



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-98503

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO 1,3,4-oxadiazol-2-onas como moduladores del PPAR delta y su uso.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 417/12; A61K 31/14

71. SOLICITANTE Aventis Pharmaceuticals Inc.

DOMICILIO Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos

74. APODERADO Luis Patiño Leyva

22. BOGOTÁ, D. C., 29 de Septiembre de 2006

5.5

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

02-11-06

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

Dirección: 300 Somerset Corporate Boulevard,
Bridgewater, NJ 08807-2854 Estados Unidos

Nacionalidad o Domicilio: Bridgewater, New Jersey,
Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono:

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: MCGARRY Daniel G.

Dirección: 205 Carol Jean Way,

Nacionalidad o Domicilio: Branchburg, NJ 08876, Estados Unidos

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/010855

Fecha Marzo 30 de 2005

WO 2005/097763 A2

Publicación Internacional No. WO 2005/097763 A3

Fecha Octubre 20 de 2005

⑥ **Título (54) 1,3,4-OXADIAZOL-2-ONAS COMO MODULADORES DEL PPAR DELTA Y SU USO.**

⑦ **Clasificación Internacional (51) C07D 417/12**

PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos

(32) Fecha

Abril 1 de 2004

(31) Numero de Solicitud

60/558,420

⑨

Comprobante de pago: 06-74,960

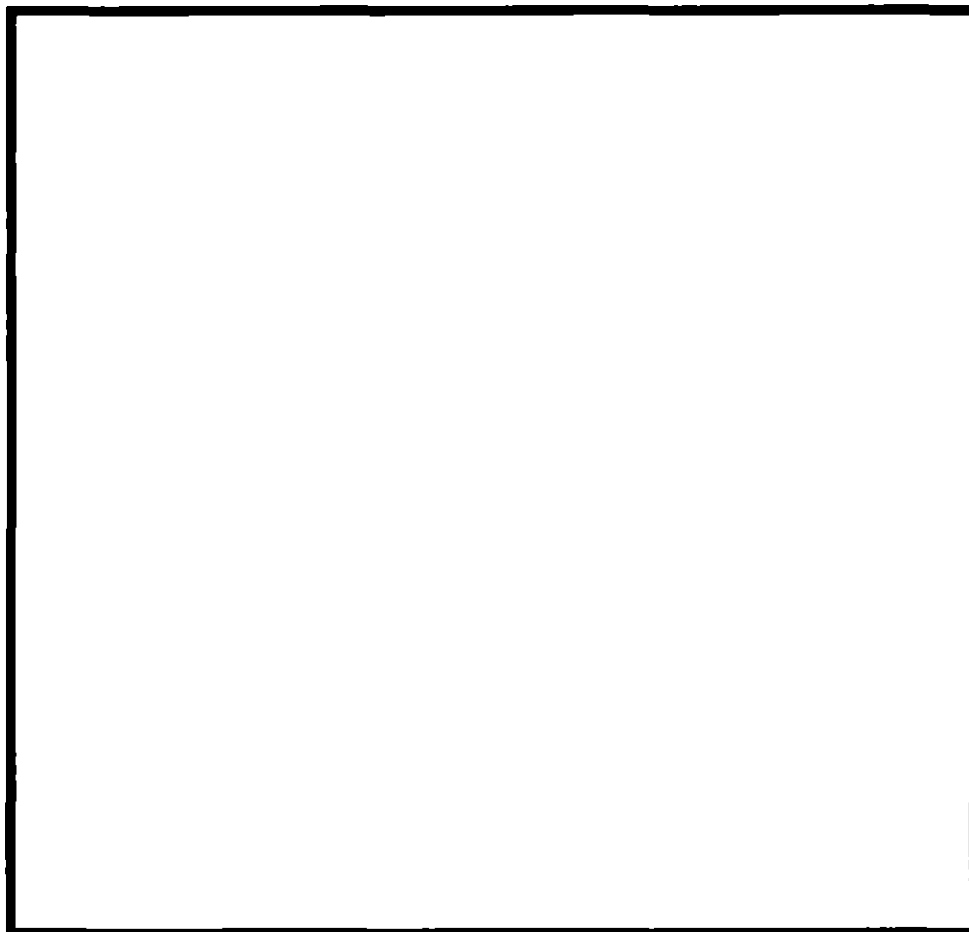
Fecha: Septiembre 27 de 2006

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

ANEXOS

- ☒ 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: 

C.C. 2.930.616 Bogotá T.P. 2698

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
GOERLITZER Jochen	Stegstrasse 60,	D-60954 Frankfurt am Main, Alemania
KEIL Stefanie	Am Kreishaus 12,	65719 Hofheim, Alemania
CHANDROSS Karen	13 Staudt Court,	Sommerset, NJ08873 Estados Unidos
MERRILL Jean	101 Alpine Lane,	Whippany, Nwe Jersey 07981 Estados Unidos
WENDLER Wolfgang	Haintchener Str. 12ª,	65618 Selters, Alemania

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.

Formulario PCT/ISA/210 referente a Reporte de Búsqueda Internacional.

Formulario PCT/ISA/237 correspondiente a la opinión escrita de la Búsqueda Internacional autorizada.

Formulario PCT/IB/308 correspondiente a la segunda y suplementaria noticia informando al solicitante de la comunicación de la solicitud internacional a las oficinas designadas

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-088503-00000-0000
Fec: 2006-09-29 16:19:35 Dep. 2021 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYI
Eva: 379 FABENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folio: 109

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 74,960
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

MON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

Ref. 58953

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

7.57

5

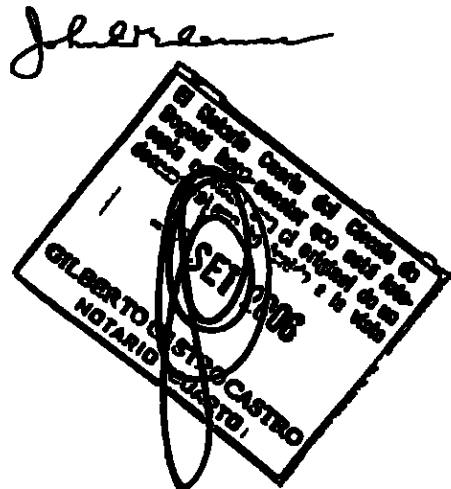
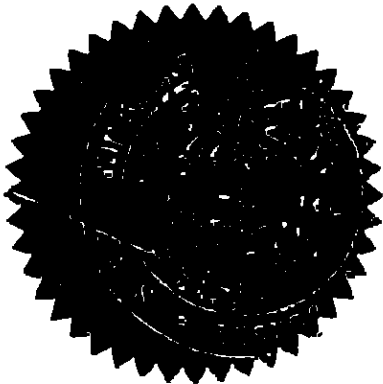
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
R. PETER WIDIN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
COUNTY CLERK
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
COUNTY OF SOMERSET

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 9TH DAY OF APRIL 2002
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A149012
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDAG. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned, acting on behalf of and representing of AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., domