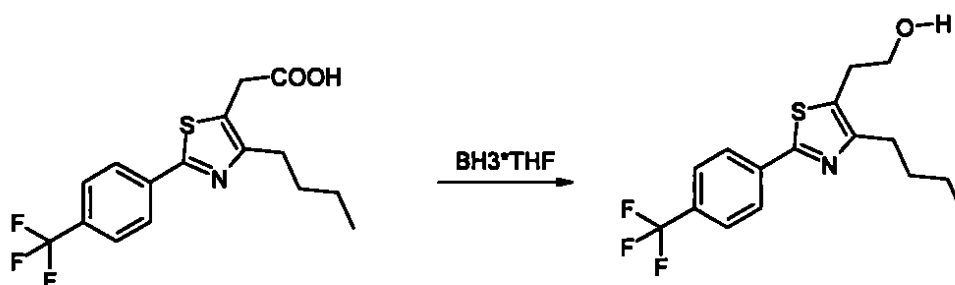
Ácido [4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-acético



Se disolvieron 1,1 g de [4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-acetonitrilo en una mezcla de 1 ml de agua y 6 ml de isopropanol. Se añadieron 1,36 g de hidróxido sódico, y la mezcla se calentó a 100°C. Después de tres horas, la mezcla de reacción enfriada se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se separó el disolvente para proporcionar 1,15 g de ácido [4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-acético bruto en forma de un aceite pardo. Este material se usó sin purificar.

C₁₆H₁₆F₃NO₂S (343,37), EM (ESI) 344,4 (M+H⁺).

2-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol

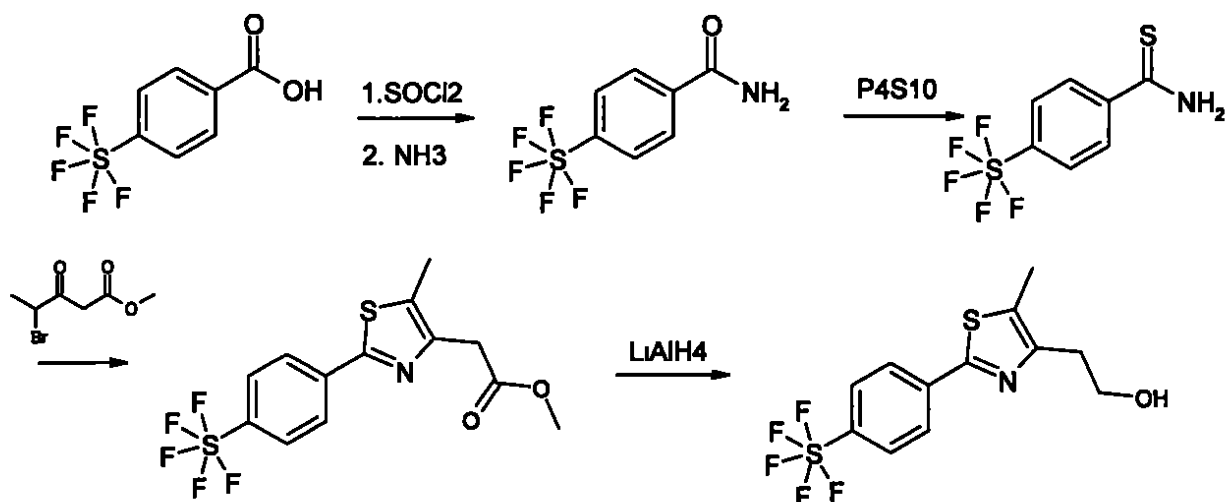


- Se disolvieron 1,15 g de ácido [4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-acético bruto en 50 ml de tetrahidrofurano y se enfriaron en un baño de hielo a 0°C. Se añadieron a 0°C, 9,3 ml de disolución de complejo de borano y tetrahidrofurano 1 M. La mezcla de reacción se calentó a 55°C y se agitó durante una hora a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadieron 50 ml de agua. Se añadió la capa orgánica. El tetrahidrofurano se separó a vacío, y el residuo se extrajo tres veces con porciones de 80 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y el disolvente se separó a vacío para proporcionar 1,1 g de 2-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol bruto en forma de aceite marrón. Este material se usó sin purificar.
- C₁₆H₁₈F₃NOS (329,39), EM (ESI): 330,4 (M+H⁺).

Síntesis de las unidades estructurales de acuerdo con el procedimiento G:

15

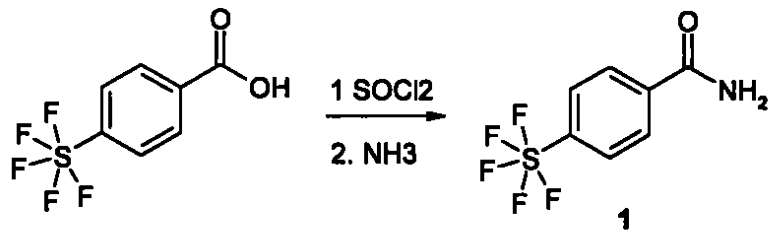
2-[5-metil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol-4-il]-etanol



20

4-Pentafluorosulfanil-benzamida

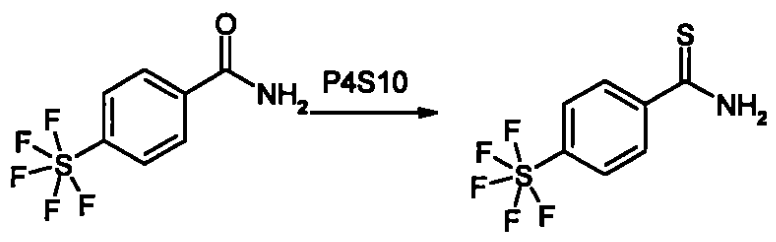
142
A3



Se calentaron a reflujo 20 g de ácido 4-pentafluorosulfanil-benzoico en 300 ml de cloruro de tionilo durante tres horas. El cloruro de tionilo se separó a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en 100 ml de tetrahidrofurano. Esta disolución se añadió gota a gota a 80 ml de una disolución concentrada de amoníaco. El disolvente se separó a vacío y el residuo resultante se disolvió en 300 ml de agua y se extrajo tres veces con porciones de 250 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, y el disolvente se separó a vacío para proporcionar 24,5 g de 4-pentafluorosulfanil-benzamida en forma de un sólido amarillo. Este material se usó sin purificar.

C₇H₆F₅NOS (247,19), EM (ESI) 248 (M+H⁺).

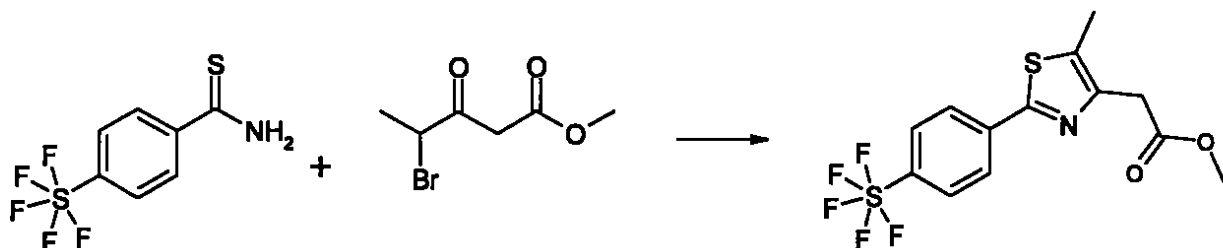
4-Pentafluorosulfanil-tiobenzamida



Se disolvieron 9 g de pentasulfuro de fósforo en 300 ml de tolueno. Se añadieron 16,8 g de NaHCO₃ y la mezcla se calentó a reflujo durante treinta minutos. Después, se añadieron 25,2 g de 4-pentafluorosulfanil-benzamida disueltos en 200 ml de tolueno, y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante tres horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo resultante se disolvió en 300 ml de salmuera y se extrajo tres veces con porciones de 250 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, y el disolvente se separó a vacío para proporcionar 17,4 g de 4-pentafluorosulfanil-tiobenzamida en forma de un sólido amarillo.

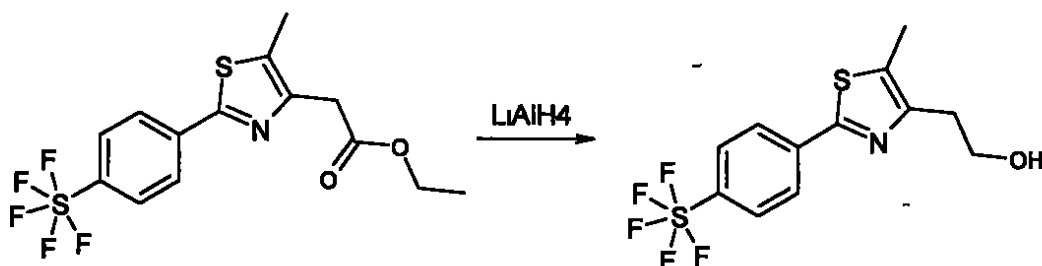
C₇H₆F₅NS₂ (263,25), EM (ESI) 264 (M+H⁺)

Éster etílico del ácido [5-metil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol-4-il]-acético



- Se disolvieron 10 g de 4-pentafluorosulfanil-tiobenzamida y 9,93 g de éster metílico del ácido 4-bromo-3-oxo-pentanoico en 30 ml de acetona y se calentaron a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción enfriada se diluyó añadiendo 250 ml de acetato de etilo y se lavó tres veces con disolución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con el eluyente n-heptano:acetato de etilo = 5:1 para proporcionar 4,5 g de éster etílico del ácido [5-metil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol-4-il]-acético en forma de un aceite que solidificó tras reposar.
- $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{NO}_2\text{S}_2$ (373,37), EM (ESI): 374 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2-[5-Metil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol-4-il]-etanol

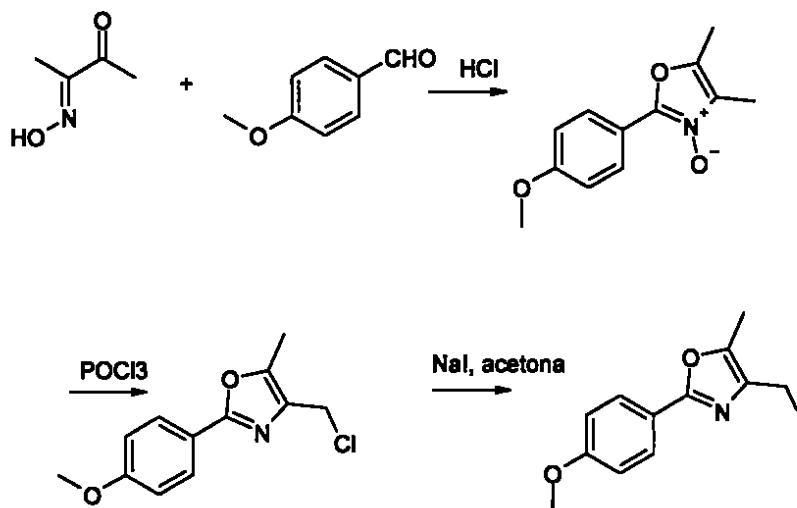


- Se suspendieron 458 mg de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano seco y se enfriaron en un baño de hielo. A esta suspensión enfriada en hielo, se añadieron 4,5 g de éster etílico del ácido [5-metil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol-4-il]-acético, disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante una hora. Después se añadieron 300 ml acetato de etilo y 20 ml de disolución saturada de NH_4Cl . Se separó la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , y el disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con el eluyente n-heptano:acetato de etilo = 2:1 para proporcionar 1,44 g de 2-[5-metil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol-4-il]-etanol en forma de un aceite que solidificó tras reposar.

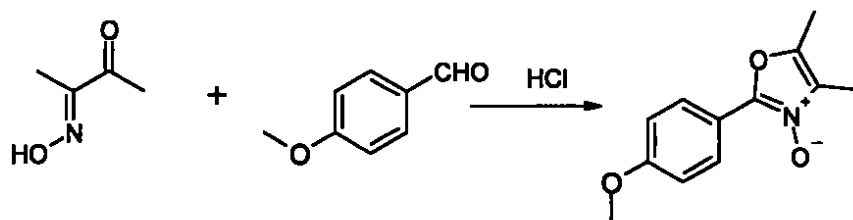
C₁₂H₁₂F₅NOS₂ (345,36), EM (ESI). 346 (M+H⁺)

Síntesis de las unidades estructurales de acuerdo con el procedimiento H:

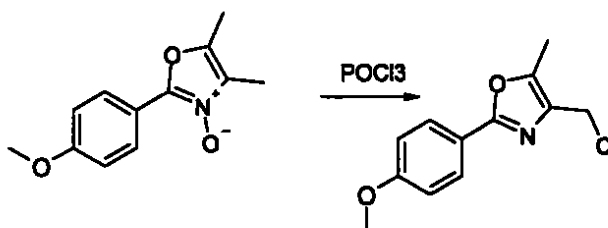
5 4-Yodometil-2-(4-metoxifenil)-5-metiloxazol



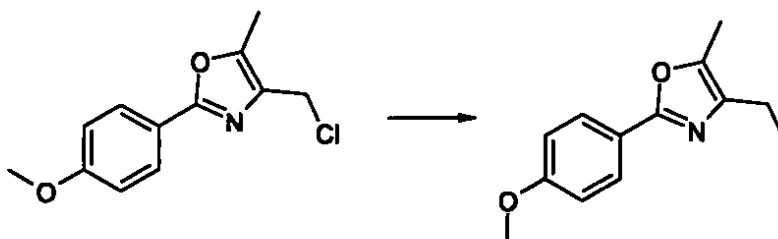
3-Óxido de 2-(4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-oxazol



- 10 Se añaden 50,6 g de monooxima de diacetilo y 66,7 ml de 4-metoxi-benzaldehído a 100 ml de ácido acético glacial, y se introduce HCl gaseoso durante 30 minutos, con enfriamiento con hielo. El producto se hace precipitar en forma del hidrocloreuro, por adición de metil terc-butil éter y se filtra con succión, y el precipitado se lava con metil terc-butil éter. El precipitado se suspende en agua y el pH se hace alcalino usando amoníaco. La mezcla de reacción se extrae tres veces con 200 ml de diclorometano en cada caso, las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y después el disolvente se separa a presión reducida. Esto produce 82,1 g del 3-óxido de 2-(4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-oxazol en forma de un sólido blanco C₁₂H₁₃NO₃ (219,24), EM (ESI) = 220 (M+H⁺).

4-Clorometil-2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol

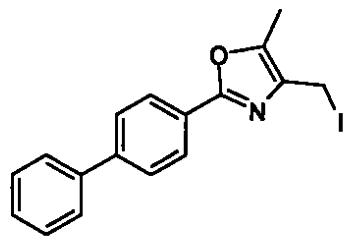
- Se disuelven 82 g de 3-óxido de 2-(4-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-oxazol en 400 ml de cloroformo, se añaden 37,4 ml de oxiclورو de fósforo, y la mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría a 0°C, el pH se hace ligeramente alcalino usando amoniaco, y la mezcla se extrae tres veces con 100 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y se secan sobre MgSO₄, y después el disolvente se separa a presión reducida. El residuo se purifica en gel de sílice usando como fase móvil n-heptano:acetato de etilo = 80:1 => 5:1. Esto produce 46,3 g de 4-clorometil-2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol en forma de un sólido amarillo. C₁₂H₁₂ClNO₂ (237,69), EM (ESI) = 238 (M+H⁺), R_f (n-heptano acetato de etilo) = 7:3 = 0,45

4-Yodometil-2-(4-metoxifenil)-5-metiloxazol

- Se calientan 19,9 g de 4-clorometil-2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol junto con 37,7 g de yoduro sódico, en 300 ml de acetona, a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, el disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se disolvió en 300 ml de metil terc-butil-éter, la mezcla se lava tres veces con disolución saturada de Na₂S₂O₃, y se seca sobre MgSO₄, y después el disolvente se separa a presión reducida. Esto da 49,8 g de 4-yodometil-2-(4-metoxifenil)-5-metiloxazol en forma de un sólido pardo claro C₁₂H₁₂I₂NO₂ (329,14), EM (ESI) 330 (M+H⁺).

25 4-Yodometil-5-metil-2-p-bifeniloxazol

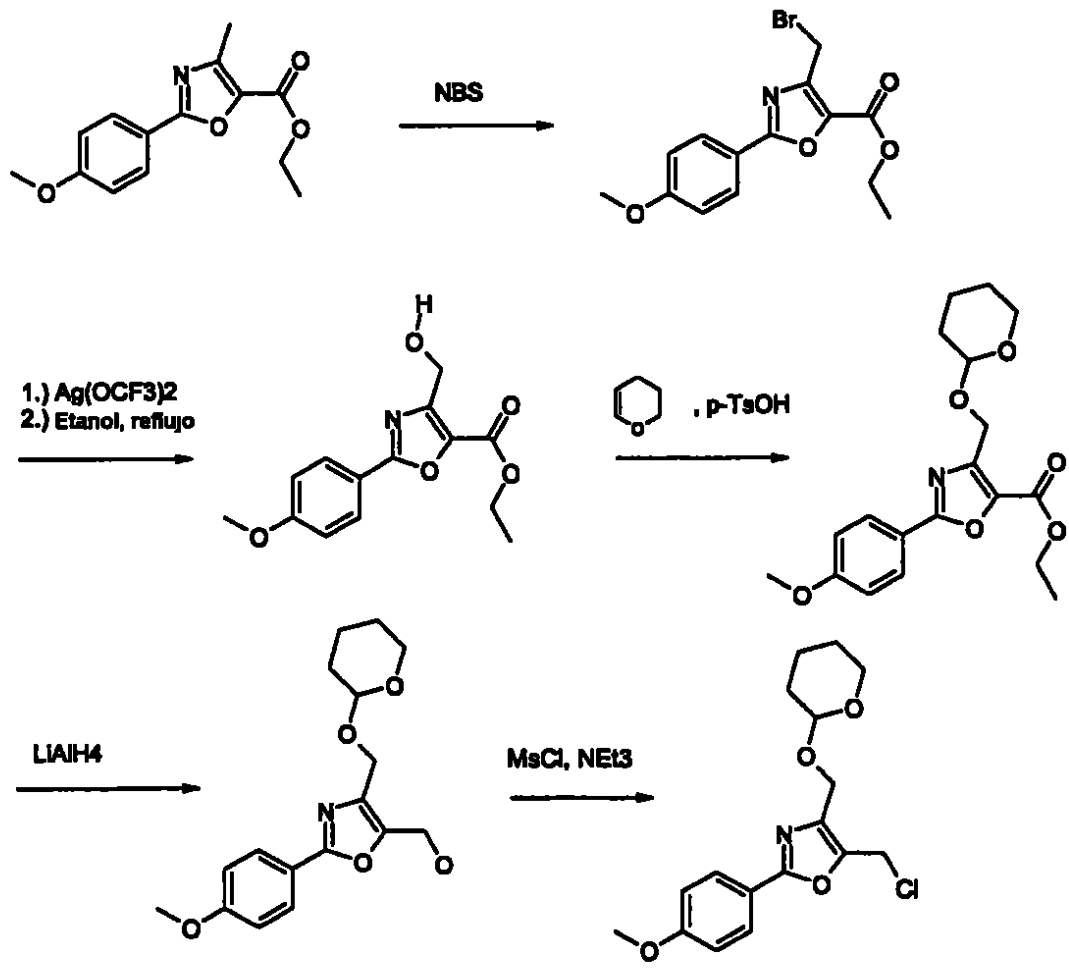
146
147



De forma análoga a la síntesis de la unidad estructural del 4-yodometil-2-(4-metoxifenil)-5-metiloxazol, la monooxima de diacetilo y el p-bifenilcarbaldehído dieron
5 el 4-yodometil-5-metil-2-p-bifeniloxazol.
C₁₂H₁₂INO (375,21), EM (ESI): 376 (M+H⁺).

Síntesis de las unidades estructurales según el procedimiento J:

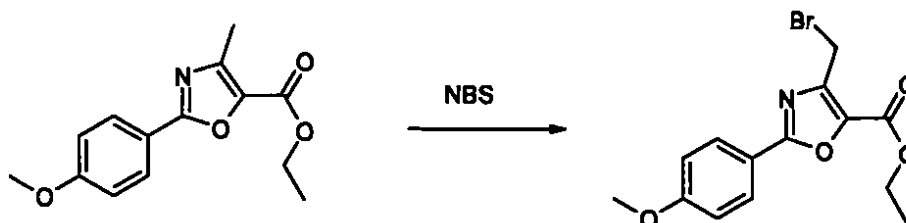
- 10 [2-(4-metoxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-il]-metanol y 5-clorometil-2-(4-metoxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol



Éster etílico del ácido 4-bromometil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-carboxílico

145
148

68

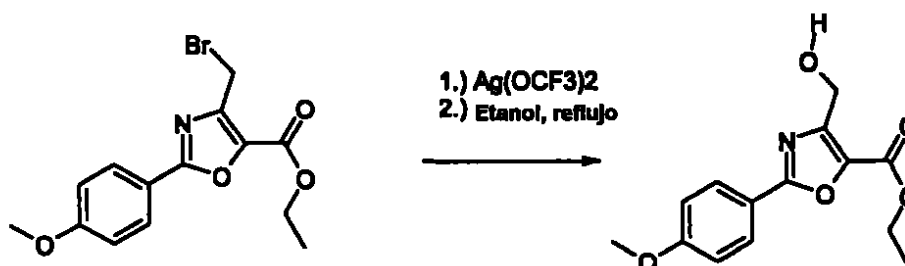


A una disolución en ebullición de 23,5 g del éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-4-metil-oxazol-5-carboxílico en 250 ml de tetracloro-metano se añadió poco a poco una mezcla de 5,92 g de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) y 19,3 g de N-bromosuccinimida

5 La mezcla de reacción se puso a reflujo durante siete horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró sobre un lecho de celita y el disolvente se eliminó a vacío para obtener 30,7 g del éster etílico del ácido 4-bromometil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-carboxílico bruto. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 C₁₄H₁₄BrNO₄ (340,18), MS(ESI)⁺ 340,0 y 342,0 (M+H⁺), R_f(acetato de etilo.n-heptano = 7.3) = 0,43)

Ester etílico del ácido 4-hidroximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-carboxílico



15

Se disolvieron 30,7 g del éster etílico del ácido 4-bromometil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-carboxílico bruto en 170 ml de dimetilformamida seca. Se añadieron 29,95 g de trifluoroacetato de plata y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 100 ml de salmuera y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de

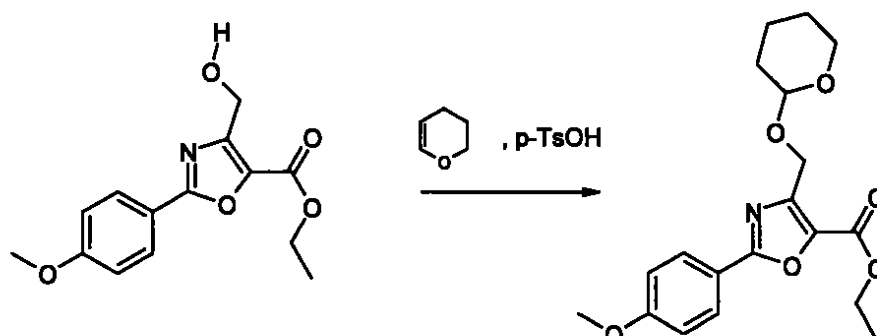
20 reacción se filtró con un lecho de celita, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se disolvió en 200 ml de etanol. La mezcla se calentó a reflujo durante tres horas.. Después el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en agua y se

25 extrajo cinco veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (eluyendo con n-heptano/acetato de etilo = 5/1 => acetato de etilo) para obtener 17,8 g del éster etílico del ácido 4-hidroximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-carboxílico como un sólido.

148
149

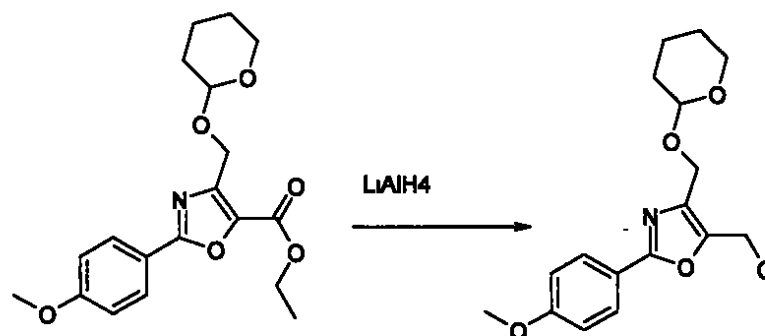
C₁₄H₁₅NO₅ (277,28), MS(ESI): 278,1 (M+H⁺), R_f(acetato de etilo:n-heptano = 1:2) = 0,11).

5 Ester etílico del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-carboxílico



- Se disolvieron 10,0 g del éster etílico del ácido 4-hidroximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-carboxílico en 85 ml de diclorometano. Se añadieron 4,0 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano y 1,85 mg de p-toluenesulfonato de piridinio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (eluyendo con n-heptano acetato de etilo = 4:1 => 1:1) para obtener 12,3 g del éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-carboxílico como un aceite
- 15 C₁₉H₂₃NO₆ (361,40), MS(ESI): 362,2 (M+H⁺), 278,2 (M-THP+H⁺), R_f(acetato de etilo:n-heptano = 1.1) = 0,56).

[2-(4-Metoxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-il]-metanol

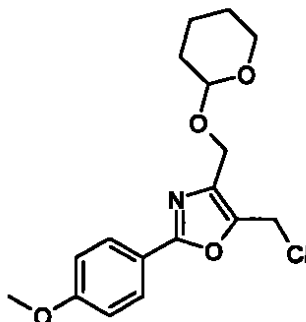


- 20 A una suspensión enfriada de 2,73 g de hidruro de litio y aluminio en 180 ml de tetrahydrofurano se añadió una disolución de 12,3 g del éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-carboxílico en 120 ml de tetrahydrofurano a 0°C. Se quitó el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo en

- un baño de hielo y se añadieron 100 ml de acetato de etilo seguido por la adición de 300 ml de metil terc-butil éter. Después se añadió una disolución de 10,92 g de hidróxido sódico en 12,3 ml de agua. El precipitado sólido se separó filtrando a través de un lecho de celita. El filtrado se secó sobre MgSO_4 y después se eliminó el disolvente a vacío para obtener 11,8 g de [2-(4-metoxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-il]-metanol como un sólido.

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (319,36), MS(ESI): 320,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{Rf}(\text{acetato de etilo n-heptano} = 1:1) = 0,18$

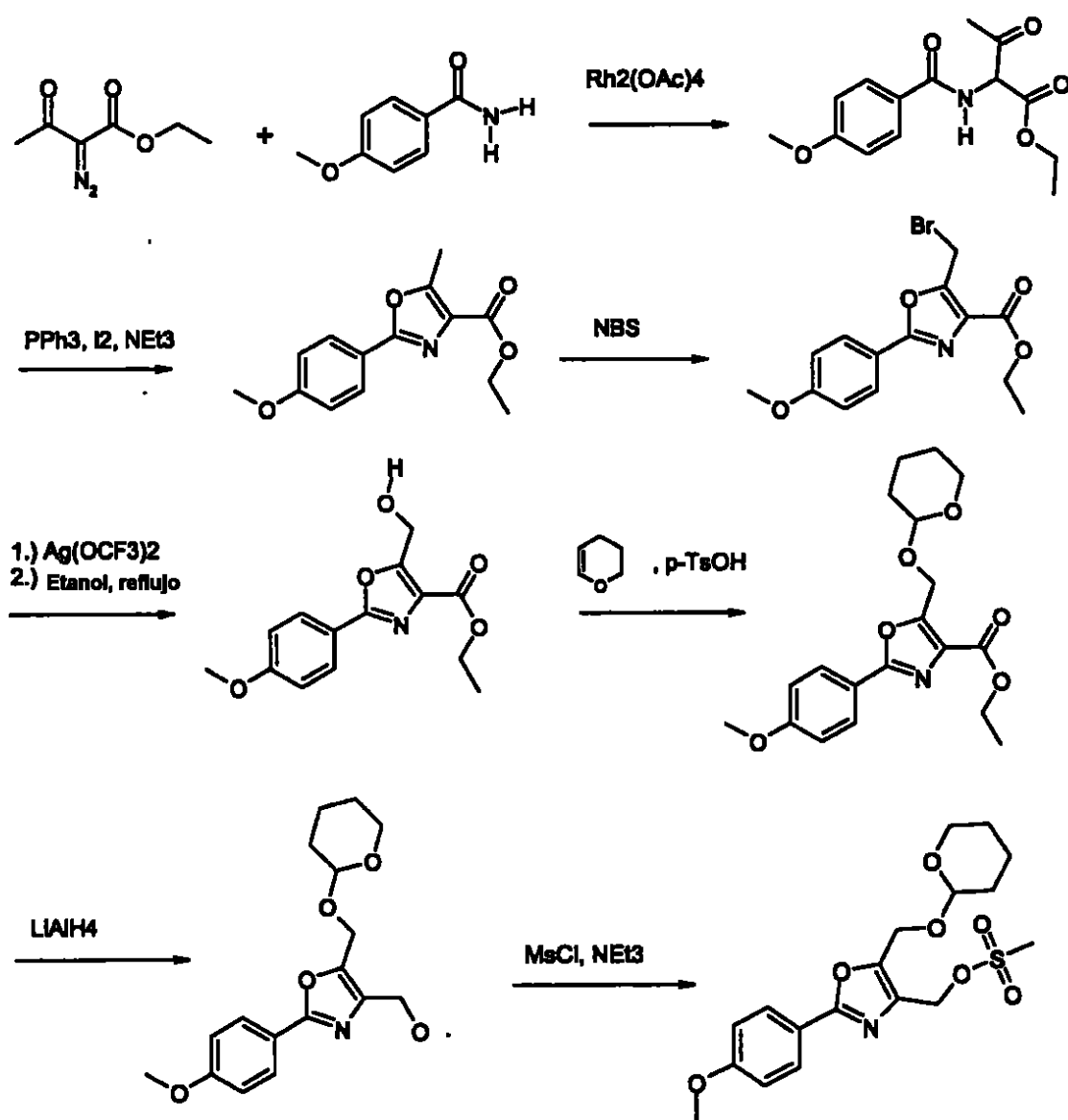
10 5-Clorometil-2-(4-metoxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol



- Se disolvieron 2,0 g de [2-(4-metoxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-il]-metanol en 30 ml de diclorometano y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadieron 0,88 ml de trietilamina, seguido por la adición de 0,49 ml de cloruro de metanosulfonilo. Se quitó el baño de hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente a vacío para obtener 2,5 g de 5-clorometil-2-(4-metoxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol como un aceite que se utilizó sin purificación adicional.
- 20 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ (337,81), MS(ESI): 338,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{Rf}(\text{acetato de etilo.n-heptano} = 1:1) = 0,42$).

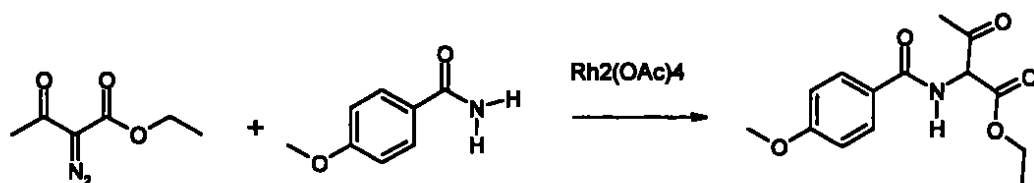
Síntesis de las unidades estructurales según el procedimiento K:

- 25 [2-(4-Metoxi-fenil)-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-il]-metanol y éster 2-(4-metoxi-fenil)-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-ilmetílico del ácido metano-sulfónico



Éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-benzoilamino)-3-oxo-butírico

5



Durante 5 horas se añadió gota a gota una disolución de 12,1 g de 2-diazo-3-oxobutanoato de etilo² en 100 ml de 1,2-dicloroetano a una disolución en ebullición de 9,0 g de 4-metoxibenzamida y 1,05 g de dímero de acetato de rodio(II) en 200 ml de

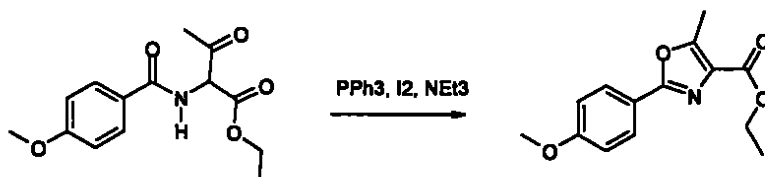
² J.Chem.Soc., Perkin Trans 1, 1998, 591-600.

1,2-dicloroetano seco La mezcla se puso a reflujo durante treinta minutos, se dejó enfriar, se evaporó a vacío y se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice para obtener 11,3 g del éster etílico del ácido 2-(4-metoxibenzoilamino)-3-oxo-butírico.

- 5 $C_{14}H_{17}NO_5$ (279,30), MS(ESI). 280,2 ($M+H^+$), R_f (acetato de etilo:n-heptano = 1:1) = 0,32).

Éster etílico del ácido 2-(4-Metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-carboxílico

10

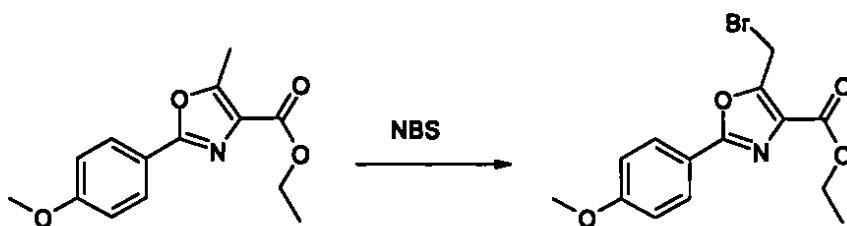


Se añadieron secuencialmente 23,2 ml de trietilamina y una disolución de 11,3 g del éster etílico del ácido 2-(4-metoxibenzoilamino)-3-oxo-butírico en 200 ml de diclorometano a una disolución agitada de 20,5 g de yodo y 21,2 g de trifenilfosfina en 500 ml de diclorometano seco La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice para obtener 6,0 g del éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-carboxílico como un sólido amarillo claro.

- 15 $C_{14}H_{15}NO_4$ (261,28), MS(ESI): 262,2 ($M+H^+$), R_f (acetato de etilo:n-heptano = 2:1) = 0,31).

Éster etílico del ácido 5-bromometil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico

25



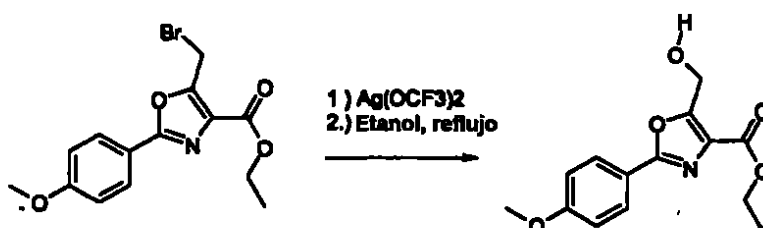
A una disolución en ebullición de 6,0 g del éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-carboxílico en 100 ml de tetracloro-metano se añadió poco a poco una mezcla de 1,51 g de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) y 4,9 g de N-bromosuccinimida.

682
B3

La mezcla de reacción se puso a reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró sobre un lecho de celita y el disolvente se eliminó a vacío para obtener 10,6 g del éster etílico del ácido 5-bromometil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico bruto, que contenía algo del subproducto dibromado. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

$C_{14}H_{14}BrNO_4$ (340,18), MS(ESI). 340,0 y 342,0 ($M+H^+$), R_f (acetato de etilo:n-heptano = 2:1) = 0,27).

Éster etílico del ácido 5-hidroximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico



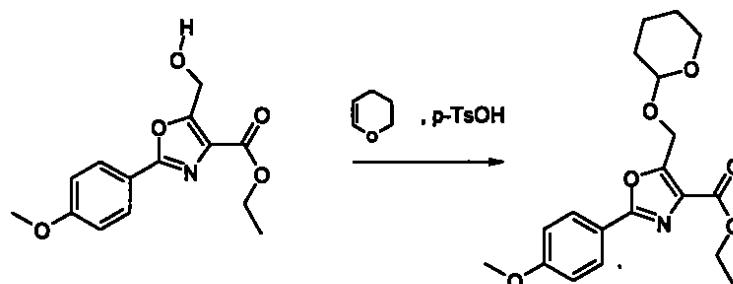
Se disolvieron 8,0 g del éster etílico del ácido 5-bromometil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico en 50 ml de dimetilformamida seca. Se añadieron 7,8 g de trifluoroacetato de plata y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron 30 ml de salmuera y la mezcla se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró con un lecho de celita, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se disolvió en 200 ml de etanol. La mezcla se calentó a reflujo durante tres horas. Después el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en agua y se extrajo cinco veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (eluyendo con n-heptano:acetato de etilo = 2:3 => acetato de etilo) para obtener 4,8 g del éster etílico del ácido 5-hidroximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico como un sólido.

$C_{14}H_{15}NO_5$ (277,28), MS(ESI): 278,1 ($M+H^+$), R_f (acetato de etilo:n-heptano = 1:2) = 0,09).

Éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-carboxílico

163
15A

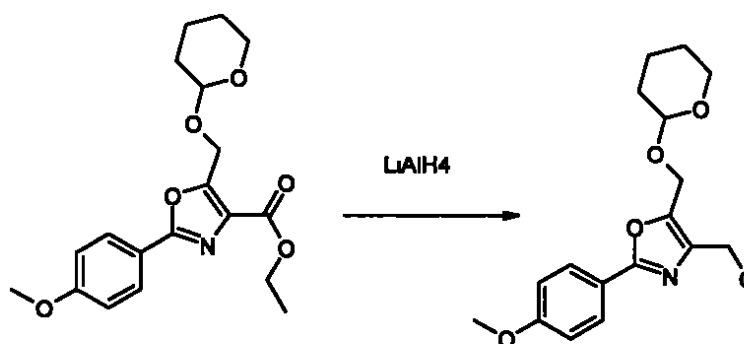
74



Se disolvieron 4,8 g del éster etílico del ácido 5-hidroximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico en 75 ml de diclorometano. Se añadieron 1,9 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano y 870 mg de p-toluenesulfonato de piridinio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (eluyendo con n-heptano:acetato de etilo = 3:1 => 1:1) para obtener 5,3 g del éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-carboxílico. C₁₉H₂₃NO₆ (361,40), MS(ESI). 362,2 (M+H⁺), 278,1 (M-THP+H⁺).

10

[2-(4-Metoxi-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-il]-metanol

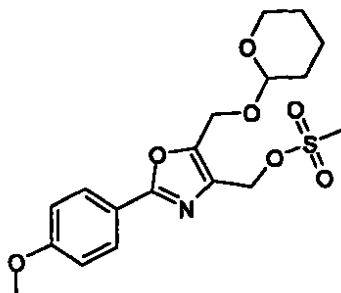


Se disolvieron 5,3 g del éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-carboxílico en 100 ml de tetrahidrofurano y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadieron 21,8 ml de una disolución uno molar de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano. Se quitó el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos. De nuevo se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se añadieron secuencialmente 6 ml de agua, 12 ml de NaOH al 15% y 18 ml de agua. Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celita y se lavó con acetato de etilo. Se secó el filtrado sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice (eluyendo

con n-heptano acetato de etilo = 6:4 => 9.1; acetato de etilo) para obtener 3,0 g de [2-(4-metoxi-fenil)-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-il]-metanol.

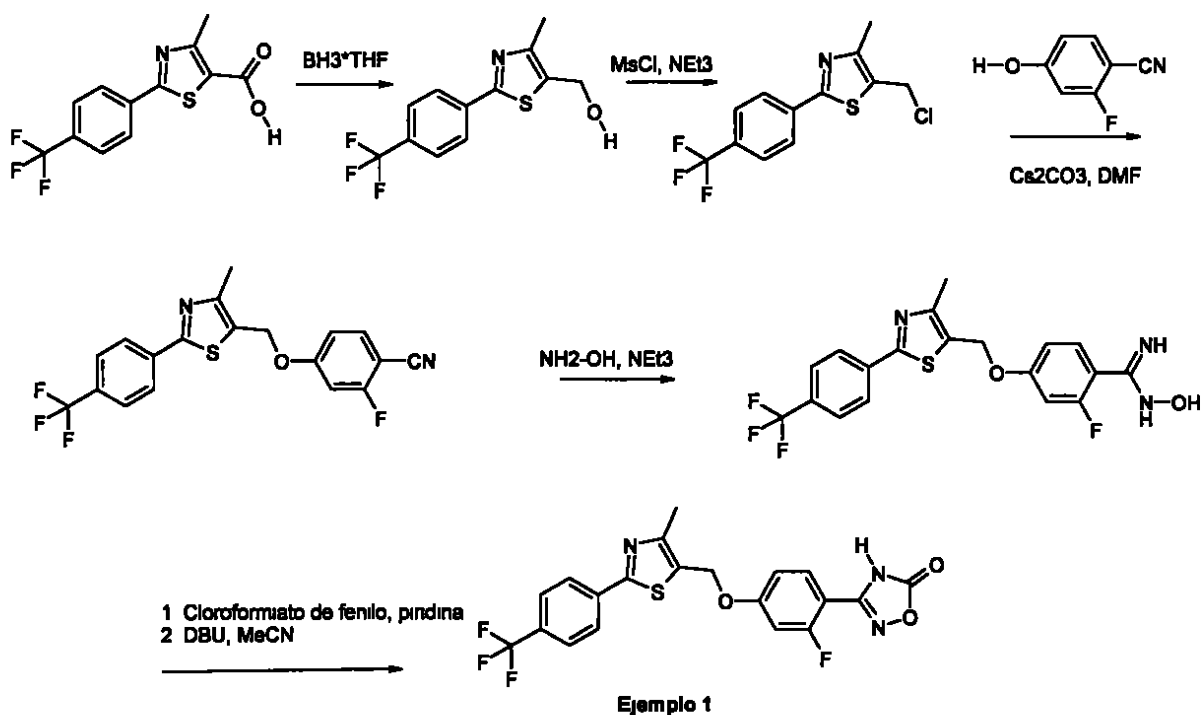
C₁₇H₂₁NO₅ (319,36), MS(ESI): 320,2 (M+H⁺)

5 Éster 2-(4-metoxi-fenil)-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-ilmetílico del ácido metanosulfónico

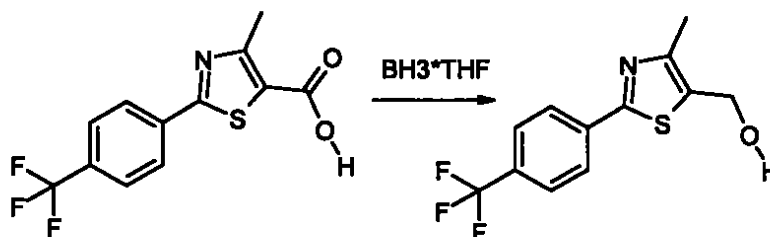


- Se disolvieron 0,44 g de [2-(4-metoxi-fenil)-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-il]-metanol en 30 ml de diclorometano y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadieron 0,29 ml de trietilamina, seguido por la adición de 0,13 ml de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora, después se quitó el baño de hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. Después la mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para obtener 0,55 mg del éster 2-(4-metoxi-fenil)-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-ilmetílico del ácido metanosulfónico como un aceite que se utilizó sin purificación adicional
- C₁₈H₂₃NO₇S (397,45), MS(ESI): 398,2 (M+H⁺).

20 Ejemplo 1
3-{2-Fluoro-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona



[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol



5

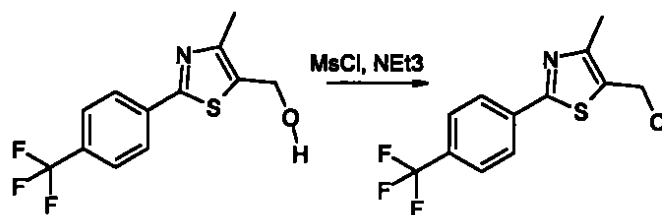
Se disolvieron 10,0 g de ácido 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico en 50 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de argón. Se añadieron 69,7 ml de complejo de borano-tetrahidrofurano (disolución 1 molar en tetrahidrofurano) y la mezcla se calentó a reflujo durante tres horas. A la mezcla de reacción enfriada se añadió agua y el disolvente se separó a vacío. El residuo se extrajo cinco veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 . El disolvente se separó a vacío para obtener 9,3 g de [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol en forma de un sólido amarillo.

10

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NOS}$ (273,28), EM (ESI): 274,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), $R_f = 0,21$ (n-heptano: acetato de etilo = 2:1).

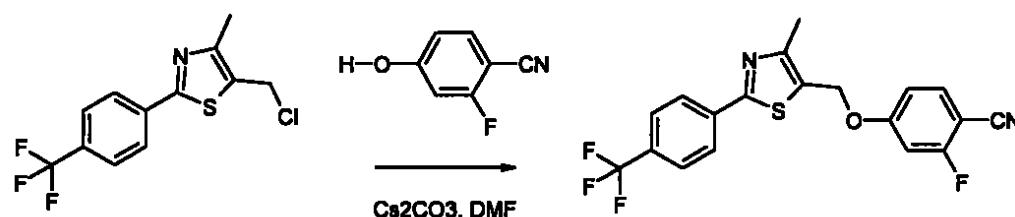
15

5-Clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol



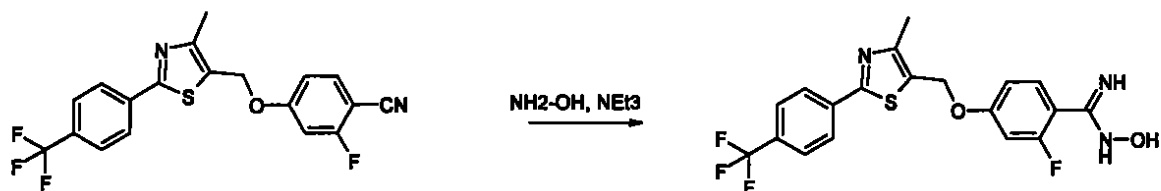
- Se disolvieron 3,0 g de [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol en 50 ml de diclorometano, y se añadieron 3,0 ml de trietilamina seguido de la adición de 1,36 ml de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron 100 ml de diclorometano y la mezcla se lavó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato sódico, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄. El disolvente se separó a vacío para obtener 3,3 g de 5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol bruto en forma de aceite pardo
- 10 C₁₂H₉ClF₃NS (291,72), EM (ESI)⁺ 292,2 (M+H⁺).

2-Fluoro-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo



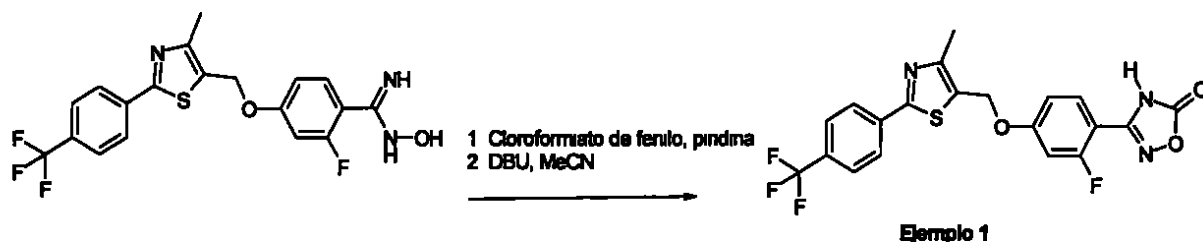
- Se disolvieron 560 mg de 5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol en 10 ml de dimetilformamida. Se añadieron 1,2 g de carbonato de cesio y 395 mg de 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Después, se añadieron 50 ml de metil-terc-butil-éter, la mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se separó a vacío. El material bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa, para obtener 153 mg de 2-fluoro-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo en forma de liofilizado amorfo
- 20 C₁₉H₁₂F₄N₂OS (392,38), EM (ESI)⁺ 393,1 (M+H⁺).

- 25 2-Fluoro-N-hidroxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzamidina



- Se disolvieron 153 mg de 2-fluoro-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo en una mezcla de 1 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de metanol. Se añadieron 265 mg de hidrocioruro de hidroxilamina seguido de la adición de 0,5 ml de tnetilamina. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante veinte horas. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo resultante se vertió en agua y se extrajo cinco veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y el disolvente se evaporó a vacío para obtener 138 mg de 2-fluoro-N-hidroxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzamidina en forma de un material bruto.
- $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (425,41), EM (ESI) 426,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 3-[2-Fluoro-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



- Se disolvieron 138 mg de 2-fluoro-N-hidroxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzamidina en 2 ml de diclorometano. Se añadieron 35 μl de pindina y 53 μl de cloroformiato de fenilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos. La mezcla de reacción se diluyó por adición de 20 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó a vacío. El residuo resultante se disolvió en 2 ml de acetonitrilo y se añadieron 105 μl de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se evaporó a vacío y el material bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 70 mg de 3-[2-fluoro-4-[4-

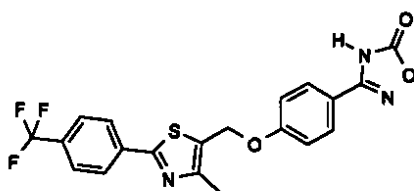
143
54

metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona en forma de un liofilizado amorfo

C₂₀H₁₃F₄N₃O₃S (451,40), EM (ESI): 452,1 (M+H⁺).

5 Ejemplo 2

3-{4-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



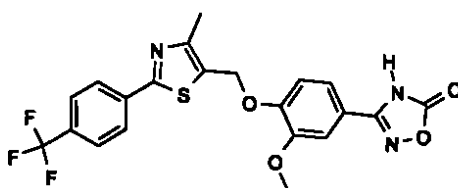
- 10 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo la 3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del 5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol y el 4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el comercio

C₂₀H₁₄F₃N₃O₃S (433,41), EM (ESI): 434,3 (M+H⁺).

15

Ejemplo 3

3-{3-Metoxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



20

- De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo la 3-{3-metoxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del 5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol y el 4-hidroxi-3-metoxi-benzonitrilo disponible en el comercio

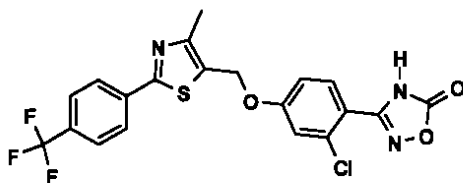
25

C₂₁H₁₆F₃N₃O₄S (463,44), EM (ESI): 464,2 (M+H⁺).

189
160

Ejemplo 4

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



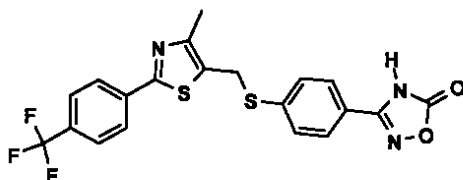
5

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo la 3-{2-cloro-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del 5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol y el 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el comercio

10 C₂₀H₁₃ClF₃N₃O₃S (467,86), EM (ESI): 468,2 (M+H⁺).

Ejemplo 5

3-{4-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



15

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo la 3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del 5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol y el 4-mercapto-benzonitrilo disponible en el comercio.

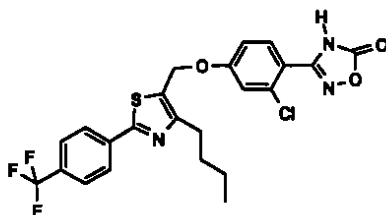
20

C₂₀H₁₄F₃N₃O₂S₂ (449,48), EM (ESI): 450,2 (M+H⁺).

Ejemplo 6

3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

25



1/40
161

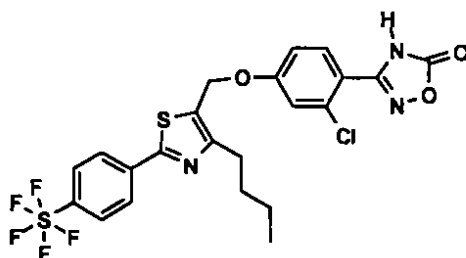
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo la 3-{4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del 4-butil-5-clorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol y el 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el comercio.

5 C₂₃H₁₉ClF₃N₃O₃S (509,94), EM (ESI): 510,3 (M+H⁺)

Ejemplo 7

3-{4-[4-Butil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

10



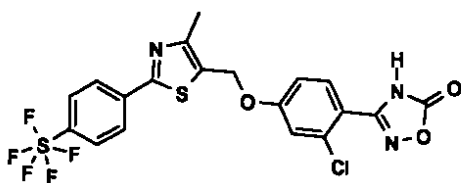
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo la 3-{4-[4-butil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del 4-butil-5-clorometil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol y el 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el comercio.

15

C₂₂H₁₉ClF₅N₃O₃S₂ (567,4), EM (ESI): 568,1 (M+H⁺)

Ejemplo 8

20 3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



25 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo la 3-{2-cloro-4-[4-metil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del 5-clorometil-4-metil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol y el 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el comercio.

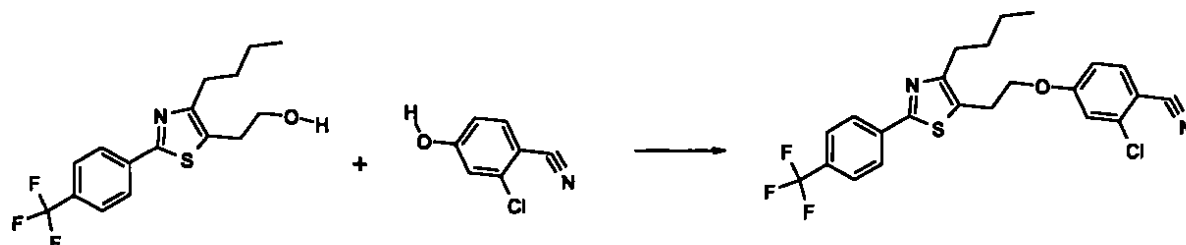
C₁₉H₁₃ClF₅N₃O₃S₂ (525,91), EM (ESI)⁺ 526,0 (M+H⁺).

Ejemplo 9

3-(4-{2-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-2-cloro-fenil)-4H-

5 [1,2,4]oxadiazol-5-ona

4-{2-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-2-cloro-benzonitrilo



10

A una disolución enfriada con hielo de 1,1 g de 2-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol disuelto en 50 ml de diclorometano, se añadieron 0,56 g de 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo y 0,95 g de trifenilfosfina disponibles en el comercio. A esta disolución se añadieron gota a gota 0,57 ml de azodicarboxilato de dietilo. Se quitó el

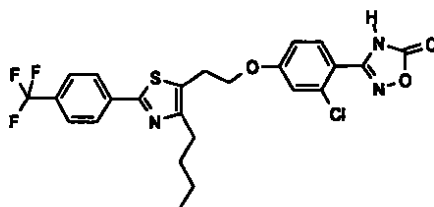
15 baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. El disolvente se separó a vacío, y el residuo se purificó por RP-HPLC para proporcionar 400 mg de 4-{2-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-2-cloro-benzonitrilo en forma de liofilizado.

C₂₃H₂₀ClF₃N₂O₃S (464,94), EM (ESI)⁺ 465,2 (M+H⁺)

20

3-(4-{2-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-2-cloro-fenil)-4H-

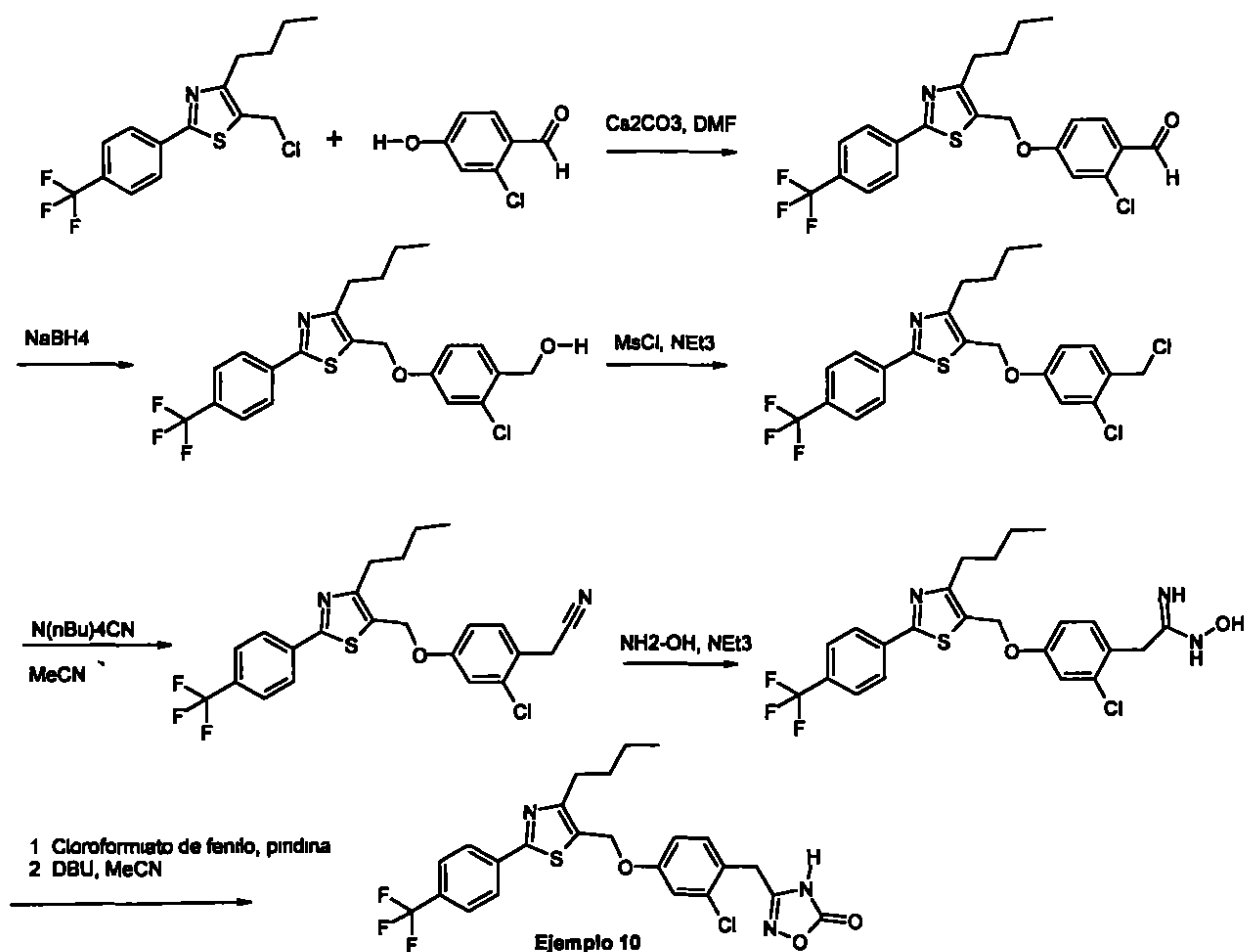
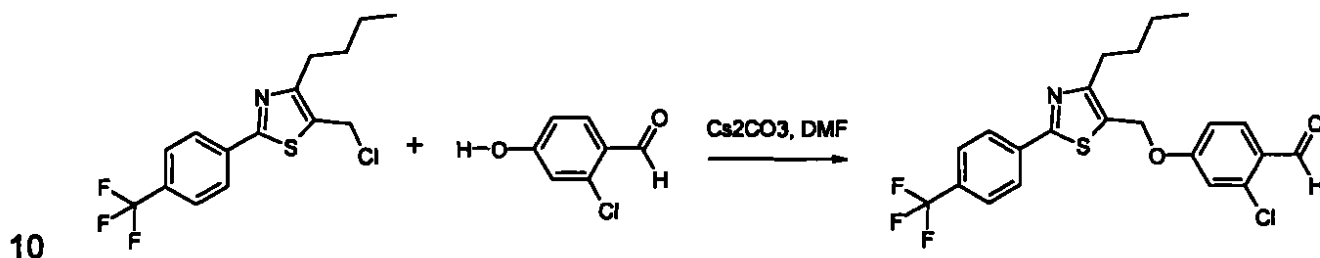
[1,2,4]oxadiazol-5-ona



25 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo la 3-(4-{2-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-2-cloro-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del 4-{2-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-2-cloro-benzonitrilo.

C₂₄H₂₁ClF₃N₃O₃S (523,97), EM (ESI)⁺ 524,3 (M+H⁺).

Ejemplo 10

3-[4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-bencil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-benzaldehído

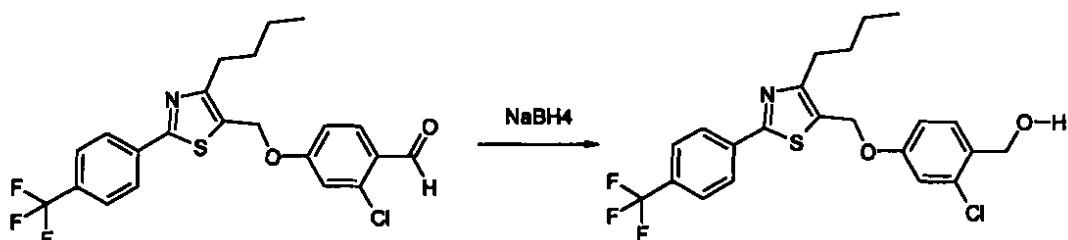
Se disolvieron 3,2 g de 4-butil-5-clorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol y 1,5 g de 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído en 150 ml de dimetilformamida. Se añadieron 4,7 g de

163
161

carbonato de cesio, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó por adición de 300 ml de acetato de etilo y se lavó tres veces con 50 ml de agua, disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se separó a vacío para proporcionar 3,0 g de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-benzaldehído en forma de un aceite.

5 C₂₂H₁₉ClF₃NO₂S (453,91), EM (ESI). 454,4 (M+H⁺), R_f (n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,63.

10 {4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-metanol



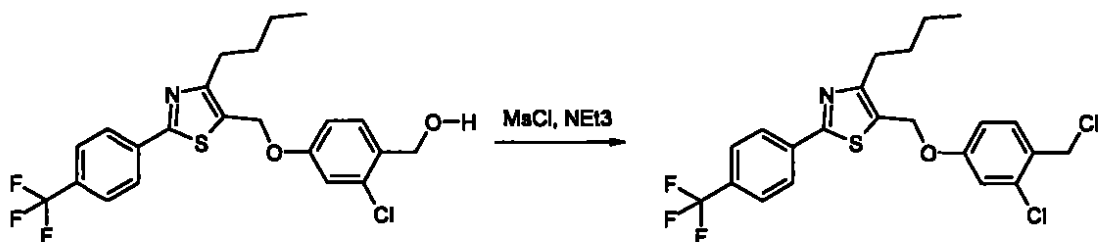
Se disolvieron 3,0 g de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-benzaldehído en 100 ml de metanol, y se añadieron 300 mg de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, y después se separó el disolvente a vacío y el residuo se disolvió en 100 ml de acetato de etilo. Esta disolución se lavó tres veces con 30 ml de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se separó a vacío para proporcionar 3,0 g de {4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-metanol en forma de un sólido amarillo pálido.

15 C₂₂H₂₁ClF₃NO₂S (455,93), EM (ESI). 456,4 (M+H⁺), R_f (n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,44.

20

4-Butil-5-(3-cloro-4-clorometil-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol

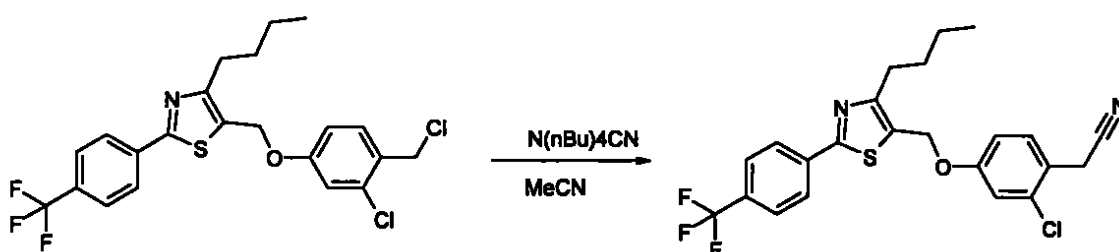
25



Se disolvieron 3,0 g de {4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-metanol y 1,84 ml de trietilamina en 150 ml de diclorometano. A esta disolución enfriada con hielo se añadieron 0,82 g de cloruro de metanosulfonilo. Se quitó el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas adicionales. La mezcla de reacción se lavó tres veces con 50 ml de disolución saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, y el disolvente se separó a vacío para proporcionar 3,1 g de 4-butil-5-(3-cloro-4-clorometil-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol en forma de material bruto. Este material se usó sin purificación adicional C₂₂H₂₀Cl₂F₃NOS (474,38), EM (ESI): 476,4 (M+H⁺).

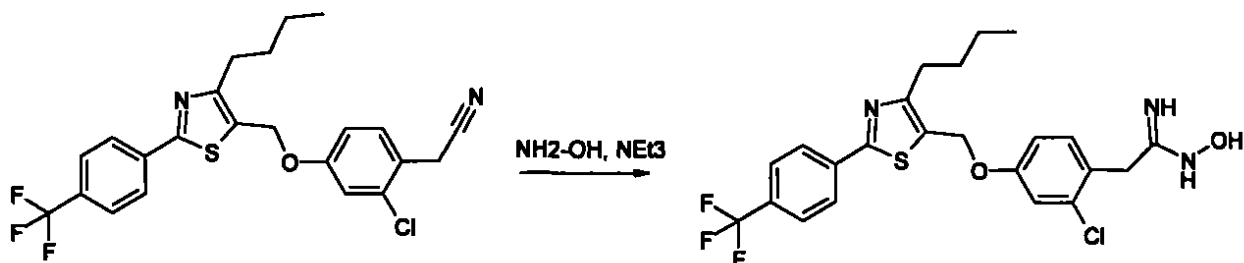
10

{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-acetonitrilo



- 15 Se disolvieron 3,1 g de 4-butil-5-(3-cloro-4-clorometil-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol bruto en 50 ml de acetonitrilo. Se añadieron 2,0 g de cianuro de tetrabutilamonio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después se añadió una mezcla de disolución saturada de NaHCO₃, hielo y acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo tres veces en porciones de 30
- 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua helada y salmuera, y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con el eluyente n-heptano:acetato de etilo = 4.1 para proporcionar 2,2 g de {4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-acetonitrilo en forma de un aceite.
- 25 C₂₃H₂₀ClF₃N₂OS (464,94), EM (ESI): 465,5 (M+H⁺), R_f (n-heptano: acetato de etilo = 4.1) = 0,32.

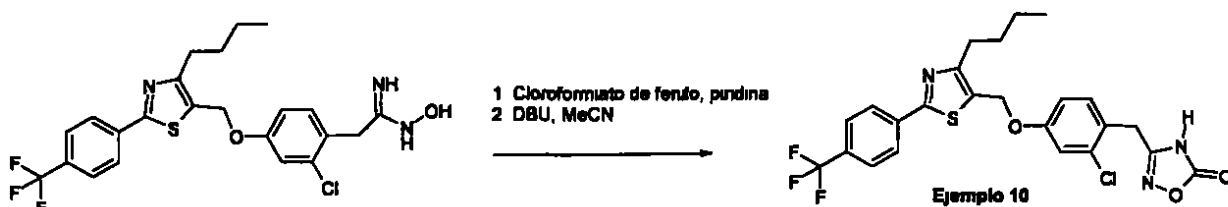
2-[4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil]-N-hidroxi-acetamida



Se disolvieron 2,2 g de {4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-acetronitrilo en una mezcla de 6 ml de tetrahidrofurano y 12 ml de metanol. Se añadieron 3,3 g de hidrocloreto de hidroxilamina seguido de la adición de 6,6 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante dos horas. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo resultante se vertió en agua y se extrajo cinco veces con porciones de 30 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a vacío para proporcionar 2,3 g de 2-[4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil]-N-hidroxi-acetamida en forma de material bruto.

C₂₃H₂₃ClF₃N₃O₂S (497,97), EM (ESI) 498,5 (M+H⁺)

15 3-[4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-bencil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



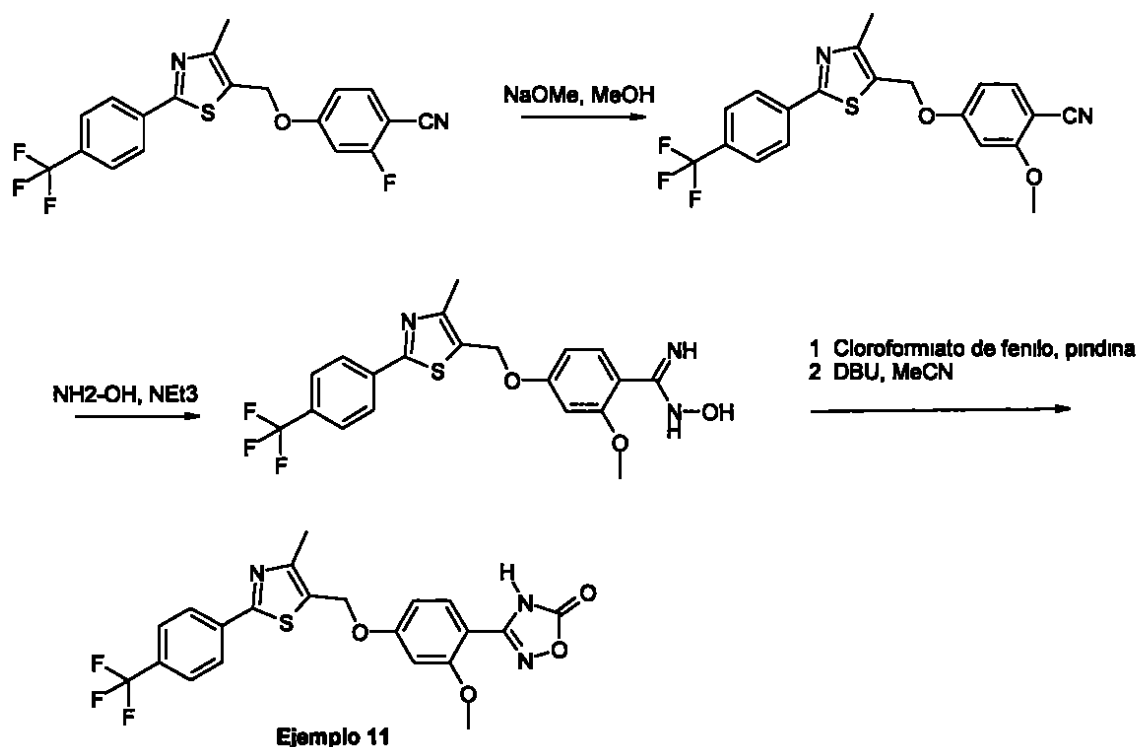
Se disolvieron 2,3 g de 2-[4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil]-N-hidroxi-acetamida bruta en 30 ml de diclorometano. Se añadieron 0,46 ml de piridina y 0,71 ml de cloroformiato de fenilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante diez minutos. La mezcla se diluyó por adición de 150 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo resultante se disolvió en 20 ml de acetonitrilo y se añadieron 0,70 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se evaporó a vacío y el material bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 820 mg de 3-[4-[4-butil-2-

(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-bencil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona en forma de un liofilizado amorfo.

C₂₄H₂₁ClF₃N₃O₃S (523,97), EM (ESI): 524,3 (M+H⁺).

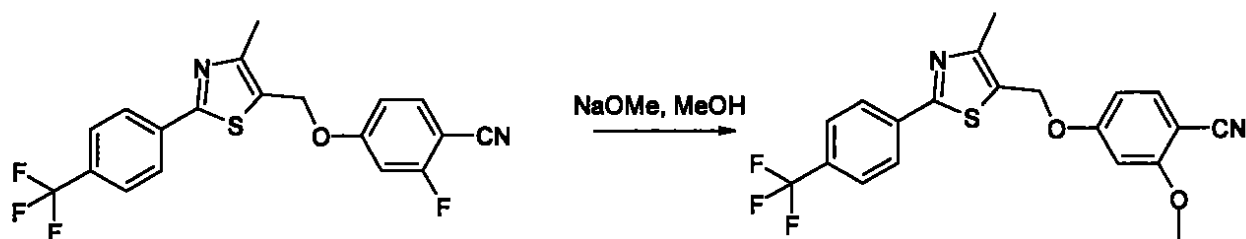
5 Ejemplo 11

3-[2-Metoxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



10

2-Metoxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo



- 15 Se disolvieron 280 mg de 2-fluoro-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo (producto intermedio del Ejemplo 1) en 10 ml de metanol. Se añadieron 390 mg de metóxido sódico y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 60°C durante dos horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó por adición de 200

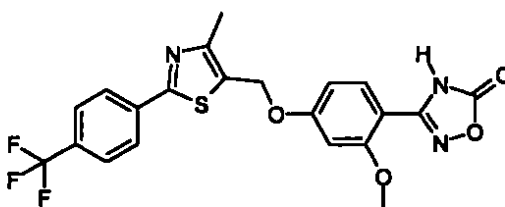
167
168

ml de acetato de etilo y se lavó tres veces con porciones de 50 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se separó a vacío para proporcionar 140 mg de 2-metoxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido

- 5 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (404,41), EM (ESI): 405,4 ($\text{M}+\text{H}^+$), R_f (n-heptano acetato de etilo = 2:1) = 0,32.

3-{2-Metoxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

10



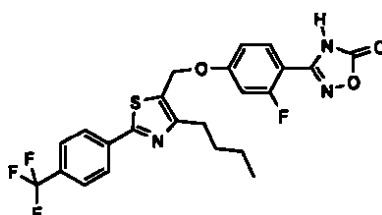
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo la 3-{2-metoxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del 2-metoxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo

- 15 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (463,44), EM (ESI): 464,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 12

3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

20



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo la 3-{4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del 4-butil-5-clorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol y 2-fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el comercio.

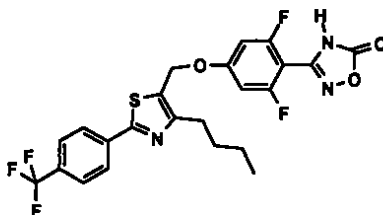
25

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (493,11), EM (ESI): 494,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

165
169

Ejemplo 13

3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2,6-difluoro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



5

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo la 3-{4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2,6-difluoro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del 4-butil-5-clorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol y 2,6-difluoro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el comercio

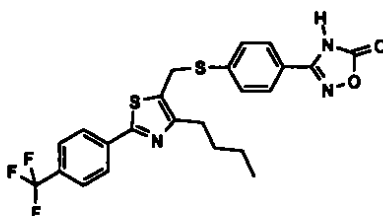
10

C₂₃H₁₈F₅N₃O₃S (511,10), EM (ESI)⁺ 512,2 (M+H⁺)

Ejemplo 14

3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

15



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo la 3-{4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del 4-butil-5-clorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol y 4-mercapto-benzonitrilo disponible en el comercio.

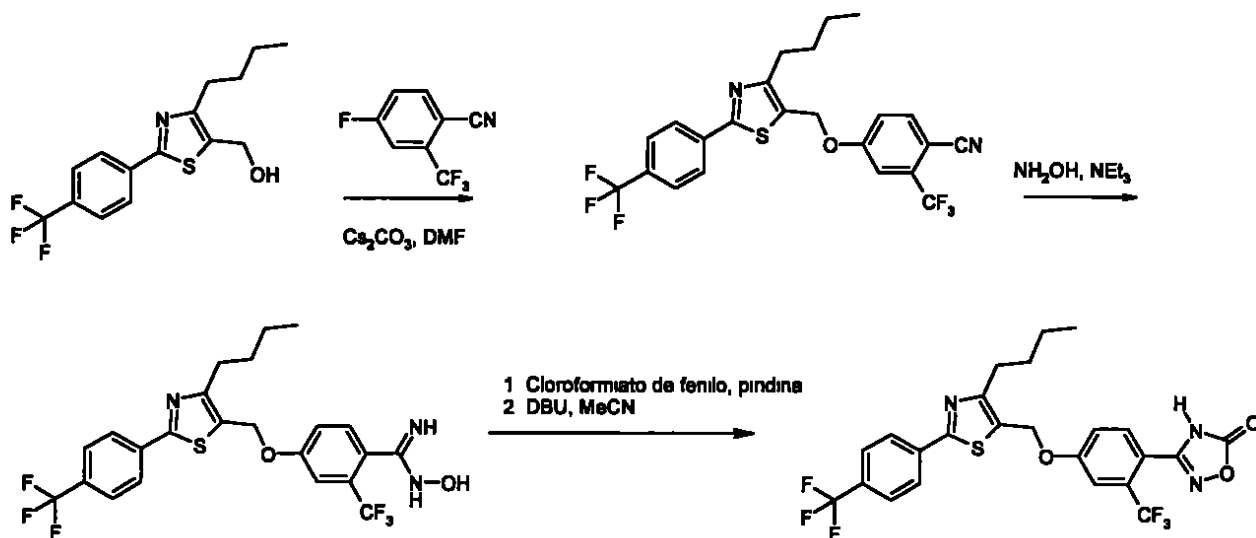
20

C₂₃H₂₀F₃N₃O₂S₂ (491,09), EM (ESI)⁺ 492,2 (M+H⁺)

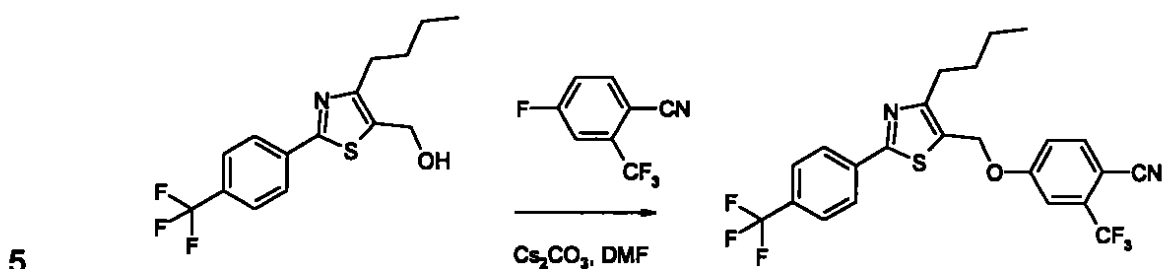
Ejemplo 15

3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-trifluorometil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

25

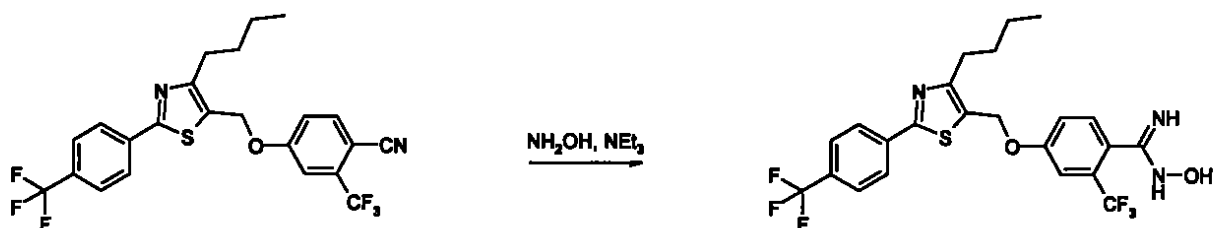


4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo



- A una disolución de 100 mg de 4-fluoro-2-trifluorometil-benzonitrilo en 5 ml de dimetilformamida anhidra se añadieron 200 mg de [4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol y 0,49 g de carbonato de cesio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se vertió en agua y se extrajo con heptano 1/acetato de etilo 3. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice (heptano 4/acetato de etilo 1) para dar 180 mg de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo.
- 15 C₂₃H₁₈F₆N₂OS (484,10), EM (ESI): 485 (M+H⁺).

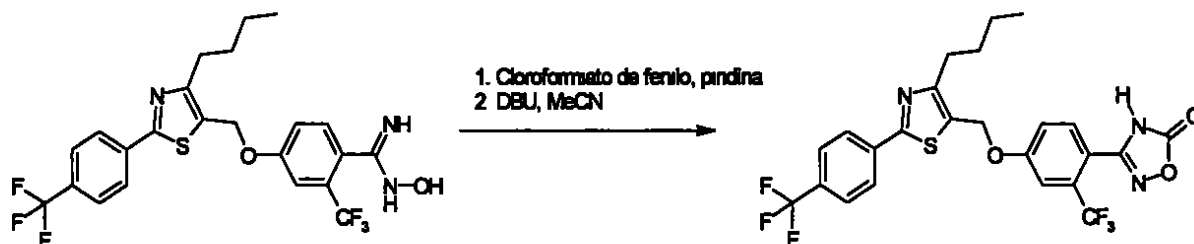
4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-N-hidroxi-2-trifluorometil-benzamidina



A una disolución de 180 mg de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo en 5 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de metanol, se añadieron 267 mg de hidroclicloruro de hidroxilamina seguido de 0,55 ml de trietilamina. La mezcla resultante se calentó a 60°C toda la noche. Los disolventes se separaron a vacío, y el residuo resultante se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (heptano 1/ acetato de etilo 1) para dar 90 mg de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-N-hidroxi-2-trifluorometil-benzamidina y 50 mg de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-trifluorometil-benzamida.

C₂₃H₂₁F₆N₃O₂S (517,49), EM (ESI): 518 (M+H⁺)

3-[4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-trifluorometil-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



20

A una disolución de 89,3 mg de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-N-hidroxi-2-trifluorometil-benzamidina en 2 ml de diclorometano anhidro, se añadieron 92 µl de piridina seguido de 21,6 µl de cloroforniato de fenilo gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se separó a vacío. A una disolución del residuo resultante en 2,5 ml de acetonitrilo, se añadieron 88 µl de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. La mezcla se agitó calentando con microondas a 180°C durante 10 minutos (o se agitó a temperatura ambiente toda la

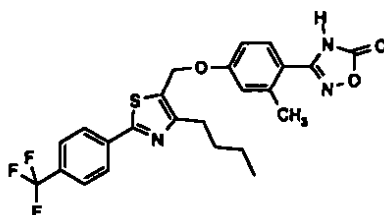
25

noche). El disolvente se separó a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (heptano 1/ acetato de etilo 1 y después diclorometano 95/ metanol 5, seguido de otra columna con diclorometano 90/ acetona 10) para dar 65 mg de 3-{4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-trifluorometil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

C₂₄H₁₉F₆N₃O₃S (543,10), EM (ESI): 544,4 (M+H⁺)

Ejemplo 16

10 3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

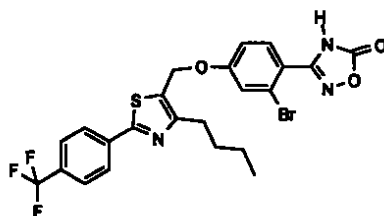


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 15, se obtuvo la 3-{4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del [4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol y 4-fluoro-2-metil-benzonitrilo disponible en el comercio.

C₂₄H₂₂F₃N₃O₃S (489,13), EM (ESI): 490,4 (M+H⁺)

Ejemplo 17

20 3-{2-Bromo-4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona



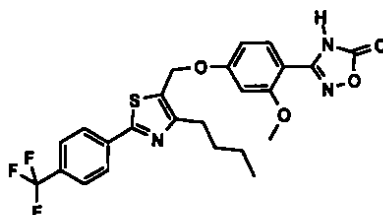
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 15, se obtuvo la 3-{2-bromo-4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del [4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol y 2-bromo-4-fluoro-benzonitrilo disponible en el comercio.

C₂₃H₁₉BrF₃N₃O₃S (553,03), EM (ESI) 554,2 (M+H⁺)

172
123

Ejemplo 18

3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil}-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona



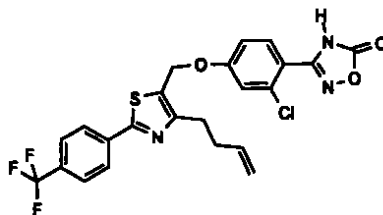
5

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 15, se obtuvo la 3-{4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del [4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol y 4-fluoro-2-metoxi-benzonitrilo disponible en el comercio

10 C₂₄H₂₂F₃N₃O₄S (505,12), EM (ESI) 506,3 (M+H⁺)

Ejemplo 19

3-{4-[4-But-3-enil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



15

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 15, se obtuvo la 3-{4-[4-but-3-enil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del [4-but-3-enil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol y 4-fluoro-2-cloro-benzonitrilo disponible en el comercio.

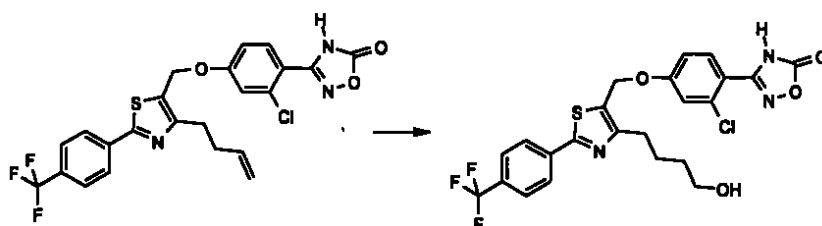
20 C₂₃H₁₇ClF₃N₃O₃S (507,06), EM (ESI): 508 (M+H⁺)

Ejemplo 20

3-{2-Cloro-4-[4-(4-hidroxi-butil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

25

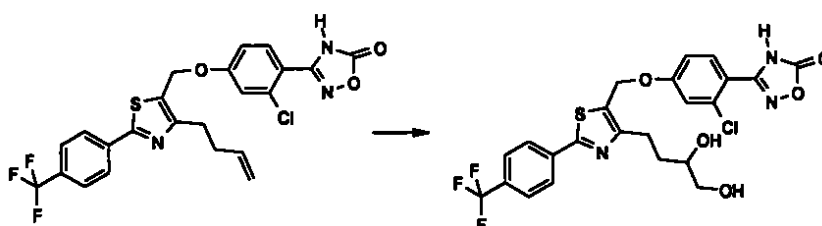
173
17A



A una disolución de 50 mg de 3-{4-[4-but-3-enil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona en 2 ml de tetrahidrofurano a 0°C, se añadieron 0,3 ml de una disolución de complejo de borano-sulfuro de metilo en tetrahidrofurano 2 M. La mezcla resultante se agitó dejando que se calentara a temperatura ambiente, y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de enfriar a 0°C, se añadieron 0,1 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 5 M y 0,1 ml de disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla resultante se agitó dejando que se calentara a temperatura ambiente en 1 hora. Después se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5), seguido de cristalización en diclorometano/pentano para dar 28 mg de 3-{2-cloro-4-[4-(4-hidroxi-butil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona. C₂₃H₁₉ClF₃N₃O₄S (525,07), EM (ESI). 526,2 (M+H⁺)

Ejemplo 21

3-{2-Cloro-4-[4-(3,4-dihidroxi-butil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



A una mezcla de 189 mg de 3-{4-[4-but-3-enil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona en 0,4 ml de tetrahidrofurano, 0,2 ml de agua y 0,4 ml de terc-butanol, se añadieron 0,05 ml de una disolución de tetraóxido de osmio en terc-butanol al 25% y 76 mg de óxido de N-metil-morfolina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después se vertió en una disolución

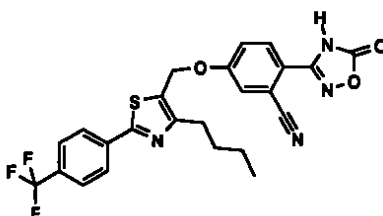
144
175

acuosa saturada de hidrógeno-carbonato sódico, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5) para dar 32 mg de 3-{2-cloro-4-[4-(3,4-dihidroxi-butil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

C₂₃H₁₉ClF₃N₃O₅S (541,06), EM (ESI): 542,2 (M+H⁺)

Ejemplo 22

10 5-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzonitrilo

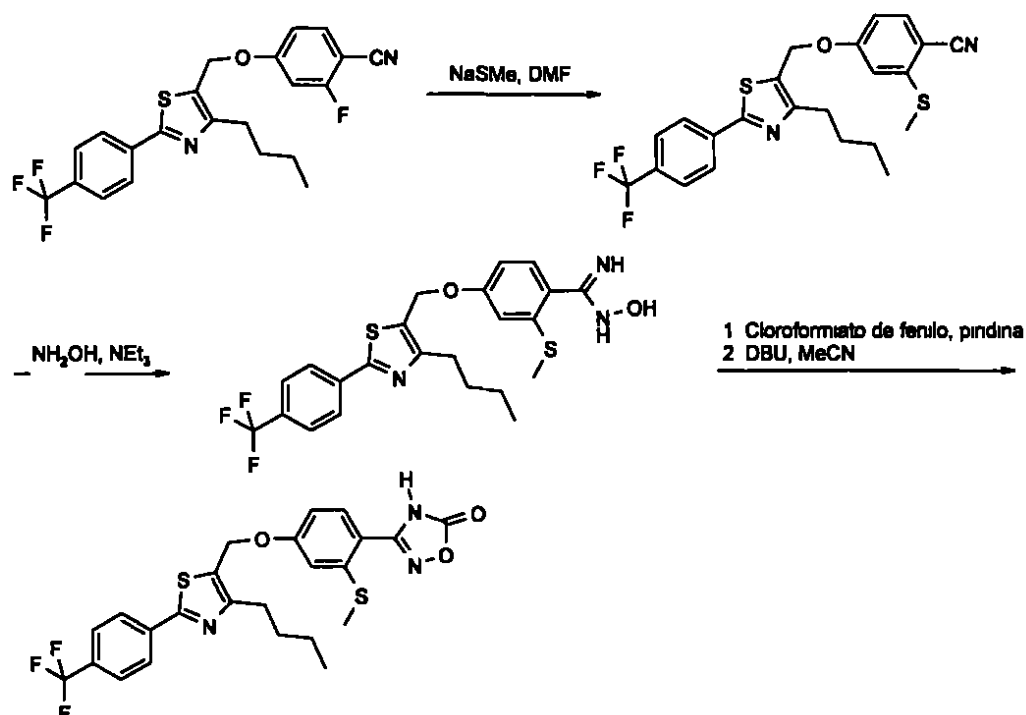


15 A una disolución de 100 mg de 3-{2-bromo-4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona en 4 ml de piridina, se añadieron 29 mg de cianuro de cobre. La mezcla resultante se agitó calentando con microondas a 210°C durante 10 minutos, y después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con una disolución acuosa de amoníaco a pH 9, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en capa fina preparativa en gel de sílice (diclorometano 95/metanol 5) y precipitó en acetato de etilo/éter diisopropílico/pentano para dar 9,5 mg de 5-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzonitrilo

25 C₂₄H₁₉F₃N₄O₃S (500,11), EM (ESI): 501,3 (M+H⁺)

Ejemplo 23

3-[4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metilsulfanil-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

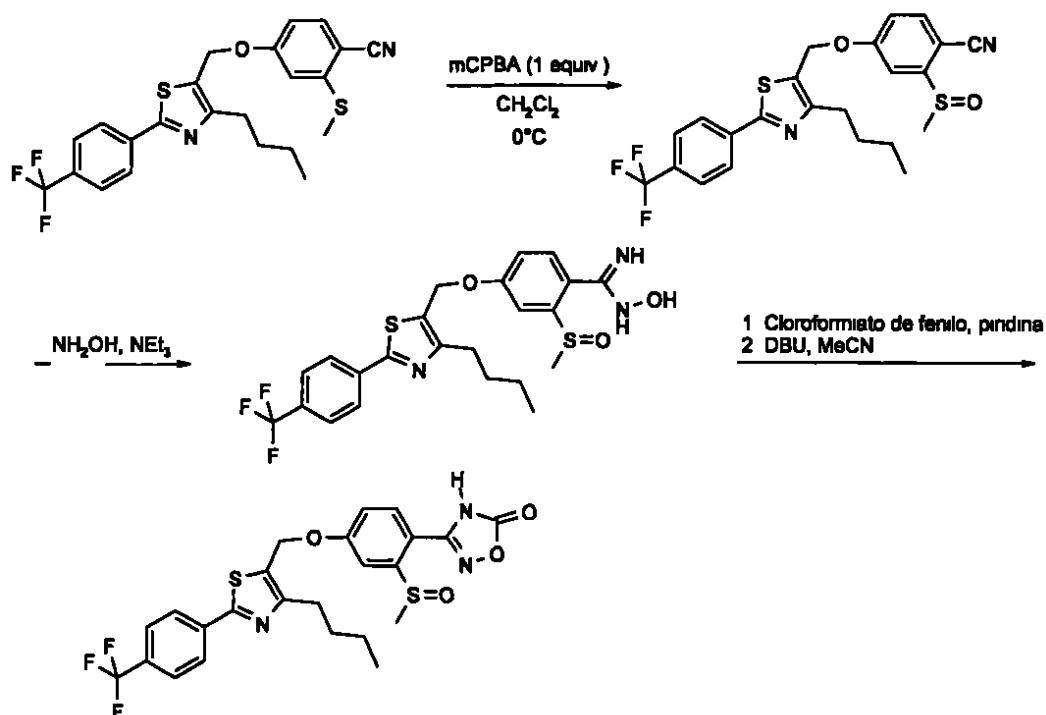


A una disolución de 50 mg de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-fluoro-benzonitrilo (preparada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1) en 10 ml de dimetilformamida, se añadieron 121 mg de tiometóxido sódico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se vertió en agua, y se extrajo con éter diisopropílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cristalización en éter diisopropílico/heptano para dar 350 mg de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metilsulfanil-benzonitrilo, que se transformó en 3-{4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metilsulfanil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

C₂₄H₂₂F₃N₃O₃S₂ (521,10), EM (ESI)⁺ 522,3 (M+H⁺)

Ejemplo 24

3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metilsulfinil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

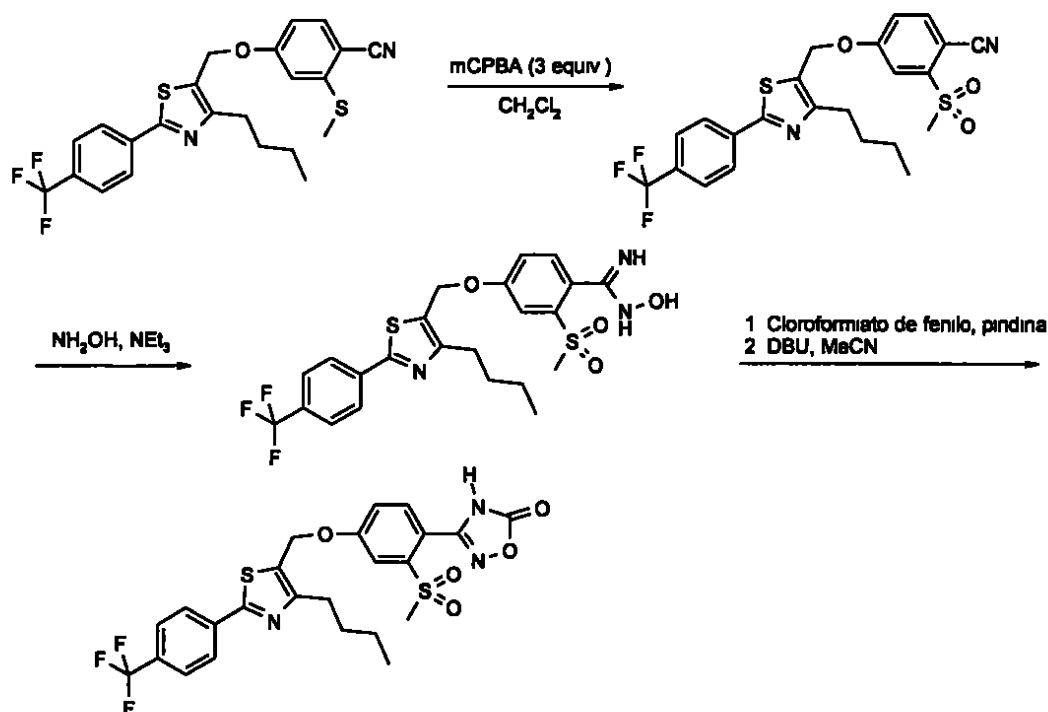


- A una disolución de 200 mg de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metilsulfanil-benzonitrilo (preparada de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 23) en 4 ml de diclorometano a 0°C , se añadieron 74 mg de ácido metacloroperbenzoico. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas y después se mantuvo en el congelador toda la noche. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato sódico y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 203 mg de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metilsulfinil-benzonitrilo, que se transformó en la 3-[4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metilsulfinil-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1
- $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ (537,10), EM (ESI): 538,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

15

Ejemplo 25

3-[4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metanosulfonil-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

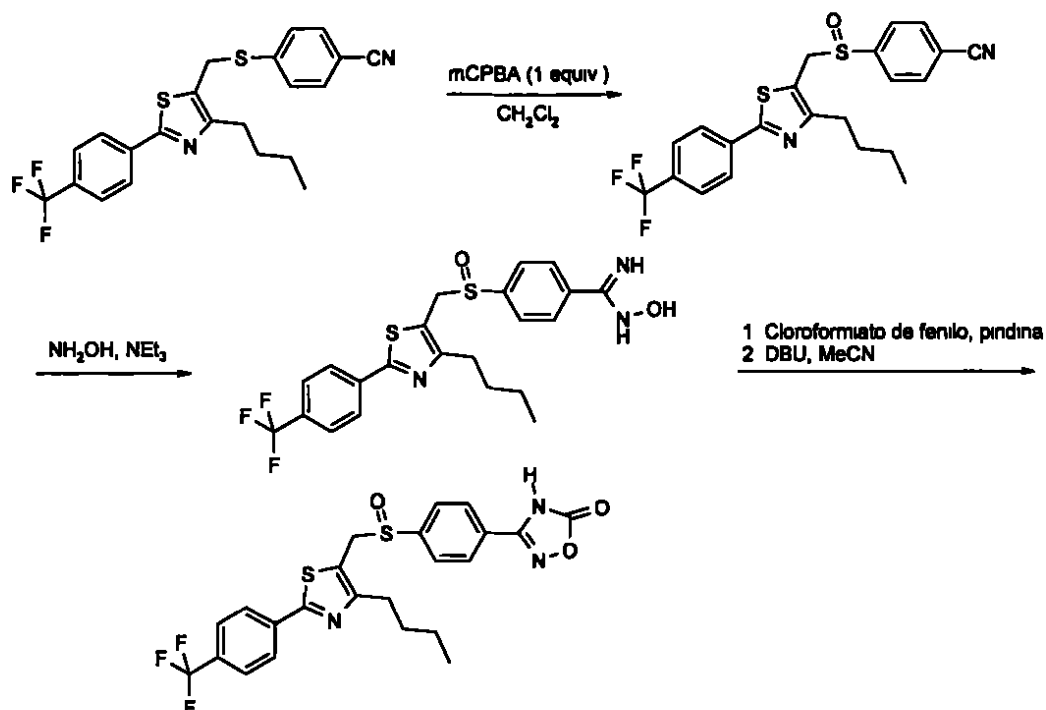


- A una disolución de 200 mg de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metilsulfanil-benzonitrilo (preparada de acuerdo con el método descrito en Ejemplo 23)
- 5 en 20 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 149 mg de ácido metacloroperbenzoico. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas, y después 1 hora a temperatura ambiente. Después de añadir otros 75 mg de ácido metacloroperbenzoico, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato sódico y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 210 mg de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metanosulfonil-benzonitrilo, que se transformó en la 3-[4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-metanosulfonil-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
- 10 ona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.
- 15 C₂₄H₂₂F₃N₃O₅S₂ (553,09), EM (ESI): 554,1 (M+H⁺)

Ejemplo 26

4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetanosulfinil]-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
ona

17/8
128



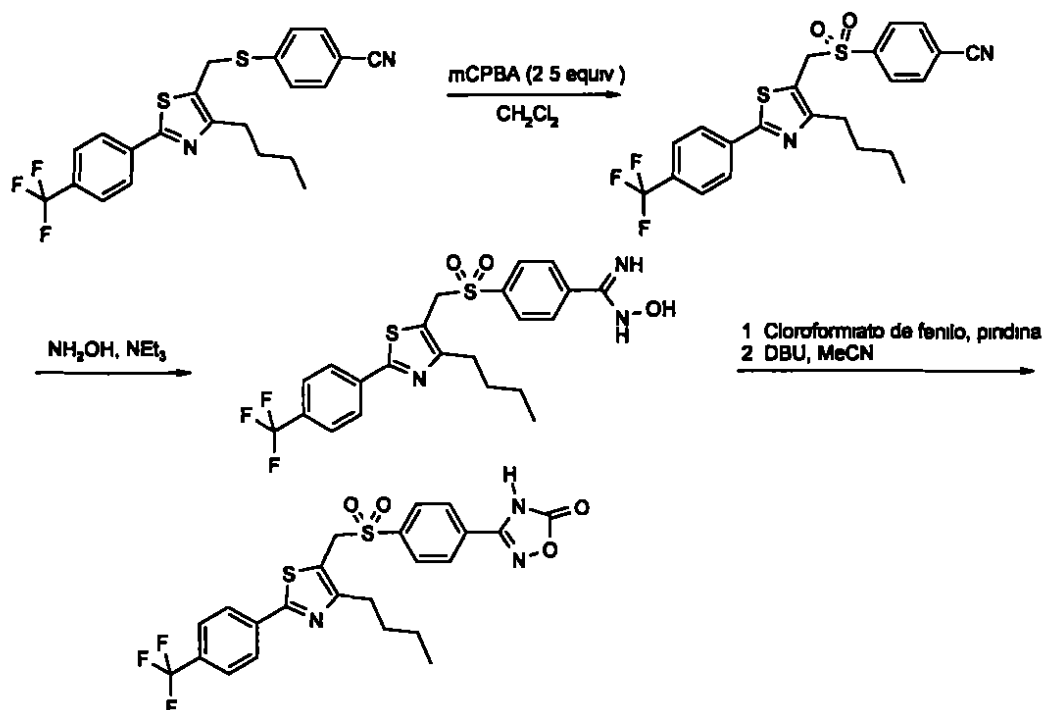
- A una disolución de 200 mg de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetilsulfanil]-benzonitrilo (preparada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 14) en 4 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 80 mg de ácido metacloroperbenzoico. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 5 horas, a temperatura ambiente durante 2 horas y después se dejó en el frigorífico toda la noche. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato sódico y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de acetona/diclorometano de 1 a 4%) para dar 185 mg de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetilsulfonil]-benzonitrilo, que se transformó en la 3-{4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetanosulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.
- C₂₃H₂₀F₃N₃O₃S₂ (507,09), EM (ESI): 508 (M+H⁺)

Ejemplo 27

- 3-{4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetilsulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

178
180

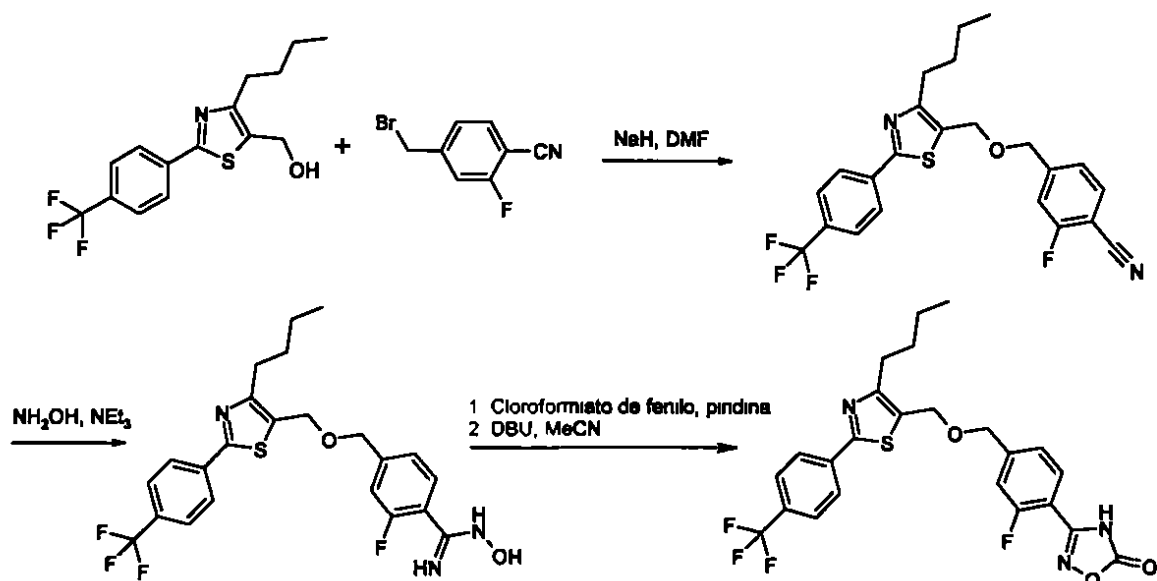
100



- A una disolución de 200 mg de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetilsulfanil]-benzonitrilo (preparada de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 14) en 4 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 200 mg de ácido metacloroperbenzoico. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato sódico y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 225 mg de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetilsulfonil]-benzonitrilo, que se transformó en la 3-[4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetanosulfonil]-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.
- $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ (523,08), EM (ESI): 522 ($\text{M}-\text{H}^+$).

15 Ejemplo 28

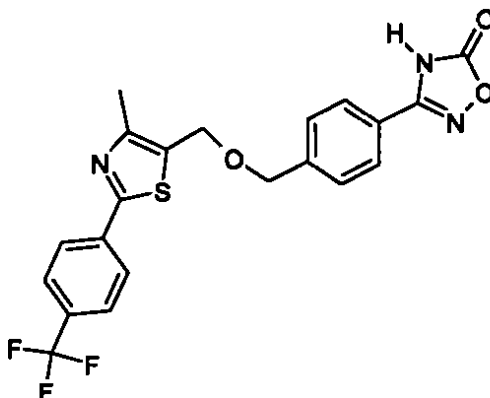
3-[4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoximetil]-2-fluoro-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



- A una disolución de 2,255 g de [4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol en 25 ml de dimetilformamida, se añadieron 0,286 g de una dispersión de hidruro sódico en aceite mineral al 60%. Después de agitar durante 15 minutos, se añadieron 3 g de 4-bromometil-2-fluoro-benzonitrilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después se vertió en agua, y se extrajo con éter diisopropílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano 95/ acetato de etilo 5) para dar 0,6 g de 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoximetil]-2-fluoro-benzonitrilo, que se transformó en la 3-{4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoximetil]-2-fluoro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.
- C₂₄H₂₁F₄N₃O₃S (507,12), EM (ESI): 508,3 (M+H⁺)

Ejemplo 29

3-{4-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoximetil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

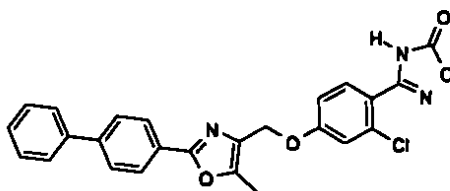


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 28, se obtuvo el 4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoximetil]-benzonitrilo a partir del [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol y 4-bromometil-benzonitrilo disponible en el comercio. El 4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoximetil]-benzonitrilo se transformó en la 3-[4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoximetil]-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

C₂₁H₁₆F₃N₃O₃S (447,74), EM (ESI): 448 (M+H⁺)

Ejemplo 30

3-[4-(2-Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi)-2-cloro-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

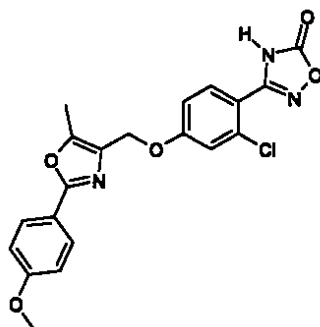


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo la 3-[4-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi)-2-cloro-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del 4-yodometil-5-metil-2-p-bifeniloxazol y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el comercio.

C₂₅H₁₈ClN₃O₄ (459,89), MS (ESI): 460 (M+H⁺)

Ejemplo 31

3-[2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

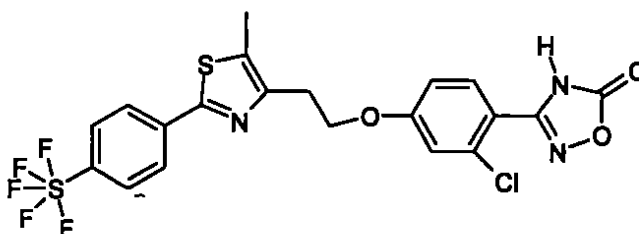


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo la 3-(2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del 4-yodometil-2-(4-metoxifenil)-5-metiloxazol y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el comercio.

C₂₀H₁₆ClN₃O₅ (413,82), MS (ESI): 414 (M+H⁺)

Ejemplo 32

10 3-(2-cloro-4-[2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi]-fenil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona

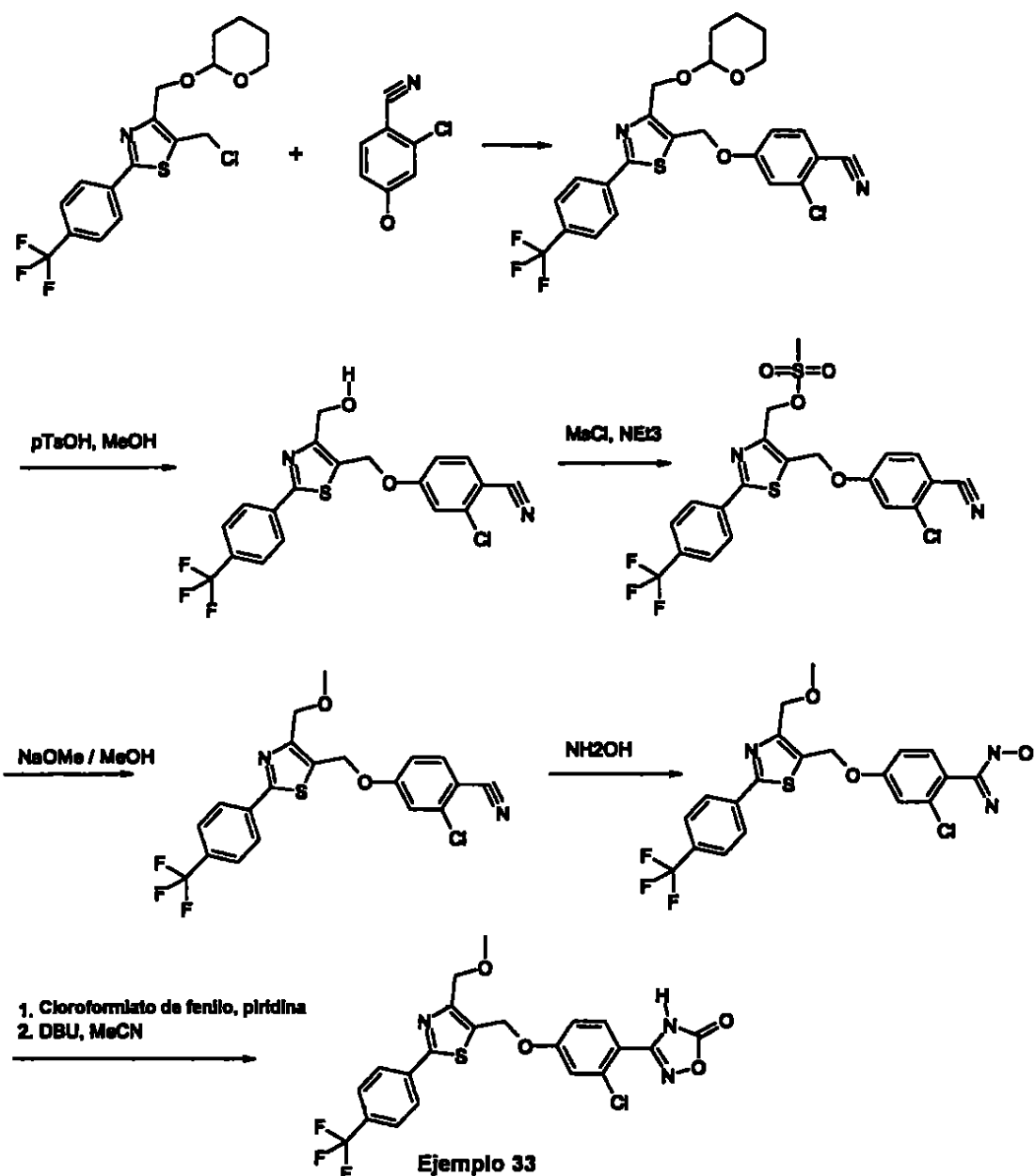


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 9, se obtuvo la 2-cloro-4-[2-[5-metil-2-(4-pentafluorsulfanil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi]-benzonitrilo a partir del 2-[5-metil-2-(4-pentafluorosulfanil-fenil)-tiazol-4-il]-etanol y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el comercio. El 2-cloro-4-[2-[5-metil-2-(4-pentafluorsulfanil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi]-benzo-nitrilo se transformó en la 3-(2-cloro-4-[2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi]-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1

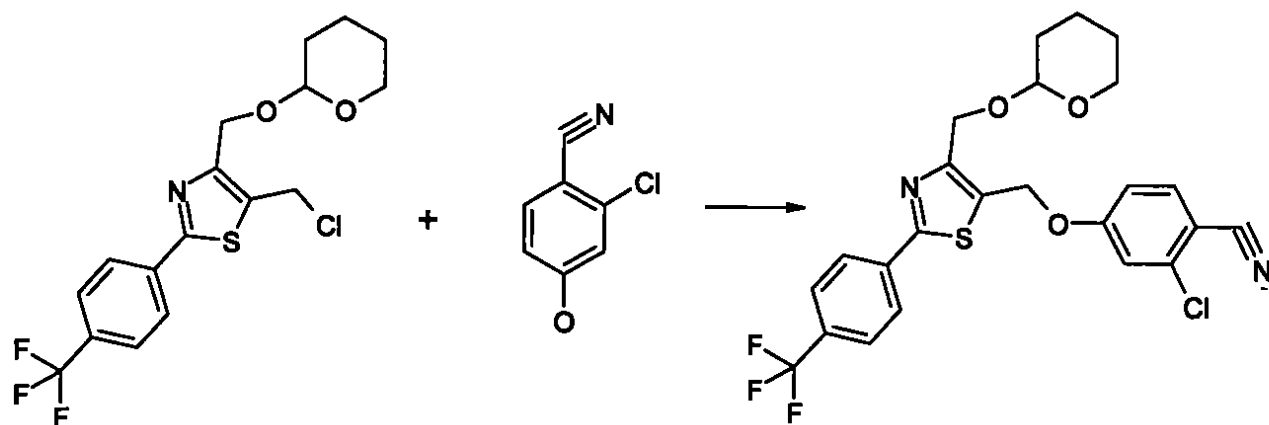
C₂₀H₁₅ClF₅N₃O₃S₂ (439,93), EM (ESI): 540 (M+H⁺)

Ejemplo 33

25 3-[2-Cloro-4-[4-metoximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



2-Cloro-4-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo

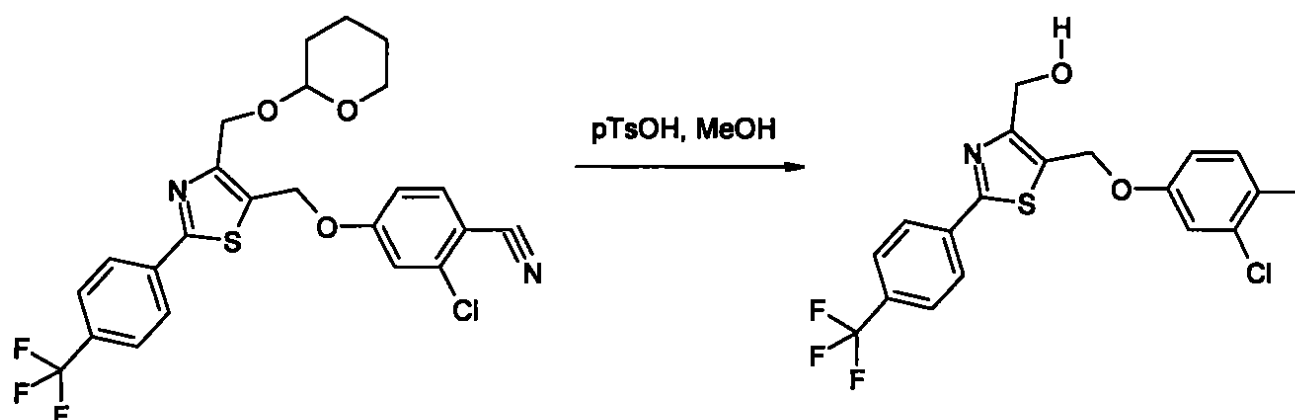


- Se disolvieron 3,0 g de 5-(Clorometil)-4-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol (su síntesis se describe en WO2002/067912) en 100 ml de dimetilformamida. Se añadieron 5,0 g de carbonato de cesio y 1,53 g de 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadieron 300 ml de acetato de etilo, la mezcla se lavó tres veces con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, después se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a vacío para obtener 4,1 g de 2-cloro-4-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo bruto en forma de aceite amarillo. Este material se usó sin purificación adicional.

C₂₄H₂₀ClF₃N₂O₃S (508,95), MS(ESI) 509,1 (M+H⁺), 425,1 (M-THP +H⁺)

2-Cloro-4-[4-hidroximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo

15

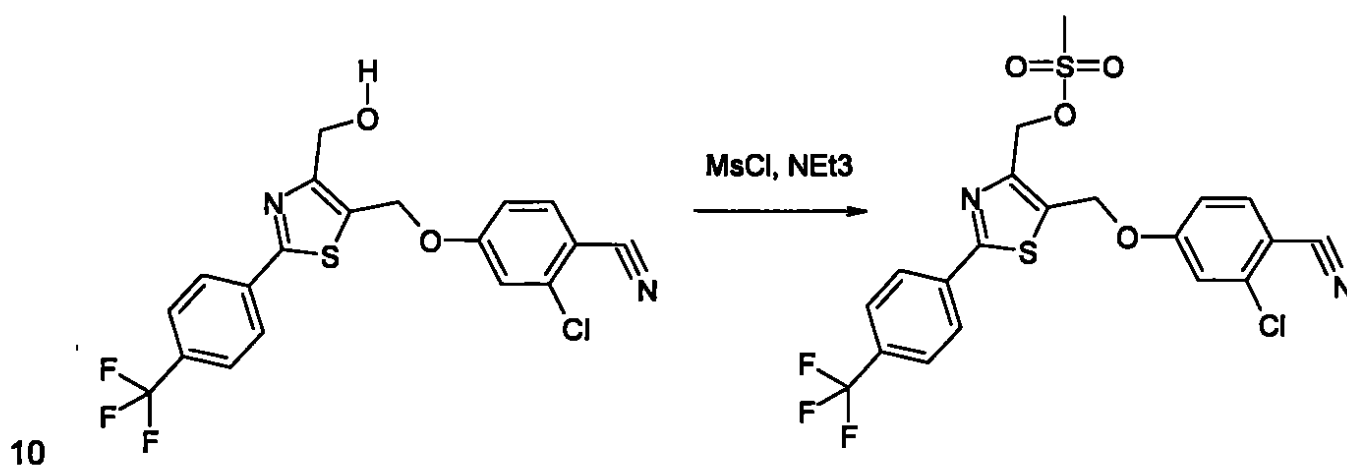


- Se disolvieron 4,1 g de 2-cloro-4-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo en 50 ml de metanol. Se añadieron 320 mg de ácido p-toluensulfónico monohidratado y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se disolvió en

acetato de etilo y se lavó dos veces con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, después se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a vacío para obtener 3,4 g de 2-cloro-4-[4-hidroximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo como un sólido amarillo claro.

- 5 C₁₉H₁₂ClF₃N₂O₂S (424,83), MS(ESI) 425,1 (M+H⁺), R_f(n-heptano.acetato de etilo = 1:1) = 0,27.

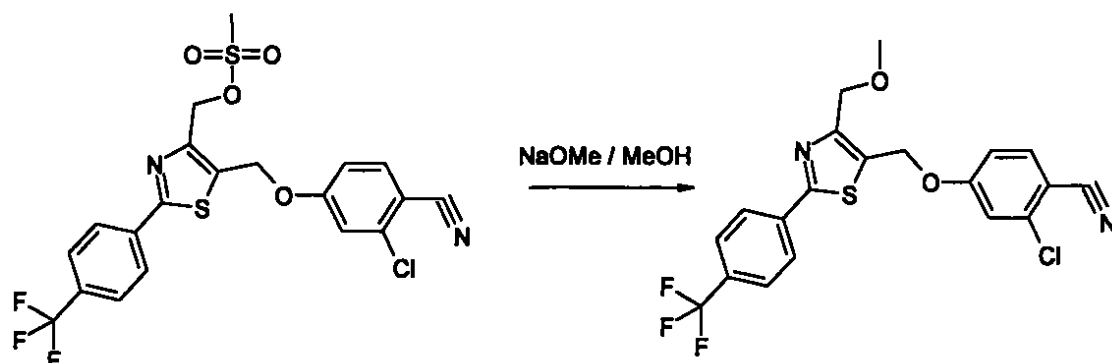
Éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico del ácido metanosulfónico



- 15 Se suspendieron 1,8 g de 2-cloro-4-[4-hidroximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo en 50 ml de diclorometano y se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron 0,39 ml de cloruro de metanosulfonilo y 0,89 ml de trietilamina. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante una hora, después se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente a vacío para obtener 1,0 g del éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico del ácido metanosulfónico como un sólido amarillo claro.

20 C₂₀H₁₄ClF₃N₂O₄S₂ (502,92), MS(ESI): 503,1 (M+H)

2-Cloro-4-[4-metoximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo

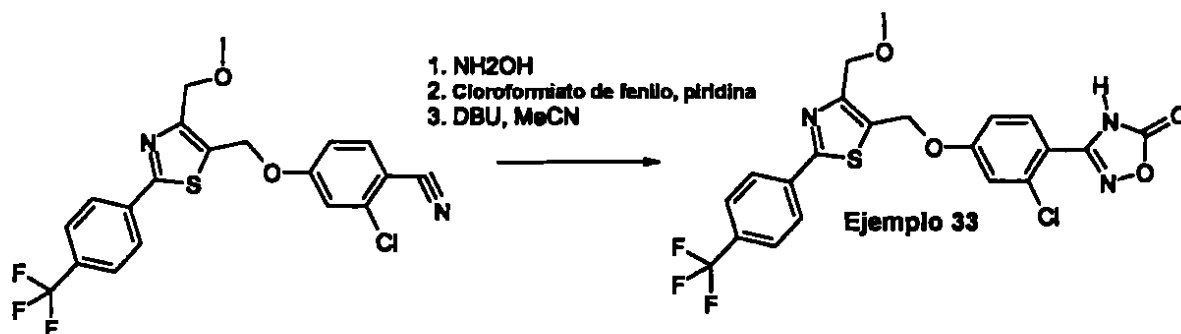


Se disolvieron 120 mg del éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico del ácido metanosulfónico en 5 ml de metanol. Se añadieron 12,9 mg de metóxido sódico y la mezcla se agitó a 50°C durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó por adición de 50 ml de acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico uno molar y después se secó sobre MgSO₄. El disolvente se separó a vacío, y el residuo se purificó por RP-HPLC para proporcionar 30 mg de 2-cloro-4-[4-metoximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo en forma de liofilizado.

C₂₀H₁₄ClF₃N₂O₂S (438,86), MS(ESI): 439, 1 (M+H).

3-{2-Cloro-4-[4-metoximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

15



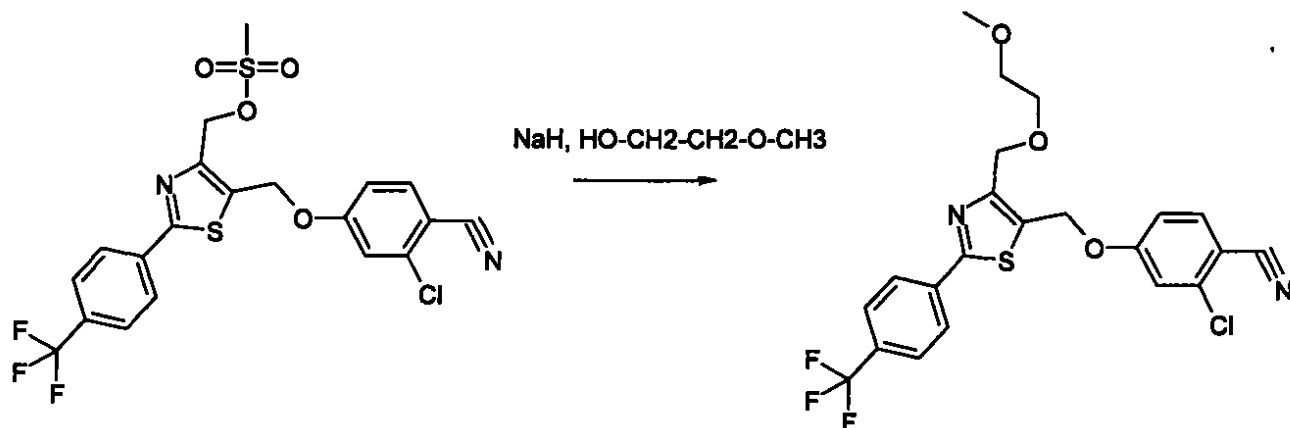
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-{2-cloro-4-[4-metoximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-cloro-4-[4-metoximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo

C₂₁H₁₅ClF₃N₃O₄S (497,88), MS(ESI): 498,3 (M+H⁺).

Ejemplo 34

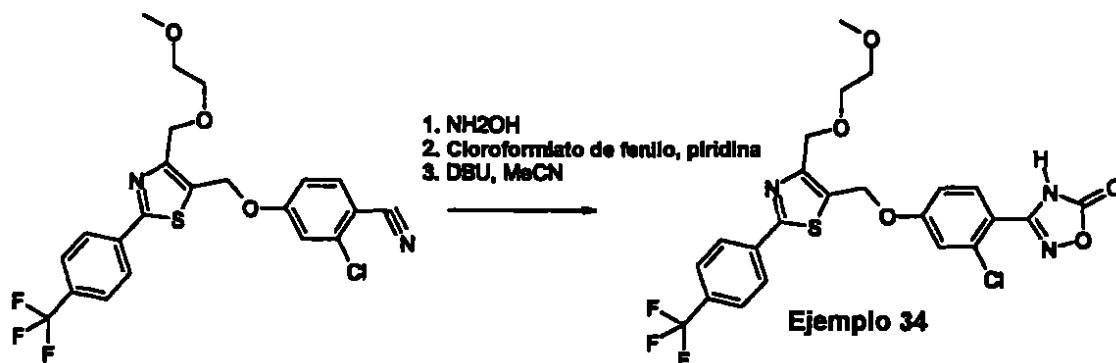
3-[2-Cloro-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

5 2-Cloro-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo



- Se disolvieron 120 mg del éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico del ácido metanosulfónico en 5 ml de 2-metoxietanol. Se añadieron 10,0 mg de hidruro sódico y la mezcla se agitó a 50°C durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó por adición de 50 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó por RP-HPLC para proporcionar 30 mg de 2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxy]-benzonitrilo en forma de liofilizado.
- 15 C₂₂H₁₈ClF₃N₂O₃S (482,91), MS(ESI) 483,1 (M+H)

3-[2-Cloro-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



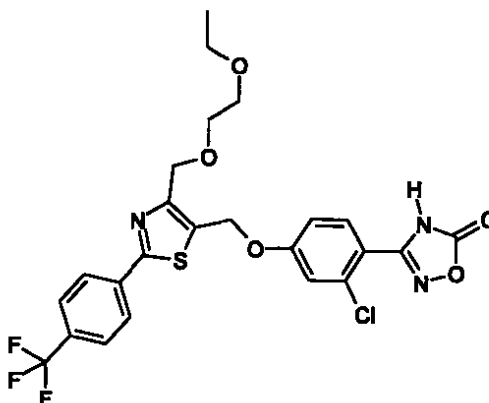
188
189

Según el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-{2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-cloro-4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo

5 C₂₃H₁₉ClF₃N₃O₅S (541,94), EM (ESI): 542,2 (M+H⁺)

Ejemplo 35

3-{2-Cloro-4-[4-(2-etoxi-etioximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



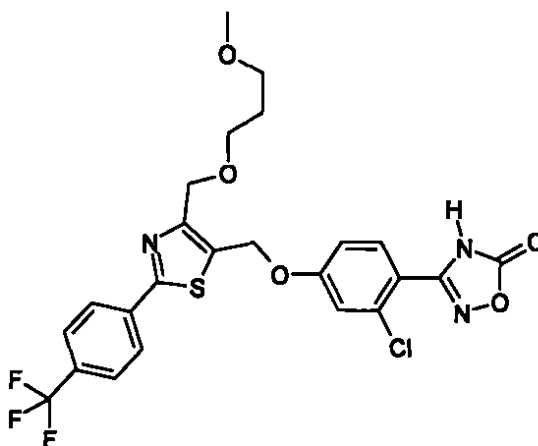
10

Según el método descrito en los Ejemplos 1 y 34, se obtuvo 3-{2-cloro-4-[4-(2-etoxi-etoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico del ácido metanosulfónico y 2-etoxi-etanol.

15 C₂₄H₂₁ClF₃N₃O₅S (555,96), MS(ESI): 556,3 (M+H⁺).

Ejemplo 36

3-{2-Cloro-4-[4-(3-metoxi-propoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



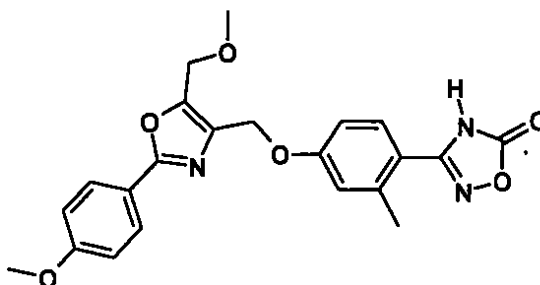
20

Según el método descrito en los Ejemplos 1 y 34, se obtuvo 3-{2-cloro-4-[4-(3-metoxipropoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del éster 5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetílico del ácido metanosulfónico y 3-metoxi-1-propanol.

5 C₂₄H₂₁ClF₃N₃O₅S (555,96), MS(ESI) 556,3 (M+H⁺)

Ejemplo 37

3-{4-[5-Metoximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



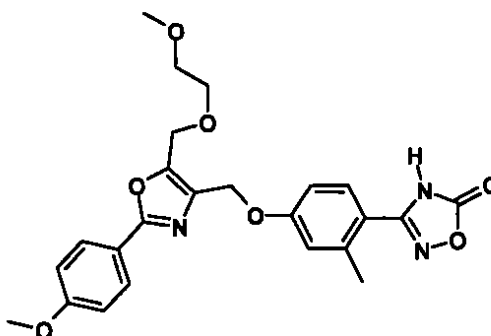
10

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 15 y el Ejemplo 33, se obtuvo 3-{4-[5-metoximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de [2-(4-metoxi-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-il]-metanol y 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo comercialmente disponible.

15 C₂₂H₂₁N₃O₆ (423,43), MS(ESI) 424,2 (M+H⁺).

Ejemplo 38

3-{4-[5-(2-Metoxi-etoximetil)-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



20

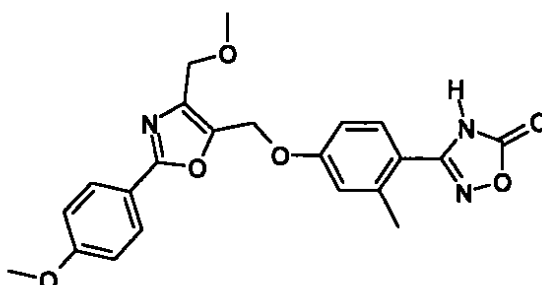
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 15 y el Ejemplo 34, se obtuvo 3-{4-[5-(2-metoxi-etoximetil)-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de [2-(4-metoxi-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-

oxazol-4-il]-metanol y 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo comercialmente disponible y 2-metoxi-etanol.

C₂₄H₂₅N₃O₇ (467,48), MS(ESI): 468,2 (M+H⁺)

5 Ejemplo 39

3-{4-[4-Metoximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

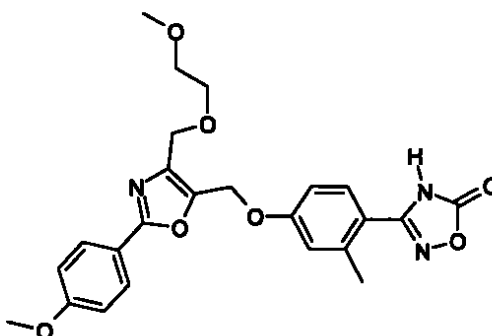


- 10 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 15 y Ejemplo 33, se obtuvo 3-{4-[4-metoximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de [2-(4-metoxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-il]-metanol y 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo comercialmente disponible
C₂₂H₂₁N₃O₆ (423,43), MS(ESI): 424,2 (M+H⁺).

15

Ejemplo 40

3-{4-[4-(2-Metoxi-etoximetil)-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



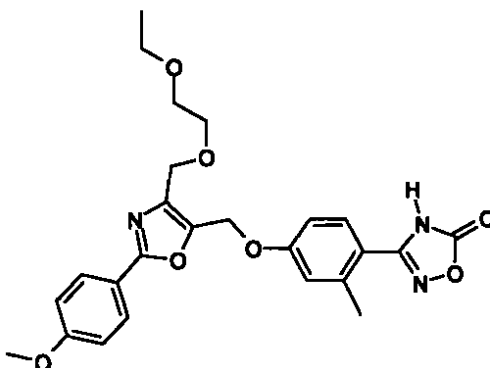
- 20 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 15 y el Ejemplo 34, se obtuvo 3-{4-[4-(2-metoxi-etoximetil)-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de [2-(4-metoxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-il]-metanol y 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo comercialmente disponible y 2-metoxi-etanol

C₂₄H₂₅N₃O₇ (467,48), MS(ESI): 468,2 (M+H⁺).

Ejemplo 41

3-{4-[4-(2-Etoxi-etoximetil)-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-

5 [1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 15 y el Ejemplo 34, se obtuvo 3-{4-[4-(2-etoxi-etoximetil)-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-

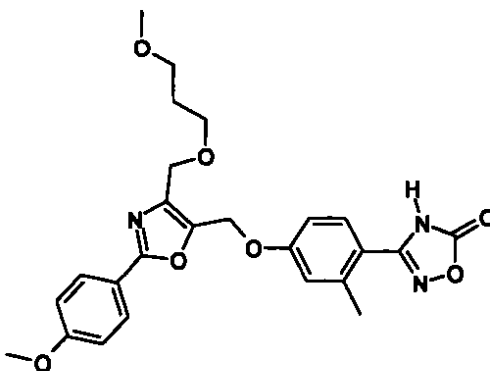
10 [1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de [2-(4-metoxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-il]-metanol y 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo comercialmente disponible y 2-etoxi-etanol.

C₂₅H₂₇N₃O₇ (481,51), MS(ESI): 482,2 (M+H⁺).

15 Ejemplo 42

3-{4-[2-(4-Metoxi-fenil)-4-(3-metoxi-propoximetil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-

[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 15 y el Ejemplo 34, se obtuvo 3-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-4-(3-metoxi-propoximetil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-

20 [1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de [2-(4-metoxi-fenil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-

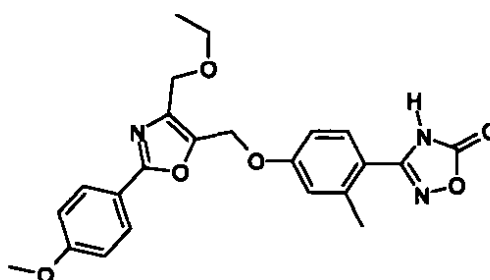
182
123

oxazol-5-il]-metanol y 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo comercialmente disponible y 3-metoxi-propan-1-ol.

C₂₅H₂₇N₃O₇ (481,51), MS(ESI) 482,2 (M+H⁺).

5 Ejemplo 43

3-{4-[4-Etoximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

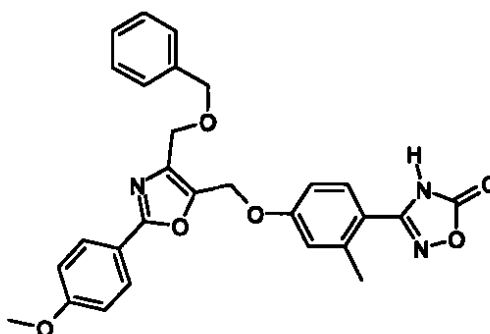


- 10 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 15 y el Ejemplo 34, se obtuvo 3-{4-[4-etoximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de [2-(4-metoxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-il]-metanol y 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo comercialmente disponible y etanol
C₂₃H₂₃N₃O₆ (437,46), MS(ESI) 438,2 (M+H⁺).

15

Ejemplo 44

3-{4-[4-Benziloximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



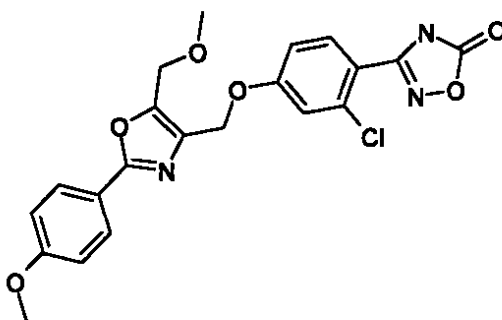
- 20 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 15 y el Ejemplo 34, se obtuvo 3-{4-[4-benziloximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-

5-ona a partir de [2-(4-metoxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-5-il]-metanol y 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo comercialmente disponible y fenil-metanol.

C₂₈H₂₅N₃O₆ (499,53), MS(ESI): 500,2 (M+H⁺)

5 Ejemplo 45

3-{2-Cloro-4-[5-metoximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

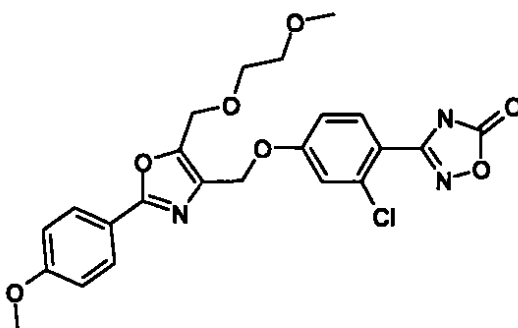


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 y Ejemplo 33, se obtuvo 3-{2-cloro-4-[5-metoximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del éster 2-(4-metoxi-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-ilmetílico del ácido metanosulfónico y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo comercialmente disponible.

C₂₁H₁₈ClN₃O₆ (443,85), MS(ESI): 444,2 (M+H⁺).

15 Ejemplo 46

3-{2-Cloro-4-[5-(2-metoxi-etoximetil)-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



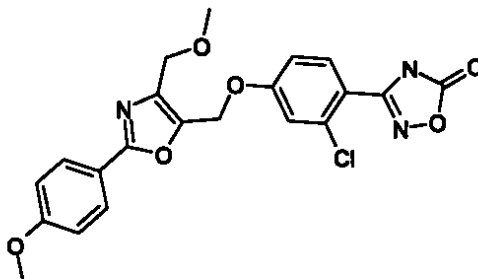
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 34, se obtuvo 3-{2-cloro-4-[5-(2-metoxi-etoximetil)-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir del éster 2-(4-metoxi-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-4-ilmetílico del ácido metanosulfónico y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo comercialmente disponible y 2-metoxietanol.

C₂₃H₂₂ClN₃O₇ (487,90), MS(ESI): 488,2 (M+H⁺).

184
195

Ejemplo 47

3-{2-Cloro-4-[4-metoximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

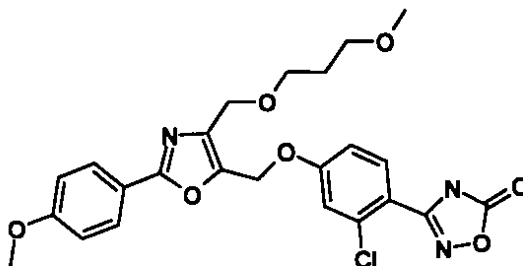


- 5 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 33, se obtuvo 3-{2-cloro-4-[4-metoximetil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 5-clorometil-2-(4-metoxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo comercialmente disponible.
C₂₁H₁₈ClN₃O₆ (443,85), MS(ESI). 444,2 (M+H⁺)

10

Ejemplo 48

3-{2-Cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-4-(3-metoxi-propoximetil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



15

- De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 34, se obtuvo 3-{2-cloro-4-[2-(4-metoxi-fenil)-4-(3-metoxi-propoximetil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 5-clorometil-2-(4-metoxi-fenil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo comercialmente disponible y 3-metoxipropan-1-ol.

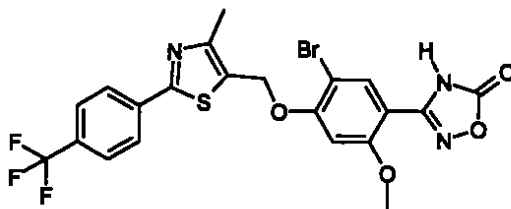
20

C₂₄H₂₄ClN₃O₇ (501,93), MS(ESI). 502,2 (M+H⁺).

Ejemplo 49

3-{5-Bromo-2-metoxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

25

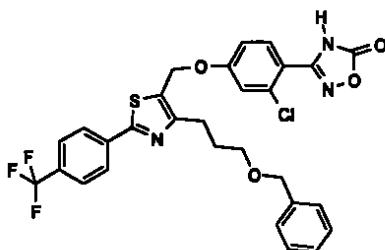
195
1.96

A una disolución de 100 mg de 3-{2-metoxi-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona en 1 ml de acetonitrilo se añadieron 0,08 g de N-bromosuccinimida. La mezcla resultante se calentó hasta 70°C durante la noche, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 94/6) y se lavó con 94/6 diclorometano/metanol para dar 35 mg de 3-{5-bromo-2-methoxy-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

C₂₁H₁₅BrF₃N₃O₄S (542,33), MS(ESI). 542,0 (M+H⁺)

Ejemplo 50

3-{4-[4-(3-Benciloxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

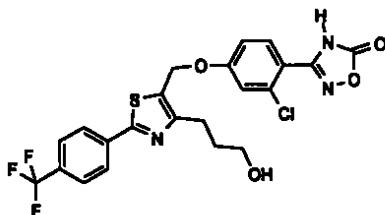


- De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 15, se obtuvo 3-{4-[4-(3-benciloxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de [4-(3-benciloxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol y 2-cloro-4-fluoro-benzonitrilo comercialmente disponible.

C₂₉H₂₃ClF₃N₃O₄S (602,03), MS(ESI): 602,2 (M+H⁺)

Ejemplo 51

3-{2-Cloro-4-[4-(3-hidroxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



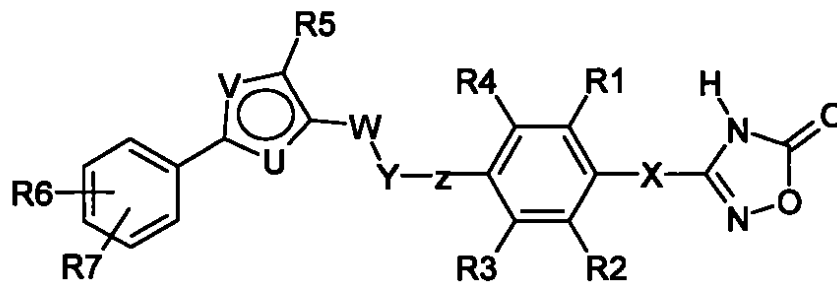
166
177

A una disolución de 200 mg de 3-{4-[4-(3-benciloxi-propil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-
tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona en 6 ml de diclorometano
enfriada hasta -70°C se añadieron 0,8 mL de una disolución 1M de tribromuro de boro
en diclorometano. Después de agitar durante 45 minutos a -60°C, se vertió la
5 disolución en una mezcla de metanol y una disolución acuosa saturada de
hidrogenocarbonato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto
bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de
diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10), después se cristalizó en
diclorometano/diisopropileter para dar 18 mg de 3-{2-cloro-4-[4-(3-hidroxipropil)-2-(4-
10 trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

C₂₂H₁₇ClF₃N₃O₄S (511,91), MS(ESI): 512,1 (M+H⁺)

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula I:



fórmula I

en la que

X es CH₂ o un enlace;

R₁, R₂, R₃, R₄ son independientemente H, F, Cl, Br, CF₃, alquilo (C₁-C₄), alquilen(C₀-C₄)-O-alquilen(C₀-C₄)-H, SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F;

Z es un enlace o CH₂;Y es O, S, S(O) o S(O)₂,W es CH₂ o CH₂CH₂,

uno de U y V es N, el otro es S u O,

R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alquilen(C₁-C₆)-O-alquilen(C₀-C₄)-H, alquilen(C₀-C₆)-fenilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilen(C₀-C₄)-fenilo, cicloalquilo (C₃-C₆), alquenilo (C₂-C₈), y donde el alquilo o alquilen (C₁-C₈) puede estar sustituido 1 – 2 veces con OH u O-alquilo(C₁-C₄);

R₆, R₇ son independientemente H, F, Br, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₆), alquilen(C₀-C₄)-O-alquilen(C₀-C₄)-H, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, OCHF₂, OCH₂F, O-fenilo, fenilo,

198
199

NO₂; o

así como sus sales y formas tautómeras fisiológicamente aceptables.

- 5 2 Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que
- X es un enlace
- 10 3 Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que
- X es un enlace o CH₂;
- 15 R1 es H, F, Cl, Br, CF₃, alquilo(C1-C4), O-alquil(C1-C4), SCH₃, S(O)CH₃,
 S(O)₂CH₃, CN,
- R2 es H, F;
- 20 R3 es H, Br, O-alquilo(C1-C4);
- R4 es H;
- Z es un enlace o CH₂;
- 25 Y es O, S, S(O) o S(O)₂;
- W es CH₂ o CH₂CH₂;
- 30 U es S y
- V es N o
- U es N y
- V es S o
- U es N y
- V es O;
- 35

- R5 es alquilo (C1-C6) o alquenilo (C2-C6), donde el alquilo (C1-C6) puede estar sustituido 1 - 2 veces con OH,
- 5 R6 está en posición para y es CF₃, SF₅, OCH₃, fenilo;
- R7 es H o F
- 4 - Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que
- 10 X es un enlace;
- R1 es Cl o CH₃;
- R2, R3, R4 son H;
- 15 Z es un enlace;
- Y es O;
- 20 W es CH₂;
- U es S y
- V es N o
- U es N y
- 25 V es O u
- U es O y
- V es N;
- R5 es alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-H o alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-
- 30 fenil, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilo(C1-C4),
- R6 está en posición para y es CF₃ u OCH₃,
- R7 es H.
- 35

2/20
201

- 5 Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que
- X es un enlace,
- 5 R1 es OCH₃ o F,
- R2, R3, R4 son H;
- 10 Z es un enlace,
- Y es O o S,
- W es CH₂ o CH₂CH₂,
- 15 U es S y
- V es N o
- U es N y
- V es S o
- U es O y
- 20 V es N o
- U es N y
- V es O,
- 25 R5 es alquilo(C1-C4), alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-H o alquilen(C1-C4)-O-
- alquilen(C1-C4)-fenil, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilo(C1-C4).
- R6 está en posición para y es CF₃ u OCH₃;
- R7 es H
- 30 6 Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que
- X es un enlace o CH₂;
- 35 R1 es H, F, Cl, Br, OCH₃, SCH₃, CF₃, CH₃, CN, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃;

pa
202

- R2 es H, F;
- R3 es H, OCH3, Br;
- 5 R4 es H;
- Z es un enlace o CH2,
- Y es O, S, S(O) o S(O)2,
- 10 W es CH2 o CH2CH2,
- U es S y
- V es N o
- 15 U es N y
- V es S;
- R5 es alquilo (C1-C4) o alquenilo (C2-C4), donde el alquilo (C1-C4) puede estar sustituido 1 - 2 veces con OH o
- 20 R5 es alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-H o alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-fenil, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilo(C1-C4);
- R6 es p-CF3 o p-SF5; y
- 25 R7 es H
- 7.- Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que
- X es un enlace;
- 30 R1 es Cl, CH3,
- R2 es H,
- 35 R3 es H,

2φ2
203

- R4 es H;
- Z es un enlace;
- 5 Y es O;
- W es CH₂,
- U es N y
- 10 V es O u
- U es O y
- V es N;
- 15 R5 es alquilo (C1-C4), alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-H o alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-fenil, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilo(C1-C4).
- R6 es p-OCH₃ o p-fenilo, y
- 20 R7 es H.
- 8 Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que
- U es S y
- 25 V es N o
- U es N y
- V es S o
- U es O y
- V es N o
- 30 U es N y
- V es O;
9. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-6 u 8, en los que
- 35 U es S,

2^o 3
20A

V es N,
Z es un enlace.

5 10. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1, 3-5, 7, u 8, en los que

U es N,
V es O,
Z es un enlace,
X es un enlace

10

11 - Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1,3,5,7 y 8, en los que

X es un enlace y
Z es un enlace.

15

12.- Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1, 2, 5, u 8 a 11, en los que

R6 está en posición para;

20

13.- Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1, 2, 5, u 8 a 12, en los que

R7 es H o F.

25

14.- Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 6 u 8 a 13, en los que

R2, R3, R4 son H,

30

R1 es H, F, Cl, Br, CF₃, alquilo(C1-C4), alquilen(C0-C4) -O-alquilen(C0-C4)-H, SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN.

15. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 5, u 8 a 14, en los que

35

20/4/2025

- Y es O o S,
16. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 6 u 8 a 15, en los que
- 5 W es CH₂.
17. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1, 2, 3, 8 a 16, en los que
- 10 R₅ es alquilo (C₁-C₄) o alquilen(C₁-C₄)-O-alquilen(C₀-C₄)-H, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilen(C₀-C₄)-H o fenilo.
- 18 Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 6, 8 - 17, en los que
- 15 R₁ es F, Cl, CH₃, OCH₃
- 19 Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-18, en los que
- 20 R₅ es alquilo (C₁-C₄)
20. Compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1-19, en el que
- 25 R₆ es CF₃, SF₅, fenilo, OCH₃.
- 21.- Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 20.
- 30 22. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 20, y una o más sustancias activas que tienen efectos beneficiosos en las alteraciones metabólicas o trastornos asociados frecuentemente con éstas.
- 35 23 Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 20, y uno o más antidiabéticos

245-206

24. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 20, y uno o más moduladores de lípidos.
- 5 25. El uso de los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 20, para tratar y/o prevenir trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de uso de la glucosa.
- 10 26. El uso de los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 20, para tratar y/o prevenir trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.
- 15 27. El uso de los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 20, para tratar y/o prevenir la diabetes mellitus, incluyendo la prevención de secuelas asociadas con ésta.
28. El uso de los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 20, para tratar y/o prevenir dislipidemias y sus secuelas.
- 20 29. El uso de los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 20, para tratar y/o prevenir estados que pueden estar asociados con el síndrome metabólico.
- 25 30. El uso de los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 20, para tratar y/o prevenir enfermedades neurodegenerativas y/o trastornos de desmielinización de los sistemas nerviosos central y periférico, y/o enfermedades neurológicas que implican procesos neuroinflamatorios y/u otras neuropatías periféricas.
- 30 31. El uso de compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 20, combinados con al menos un compuesto activo adicional, para tratar trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de uso de la glucosa
- 35 32. El uso de compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 20, combinados con al menos un compuesto activo adicional, para tratar trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.

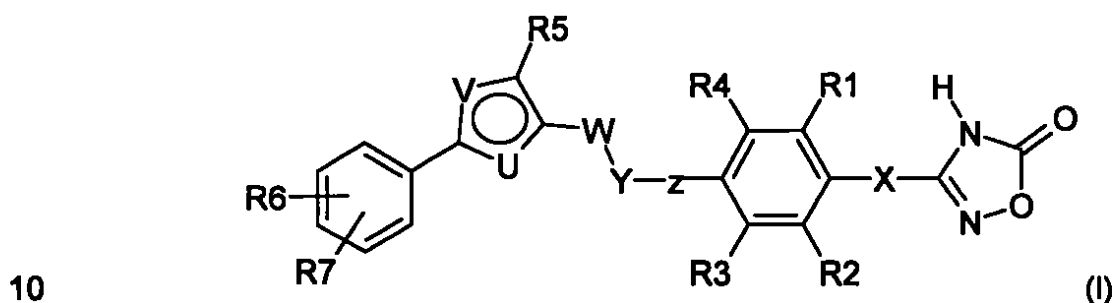
29/6 2027

33. Un procedimiento para preparar un producto farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 20, que comprende mezclar el compuesto activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y poner esta mezcla en una forma de administración adecuada.

Resumen**DERIVADOS DE OXADIAZOLONA COMO AGONISTAS DE PPAR DELTA**

5 La invención se refiere a oxadiazolonas y a sus sales fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales que muestran actividad agonista de PPAR-delta

Se describen compuestos de fórmula (I),



15 en la que los radicales son como se han definido, y sus sales fisiológicamente aceptables, y procedimientos para su preparación. Los compuestos son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de uso de la glucosa, así como trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina, enfermedades neurodegenerativas y/o trastornos de desmielinización de los sistemas nerviosos central y periférico, y/o enfermedades neurológicas que implican procesos neuroinflamatorios y/u otras neuropatías periféricas.

20

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present
International application be processed
according to the Patent Cooperation Treaty

PCT/EP 2005 / 0 0 2 9 5 0

International Application No

19. 03 2005

International Filing Date

19 MAR 2005

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 2004/0024

Box No. I TITLE OF INVENTION

Oxadiazolones, processes for their preparation and their use as pharmaceuticals

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation)
The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this
Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt
Germany

Telephone No
(069) 305-0281/8549470

Facsimile No. (069) 357175

Teleprinter No

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality
DE

State (that is, country) of residence
DE

This person is applicant for the purposes of ☒ all designated states ☐ all designated states except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the states indicated in the Supplement Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation)
The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this
Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below)

KEIL, Stefanie
Am Kreishaus 12
65719 Hofheim
Germany

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality
DE

State (that is, country) of residence
DE

This person is applicant for the purposes of ☐ all designated states ☐ all designated states except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the states indicated in the Supplement Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf
of the applicant(s) before the competent International Authorities as.

☒ agent

☐ common representative

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation)
The address must include postal code and name of country)

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

Telephone No
(069) 305-0281/8549470

Facsimile No. (069) 357175

Teleprinter No

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below) WENDLER, Wolfgang Haintchener Str. 12a 65618 Selters Germany	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality DE	State (that is, country) of residence DE
This person is applicant for the purposes of ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below) GLIEN, Maike Lahnstrasse 9 65195 Wiesbaden Germany	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality DE	State (that is, country) of residence DE
This person is applicant for the purposes of ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below) GOERLITZER, Jochen Stegstrasse 60 60594 Frankfurt Germany	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality DE	State (that is, country) of residence DE
This person is applicant for the purposes of ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below) CHANDROSS, Karen 13 Staudt Ct Somerset, NJ 08873 USA	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality US	State (that is, country) of residence US
This person is applicant for the purposes of ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet	

210
211

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

20/EP
MCGARRY, Daniel G.
205 Carol Jean Way
Branchburg, NJ 08876
USA

This person is

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality

US

State (that is, country) of residence

US

This person is applicant for the purposes of

☐ All designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MERRILL, Jean
101 Alpine Lane
Whippany, NJ 07981
USA

This person is

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality

US

State (that is, country) of residence

US

This person is applicant for the purposes of

☐ All designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

BERNARDELLI, Patrick
Patrick Bernadelli
14 rue Auguste Rodin
78450 Villepreux
France

This person is

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality

FR

State (that is, country) of residence

FR

This person is applicant for the purposes of

☐ All designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

RONAN, Baptiste
15, Allée des Noisetiers
92140 Clamart
France

This person is

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality

FR

State (that is, country) of residence

FR

This person is applicant for the purposes of

☐ All designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request</i>	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.) TERRIER, Corinne 98 bis Avenue di Colonel Fabien 93190 Livry Gargan France	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality FR	State (that is, country) of residence FR
This person is applicant for the purposes of ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality FR	State (that is, country) of residence FR
This person is applicant for the purposes of ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality	State (that is, country) of residence
This person is applicant for the purposes of ☐ All designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet	

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed

Filing Date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is		
		National application country	Regional application.* regional office	International application receiving office
Item(1) April 01, 2004	04007879 2	EP		
Item(2)				
Item(3)				

- ☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as

- ☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental box

* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)).

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen, the two-letter code may be used)

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year): Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration).

- | | | Number of
declarations |
|---|--|---------------------------|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and to be granted a patent | |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | |

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)	Number of items
(a) in paper form, the following number of sheets	1 ☒ fee calculation sheet	
request (including declaration sheets) 6	2 ☐ separate signed power of attorney	
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) 125	3 ☐ original general power of attorney	
claims 11	4 ☐ copy of general power of attorney reference number, if any	
abstract 1	5 ☐ statement explaining lack of signature	
drawings	6 ☒ priority document(s) identified in Box No VI as item(s)	
Sub-total number of sheets: 143	7 ☐ translation of international application into (language)	
sequence listings	8 ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	
tables related thereto	9 ☐ Sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)	
of description description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form, see (c) below)	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	
Total number of sheets: 143	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	
(b) ☐ Only in computer readable form (Section 801 (a)(i))	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequences listing part mentioned in left column	
(i) ☐ sequence listings	10 ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)	
(ii) ☐ tables related hereto	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	
(c) ☐ also in computer readable form (Section 801 (a)(i))	(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)	
(i) ☐ sequence listings	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	
(ii) ☐ tables related hereto	11 ☐ other (specify)	
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the		
☐ sequence listings		
☐ tables related hereto		
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		
Figure of the drawings which should accompany the abstract	Language of filing of the International application	english

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)

Aventis Pharma Deutschland GmbH

Dr. Jacob  Dr. Rupp 

For receiving Office use only		For International Bureau use only	
1 Date of actual receipt of the purported international application	19 MAR 2005	2 Drawings	☐ received
3 Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application			☐ not received
4 Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)			
5 International Searching Authority ISA (if two or more are competent)		6 ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

Date of receipt of the record copy by the International Bureau

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To

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

Date of mailing (day/month/year) 03 May 2005 (03 05 2005)	
Applicant's or agent's file reference 2004/0024	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No PCT/EP05/002950	International filing date (day/month/year) 19 March 2005 (19 03.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 01 April 2004 (01 04.2004)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH et al	

- 1 By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- 2 (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, 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.
- 3 (If applicable) 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) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) 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
01 April 2004 (01 04 2004)	04007879 2	EP	15 April 2005 (15 04 2005)

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

Authorized officer

Daenger Frederic

Facsimile No +41 22 740 14 35

Facsimile No +41 22 338 89 70
Telephone No +41 22 338 7051

PATENT COOPERATION TREATY

215
316

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To

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

Date of mailing (day/month/year) 14 December 2005 (14.12.2005)	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Patentabteilung K 801 Vorg.	W1
Applicant's or agent's file reference 2004/0024	Eng. 21. Dez. 2005	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2005/002950	☐ WV ☐ ablegen ☐ Vert. ins Vrg. / anhängen	International filing date (day/month/year) 19 March 2005 (19.03.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The above change is to be recorded also in respect of the agent, as indicated in the
addressee box at the top of this form

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

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

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

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

V. BLANC

Telephone No. (41-22) 338 9666

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

216
217

Applicant's or agent's file reference 2004/0024		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEAA16
International application No PCT/EP2005/002950		International filing date (day/month/year) 19.03 2005	Priority date (day/month/year) 01 04.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D417/12 A61P3/00 A61P25/00 A61P29/00 C07D413/12 A61K31/41				
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH				
1 This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 13 sheets, as follows ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions) ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)				
4 This report contains indications relating to the following items. ☒ Box No I Basis of the report ☐ Box No II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No IV Lack of unity of invention ☒ Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 12 01 2006		Date of completion of this report 23 06 2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office - P B 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel +31 70 340 - 2040 Tx 31 651 epo nl Fax +31 70 340 - 3016		Authorized officer Fritz, M Telephone No +31 70 340-3024 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/002950

217
218

Box No. I Basis of the report

- 1 With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23 1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55 2 and/or 55 3)
- 2 With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*

Description, Pages

1-125 as originally filed

Claims, Numbers

1-36 received on 03.02.2006 with letter of 01.02.2006

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*)
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*).

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

2/8
2/9

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/002950

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-36
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-36
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-36
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70 7)

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/002950

Re Item V

**Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step
r industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

D1: WO 96/13264 A (ELI LILLY AND COMPANY; DOMINIANNI, SAMUEL, JAMES;
FITCH, LORA, LOUISE;) 9 May 1996 (1996-05-09)

The present application relates to compounds of the general formula I (claims 1-23), a pharmaceutical comprising them (claims 24-27), the compounds I for use in methods of treatment (claims 28-35) as well as a process for the preparation of the above-mentioned pharmaceuticals (claim 36).

The compounds I according to the present case differ insofar from the title compound according to ex. 14 of D1, as the substituent R5 cannot be hydrogen.

D1 describes the compounds disclosed therein as being suitable to treat hyperglycemia.

Closest prior art is D1.

The problem underlying the present case was to provide further compounds which are suitable for the treatment of diabetes.

Representatives of the compounds I have been shown to be a solution to the problem, as is evident from the description.

Certain representatives of the compounds I are structurally close to the compound according to ex. 14 of D1, as they are, however, also useful for the treatment of neurodegenerative diseases - which is a pharmacological activity that is nowhere mentioned in D1 - they cannot be considered obvious for the skilled man.

An inventive step in the sense of Article 33(3) is therefore acknowledged for the subject-matter of claims 1-36.

Objections:

The description was not adapted to the amended claims which gives rise to an objecti-

220
321

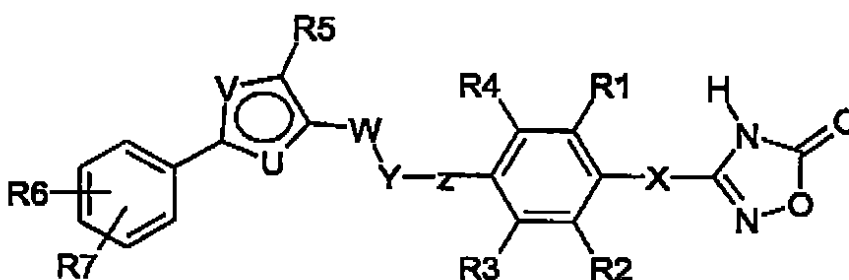
**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.
PCT/EP2005/002950

on under Article 6 PCT.

Patent Claims:

1. Compounds of the formula I:



formula I

where

X is CH₂ or a bond;

R₁, R₂, R₃, R₄ are independently H, F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₄) alkyl, (C₀-C₄) alkylen-O-(C₀-C₄) alkylen-H, SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F;

Z is a bond or CH₂;

Y is O, S, S(O) or S(O)₂;

W is CH₂ or CH₂CH₂;

one of U and V is N the other is S or O;

R₅ is selected from the group consisting of (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₆) alkylen-O-(C₀-C₄) alkylen-H, (C₀-C₆) alkylen-phenyl, (C₁-C₆) alkylen-O-(C₀-C₄) alkylen-phenyl, (C₃-C₆) cycloalkyl, (C₂-C₈) alkenyl, and where (C₁-C₈) alkyl or alkylen can be substituted 1 - 2 times by OH or O-(C₁-C₄) alkyl;

R6, R7 are independently H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylen-O-
(C0-C4) alkylen-H, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, OCHF₂, OCH₂F, O-phenyl, phenyl,
NO₂; or

5 as well as their physiologically acceptable salts and tautomeric forms.

2. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 in which

10 X is a bond.

3. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 in which

15 X is a bond or CH₂;

R1 is H, F, Cl, Br, CF₃, (C1-C4) alkyl, O-(C1-C4) alkyl, SCH₃, S(O)CH₃,
S(O)₂CH₃, CN;

20 R2 is H, F;

R3 is H, Br, O-(C1-C4) alkyl;

R4 is H;

25

Z is a bond or CH₂;

Y is O, S, S(O) or S(O)₂;

30 W is CH₂ or CH₂CH₂;

U is S and

V is N or
U is N and
V is S or
U is N and
5 V is O;

R5 is (C1-C6) alkyl or (C2-C6) alkenyl, where (C1-C6) alkyl can be substituted 1
- 2 times by OH ;

10 R6 is in para position and is CF₃, SF₅, OCH₃, phenyl;

R7 is H or F.

15 4. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 in which

X is a bond;

20 R1 is H, F, Cl, Br, CF₃, (C1-C4) alkyl, O-(C1-C4) alkyl, SCH₃, S(O)CH₃,
S(O)₂CH₃, CN;

R2 is H, F;

25 R3 is H, Br, O-(C1-C4) alkyl;

R4 is H;

Z is a bond or CH₂;

30 Y is O, S, S(O) or S(O)₂;

W is CH₂ or CH₂CH₂;

U is S and

V is N or

U is N and

5 V is S or

U is N and

V is O;

10 R5 is (C1-C6) alkyl or (C2-C6) alkenyl, where (C1-C6) alkyl can be substituted 1
– 2 times by OH ;

R6 is in para position and is CF₃, SF₅, OCH₃, phenyl;

R7 is H or F.

15

5. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 in which

X is a bond;

20

R1 is Cl or CH₃;

R2, R3, R4 are H;

25 Z is a bond;

Y is O;

W is CH₂;

30

U is S and

V is N or

U is N and

V is O or

U is O and

V is N;

5

R5 is (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-H or (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-phenyl, where alkylen can be substituted by O-(C1-C4) alkyl;

R6 is in para position and CF₃ or OCH₃;

10

R7 is H.

6. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 in which

15

X is a bond;

R1 is OCH₃ or F;

20 R2, R3, R4 are H;

Z is a bond;

Y is O or S;

25

W is CH₂ or CH₂CH₂;

U is S and

V is N or

30 U is N and

V is S or

U is O and

V is N or
U is N and
V is O;

5

R5 is (C1-C4) alkyl, (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-H or (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-phenyl, where alkylen can be substituted by O-(C1-C4) alkyl;

R6 is in para position and is CF₃ or OCH₃;

10

R7 is H.

7. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 or 2 in which

15

X is a bond or CH₂;

R1 is H, F, Cl, Br, OCH₃, SCH₃, CF₃, CH₃, CN, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃;

20 R2 is H, F;

R3 is H, OCH₃, Br;

R4 is H;

25

Z is a bond or CH₂;

Y is O, S, S(O) or S(O)₂;

30 W is CH₂ or CH₂CH₂;

U is S and

V is N or
U is N and
V is S;

5 R5 is (C1-C4) alkyl or (C2-C4) alkenyl, where (C1-C4) alkyl can be substituted 1 – 2 times by OH or

R5 is (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-H or (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-phenyl, where alkylen can be substituted by O-(C1-C4) alkyl;

10 R6 is p-CF₃ or p-SF₅; and

R7 is H.

15 8. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 in which

X is a bond;

R1 is Cl, CH₃;

20

R2 is H;

R3 is H;

25 R4 is H;

Z is a bond;

Y is O;

30

W is CH₂;

U is N and

V is O or

U is O and

V is N;

5

R5 is (C1-C4) alkyl, (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-H or (C1-C4) alkylen-O-(C1-C4) alkylen-phenyl, where alkylen can be substituted by O-(C1-C4) alkyl;

R6 is p-OCH3 or p-phenyl; and

10

R7 is H.

9. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 8 in which

15

R1,R2 are independently H, F, Cl, Br, OCH3, SCH3, CF3, CH3, CN, S(O)CH3, S(O)2CH3;

X is a bond and

20

Z is a bond;

R3, R4 are independently H, OCH3;

R6 is in para position and is H, F, CF3, CH3, SF5, OCH3, Phenyl;

25

R7 is H.

10. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 8 in which

30

R1,R2 are independently H, F, Cl, Br, OCH3, SCH3, CF3, CH3, CN, S(O)CH3, S(O)2CH3;

X is a bond and

W is CH₂;

5 R₃, R₄ are independently H, OCH₃;

R₆ is in para position and is H, F, CF₃, CH₃, SF₅, OCH₃, Phenyl;

R₇ is H.

10

11. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 in which

U is S and

15 V is N or

U is N and

V is S or

U is O and

V is N or

20 U is N and

V is O;

12. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 11 in which

25

U is S,

V is N,

Z is a bond.

30

13. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 12 in which

U is N,
V is O,
Z is a bond,
X is a bond.

5

14. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 13 in which

X is a bond, and
10 Z is a bond.

15. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 14 in which

15 R6 is in para position.

16. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 15 in which

20 R7 is H or F.

17. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 16 in which

25 R2, R3, R4 are H,

R1 is H, F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₄) alkyl, (C₀-C₄) alkylene-O-(C₀-C₄) alkylene-H,
SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN.

30 18. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 17 in which

Y is O or S.

231
232

19. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 18 in which

5 W is CH₂.

20. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 19 in which

10 R₅ is (C1-C4) alkyl or (C1-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, where alkylene can be substituted by O-(C0-C4) alkylene-H or phenyl.

21. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 20 in which

15

R₁ is F, Cl, CH₃, OCH₃.

22. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 21 in which

20

R₅ is (C1-C4) alkyl.

23. Compound of the formula I as claimed in claims 1 to 22 in which

25

R₆ is CF₃, SF₅, phenyl, OCH₃.

24. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as

30 claimed in one or more of claims 1 to 23.

25. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as

claimed in one or more of claims 1 to 23 and one or more active substances which

have favorable effects on metabolic disturbances or disorders frequently associated therewith.

26. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 23 and one or more antidiabetics.

27. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 23 and one or more lipid modulators.

10 28 Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 23 for use in the treatment and/or prevention of disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders.

29. Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 23 for use
15 in the treatment and/or prevention of disorders in which insulin resistance is involved.

30. Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 23 for use in the treatment and/or prevention of diabetes mellitus including the prevention of the sequelae associated therewith.

20

31. Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 23 for use in the treatment and/or prevention of dyslipidemias and their sequelae.

32. Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 23 for use
25 in the treatment and/or prevention of conditions which may be associated with the metabolic syndrome.

33. Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 23 for use in the treatment and/or prevention of neurodegenerative diseases and/or
30 demyelinating disorders of the central and peripheral nervous systems and/or neurological diseases involving neuroinflammatory processes and/or other peripheral neuropathies.

34. Compounds as claimed in one or more of claims 1 to 23 in combination with at least one further active compound for use in the treatment of disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders.

5

35. Compounds as claimed in one or more of claims 1 to 23 in combination with at least one further active compound for use in the treatment of disorders in which insulin resistance is involved.

10 36. A process for preparing a pharmaceutical comprising one or more of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 23, which comprises mixing the active compound with a pharmaceutically suitable carrier and bringing this mixture into a form suitable for administration.

15

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del tratado de Cooperación Internacional en materia de Patentes)

Referencia del expediente del solicitante o del agente 2004/0024	PARA ACCIÓN ADICIONAL Véase formulario PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional nº PCT/EP2005/002950	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 19 03 2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 01 04 2004
Clasificación internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP INV C07D417/12 A61P3/00 A61P25/00 A61P29/00 C07D413/12 A61K31/41		
Solicitante AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		
1. El presente informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36. 2. Este INFORME comprende un total de 6 hojas, incluida la presente hoja de portada. 3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden a. ☒ (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 9 hojas descritas a continuación ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70 16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT) ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)) , que contiene una lista de secuencias y/o tabla(s) relativas(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802)		
4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes ☒ Recuadro I Base de la opinión ☐ Recuadro II Prioridad ☐ Recuadro III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial ☐ Recuadro IV Falta de unidad de invención ☒ Recuadro V Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración ☐ Recuadro VI Ciertos documentos citados ☐ Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional ☐ Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la petición de examen preliminar internacional 12 01 2006	Fecha de terminación del presente informe 23 06 2006	
Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional  Oficina Europea de Patentes - P B 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Países Bajos Tel +31 70 340 - 2040 Tx 31 651 epo nl Fax +31 70 340 - 3016	Funcionario autorizado Fritz, M  Tel +31 70 340-3024	

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional n°
PCT/EP2005/002950

Recuadro I. Base del informe

- 1 Por lo que respecta al idioma, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada sobre este punto.
- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23 1.b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)
2. Por lo que respecta a los elementos* de la solicitud internacional, este informe se basa en *(las hojas de reemplazo que se han enviado a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el artículo 14 se denominan en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*
- Descripción, páginas:**
1-125 como se depositaron inicialmente
- Reivindicaciones, N°:**
1-36 como se depositaron inicialmente
- ☐ en lo que se refiere a una lista de secuencia(s) y/o tabla(s) relativa(s), ver recuadro suplementario relativo a la lista de secuencia(s)
3. ☐ Las modificaciones han ocasionado la anulación de:
- ☐ la descripción, páginas
 - ☐ las reivindicaciones, nos
 - ☐ los dibujos, hojas/fig.
 - ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
 - ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (*precisar*)
4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c)).
- ☐ la descripción, páginas
 - ☐ las reivindicaciones, N°a
 - ☐ los dibujos, hojas/fig.
 - ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
 - ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (*precisar*)

* En caso de que se aplique el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"

236
BX

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional n°
PCT/EP2005/002950

**Recuadro V. Declaración motivada según el artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad
inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta
declaración**

1.	Declaración Novedad	Sí. No.	Reivindicaciones Reivindicaciones	1-36
	Actividad inventiva	Sí: No	Reivindicaciones Reivindicaciones	1-36
	Aplicabilidad industrial	Sí: No.	Reivindicaciones Reivindicaciones	1-36

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

véase hoja separada

Re. V

Declaración motivada en base a la Regla 66.2 (a) (ii) con respecto a novedad, actividad inventiva o aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración.

D1: WO 96/13264 A (ELI LILLY AND COMPANY; DOMINIANNI, SAMUEL, JAMES; FITCH, LORA, LOUISE,) 9 mayo 1996 (1996-05-09)

La presente solicitud se refiere a compuestos de la fórmula general I (reivindicaciones 1-23), a un producto farmacéutico que los comprende (reivindicaciones 24-27), los compuestos I para uso en métodos de tratamiento (reivindicaciones 28-35), así como procedimiento para la preparación de los productos farmacéuticos arriba mencionados (reivindicación 36).

Los compuestos I de acuerdo con el presente caso difieren del compuesto del título de acuerdo con el Ej. 14 de D1, en la medida en que el sustituyente R5 no puede ser hidrógeno.

D1 describe los compuestos descritos en el mismo como adecuados para tratar la hiperglicemia

La técnica anterior más próxima es de D1

El problema en el se basa el presente caso era proporcionar compuestos adicionales que fuesen adecuados para el tratamiento de diabetes

Representantes de los compuestos I han demostrado ser una solución al problema, como resulta evidente a partir de la descripción.

En terminados representantes de los compuestos I están estructuralmente relacionados con el compuesto de acuerdo con Ej. 14 de D1, ya que, sin embargo, son también útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas – que es una actividad farmacológica que no se menciona en ningún otro lado en D1 – no pueden ser considerados obvios para la persona experta

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL
(HOJAS SEPARADAS)**

Solicitud Internacional N°
PCT/EP2005/002950

238
24

Por lo tanto, se reconoce una actividad inventiva en el sentido del Artículo 33(3) para la materia objeto de las reivindicaciones 1-36

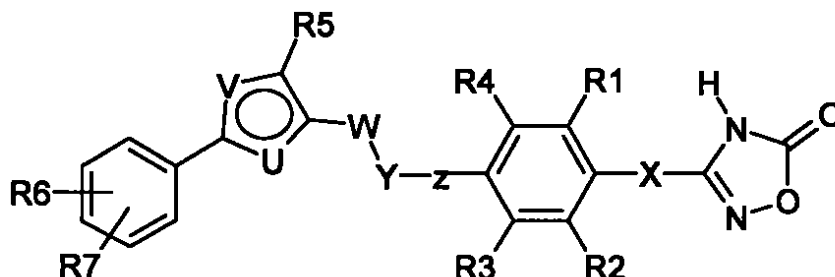
Objeciones

La descripción no se adaptó a las reivindicaciones modificadas, lo que da lugar a una objeción bajo el Artículo 6 PCT.

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula I:

5



fórmula I

10

en la que

X es CH₂ o un enlace;

15 R₁, R₂, R₃, R₄ son independientemente H, F, Cl, Br, CF₃, alquilo (C₁-C₄), alquilen(C₀-C₄)-O-alquilen(C₀-C₄)-H, SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F,

Z es un enlace o CH₂,

20

Y es O, S, S(O) o S(O)₂;

W es CH₂ o CH₂CH₂;

25 uno de U y V es N, el otro es S u O;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alquilen(C₁-C₆)-O-alquilen(C₀-C₄)-H, alquilen(C₀-C₆)-fenilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilen(C₀-C₄)-fenilo, cicloalquilo (C₃-C₆), alquenilo (C₂-C₈), y donde el alquilo o alquilen (C₁-C₈) puede estar sustituido 1 – 2 veces con OH u O-alquilo(C₁-C₄);

30

242
241

R6, R7 son independientemente H, F, Br, CF₃, OCF₃, alquilo (C1-C6), alquilen(C0-C4)-O-alquilen(C0-C4)-H, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, OCHF₂, OCH₂F, O-fenilo, fenilo, NO₂; o

5 así como sus sales y formas tautómeras fisiológicamente aceptables.

2 Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que

X es un enlace

10

3 Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que

X es un enlace o CH₂;

15 R1 es H, F, Cl, Br, CF₃, alquilo (C1-C4), O-alquil(C1-C4), SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN;

R2 es H, F;

20 R3 es H, Br, O-alquilo (C1-C4),

R4 es H;

Z es un enlace o CH₂;

25

Y es O, S, S(O) o S(O)₂;

W es CH₂ o CH₂CH₂;

30 U es S y

V es N o

U es N y

V es S o

U es N y

35 V es O;

24
242

- R5 es alquilo (C1-C6) o alquenilo (C2-C6), donde el alquilo (C1-C6) puede estar sustituido 1 - 2 veces con OH;
- R6 está en posición para y es CF3, SF5, OCH3, fenilo;
- 5
- R7 es H o F
- 4.- Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que
- 10 X es un enlace;
- R1 es H, F, Cl, Br, CF3, alquilo (C1-C4), O-alquil(C1-C4), SCH3, S(O)CH3, S(O)2CH3, CN;
- 15 R2 es H, F;
- R3 es H, Br, O-alquilo (C1-C4);
- R4 es H;
- 20 Z es un enlace o CH2,
- Y es O, S, S(O) o S(O)2;
- 25 W es CH2 o CH2CH2;
- U es S y
- V es N o
- U es N y
- 30 V es S o
- U es N y
- V es O;
- R5 es alquilo (C1-C6) o alquenilo (C2-C6), donde el alquilo (C1-C6) puede estar sustituido 1 - 2 veces con OH,
- 35

2642
219

- R6 está en posición para y es CF₃, SF₅, OCH₃, fenilo;
- R7 es H o F
- 5 5.- Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que
- X es un enlace;
- R1 es Cl o CH₃,
- 10 R2, R3, R4 son H,
- Z es un enlace;
- 15 Y es O;
- W es CH₂,
- U es S y
- 20 V es N o
- U es N y
- V es O u
- U es O y
- V es N;
- 25 R5 es alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-H o alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-fenil, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilo(C1-C4),
- R6 está en posición para y es CF₃ u OCH₃;
- 30 R7 es H
6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que
- 35 X es un enlace;

243
271

- R1 es OCH3 o F,
- R2, R3, R4 son H;
- 5 Z es un enlace;
- Y es O o S;
- W es CH2 o CH2CH2,
- 10 U es S y
V es N o
U es N y
V es S o
- 15 U es O y
V es N o
U es N y
V es O,
- 20 R5 es alquilo(C1-C4), alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-H o alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-fenil, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilo(C1-C4).
- R6 está en posición para y es CF3 u OCH3,
- 25 R7 es H.
7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en la que
- X es un enlace o CH2;
- 30 R1 es H, F, Cl, Br, OCH3, SCH3, CF3, CH3, CN, S(O)CH3, S(O)2CH3;
- R2 es H, F,
- 35 R3 es H, OCH3, Br;

244
245

- R4 es H;
- Z es un enlace o CH₂,
- 5 Y es O, S, S(O) o S(O)₂,
- W es CH₂ o CH₂CH₂,
- U es S y
- 10 V es N o
- U es N y
- V es S,
- 15 R5 es alquilo (C1-C4) o alquenilo (C2-C4), donde el alquilo (C1-C4) puede estar sustituido 1 - 2 veces con OH o
- R5 es alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-H o alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-fenil, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilo(C1-C4);
- 20 R6 es p-CF₃ o p-SF₅; y
- R7 es H.
- 8.- Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que
- 25 X es un enlace,
- R1 es Cl, CH₃;
- R2 es H;
- 30 R3 es H,
- R4 es H;
- 35 Z es un enlace;

246

- Y es O;
- W es CH₂;
- 5 U es N y
V es O u
U es O y
V es N;
- 10 R5 es alquilo (C1-C4), alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-H o alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C1-C4)-fenil, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilo(C1-C4).
- R6 es p-OCH₃ o p-fenilo, y
- 15 R7 es H
- 9 Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 8, en la que
- 20 R1, R2, son independientemente H, F, Cl, Br, OCH₃, SCH₃, CF₃, CH₃, CN, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃,
- X es un enlace y
Z es un enlace;
- 25 R3, R4, son independientemente H, OCH₃;
- R6 está en posición para y es H, F, CF₃, CH₃, SF₅, OCH₃, fenilo;
- 30 R7 es H
- 10 Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 8, en la que
- 35 R1, R2, son independientemente H, F, Cl, Br, OCH₃, SCH₃, CF₃, CH₃, CN, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃;

246
247

- X es un enlace y
W es CH₂;
- R₃, R₄, son independientemente H, OCH₃;
- 5 R₆ está en posición para y es H, F, CF₃, CH₃, SF₅, OCH₃, fenilo;
- R₇ es H.
- 10 11 Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que
- U es S y
V es N o
U es N y
15 V es S o
U es O y
V es N o
U es N y
V es O.
- 20 12. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 11, en los que
- U es S,
V es N,
25 Z es un enlace.
13. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 12, en los que
- U es N,
30 V es O,
Z es un enlace,
X es un enlace
- 14 - Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 13, en los que
- 35

247
2/8

X es un enlace y

Z es un enlace.

5 15.- Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 14, en los que

R6 está en posición para,

16.- Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 15, en los que

10 R7 es H o F.

17.- Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 16, en los que

R2, R3, R4 son H,

15 R1 es H, F, Cl, Br, CF₃, alquilo (C1-C4), alquilen(C0-C4) -O-alquilen(C0-C4)-H, SCH₃, S(O)CH₃, S(O)2CH₃, CN.

18 Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 17, en los que

20 Y es O o S

19. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 18, en los que

W es CH₂.

25

20. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 19, en los que

R5 es alquilo (C1-C4) o alquilen(C1-C4)-O-alquilen(C0-C4)-H, donde alquilen puede estar sustituido por O-alquilen(C0-C4)-H o fenilo.

30

21 Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 20, en los que

R1 es F, Cl, CH₃, OCH₃

35 22 Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1a 21, en los que

249

R5 es alquilo (C1-C4).

23. Compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 22, en el que

5 R6 es CF₃, SF₅, fenilo, OCH₃.

24.- Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 23.

10 25. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 23, y una o más sustancias activas que tienen efectos beneficiosos en las alteraciones metabólicas o trastornos asociados frecuentemente con éstas

15 26. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 23, y uno o más antidiabéticos.

20 27 Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 23, y uno o más moduladores de lípidos.

28 Compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 23, para uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de uso de la glucosa.

25

29. Compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 23, para uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina

30 30. Compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 23, para uso en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes mellitus, incluyendo la prevención de secuelas asociadas con ésta.

35 31. Compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 23, para uso en el tratamiento y/o la prevención de dislipidemias y sus secuelas

32. Compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 23, para uso en el tratamiento y/o la prevención de estados que pueden estar asociados con el síndrome metabólico.
- 5 33 Compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 23, para uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurodegenerativas y/o trastornos de desmielinización de los sistemas nerviosos central y periférico, y/o enfermedades neurológicas que implican procesos neuroinflamatorios y/u otras neuropatías periféricas.
- 10 34. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 23, combinados con al menos un compuesto activo adicional, para uso en el tratamiento de trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de uso de la glucosa
- 15 35 Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 23, combinados con al menos un compuesto activo adicional, para uso en el tratamiento de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.
- 20 36. Un procedimiento para preparar un producto farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 23, que comprende mezclar el compuesto activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y poner esta mezcla en una forma de administración adecuada.

250
251

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-098015-00000-0000
Fee 2006-09-20 16 57 26 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYU
Eys 379 FASENACIONALI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176039-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 74,962
FECHA : SEPTIEMBRE 27 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MANUEL MIRANDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53371884	27/09/2006	2,315,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

Ref. 08770-

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

251

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-098015-00000-0000
Fec 2006-09-28 15 37.26 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTENVII
Eve 379 FASENACIONALII

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicacion 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 se presenta la solicitud.	()	()
-Representacion grafica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	() ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	() ()

Firma Responsable:

Edgar Naranjo

Fecha

28-09-06

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

01-NOV-06

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH**

Dirección: Brünigstrasse 50,
65929 Frankfurt, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número 2.930.616 TP 2698

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **KEIL Stefanie**

Dirección: Am Kreishaus 12,

Nacionalidad o Domicilio: 65719 Hofheim, Alemania

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/002950

Fecha Marzo 19 de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/097786 A1

Fecha Octubre 20 de 2005

⑥ **Título (54) DERIVADOS DE OXADIAZOLONA COMO AGONISTAS DE PPAR DELTA.**

⑦ **Clasificación Internacional (51) C07D 417/12 AG 11K 31/41; A61P 3/60, 25/00.**

⑧ **PRIORIDAD:**

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Numero de Solicitud

SI ☒ NO ☐

Europa

Abril 1 de 2004

04007879.2

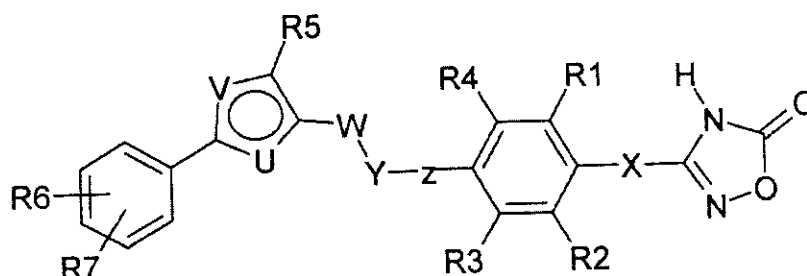
⑨ **Comprobante de pago No. 06-74,962**

Fecha Septiembre 27 de 2006

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

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula I:



fórmula I

en la que

X es CH₂ o un enlace;

R₁, R₂, R₃, R₄ son independientemente H, F, Cl, Br, CF₃, alquilo (C₁-C₄), alquilen(C₀-C₄)-O-alquilen(C₀-C₄)-H, SCH₃, S(O)CH₃, S(O)CH₂CH₃, CN, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F;

Z es un enlace o CH₂;

Y es O, S, S(O) o S(O)₂;

W es CH₂ o CH₂CH₂;

uno de U y V es N, el otro es S u O;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alquilen(C₁-C₆)-O-alquilen(C₀-C₄)-H, alquilen(C₀-C₆)-fenilo, alquilen(C₁-C₆)-O-alquilen(C₀-C₄)-fenilo, cicloalquilo (C₃-C₆), alqueno (C₂-C₈), y donde el alquilo o alquilen (C₁-C₈) puede estar sustituido 1 - 2 veces con OH u O-alquilo(C₁-C₄);

R₆, R₇ son independientemente H, F, Br, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₆), alquilen(C₀-C₄)-O-alquilen(C₀-C₄)-H, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, OCHF₂, OCH₂F, O-fenilo, fenilo,

19.8
25.1
25.5NO₂; o

así como sus sales y formas tautómeras fisiológicamente aceptables.

2. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que

X es un enlace

3. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que

X es un enlace o CH₂,R₁ es H, F, Cl, Br, CF₃, alquilo(C1-C4), O-alquil(C1-C4), SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CN;R₂ es H, F;R₃ es H, Br, O-alquilo(C1-C4);R₄ es H,Z es un enlace o CH₂;Y es O, S, S(O) o S(O)₂;W es CH₂ o CH₂CH₂,

U es S y

V es N o

U es N y

V es S o

U es N y

V es O;

255
256

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

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

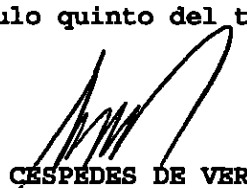
REFERENCIA	Radicación No.	06 98015
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/002950
	Fecha inicio fase nacional	01/11/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	13580

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 NOV. 2008
aalvarado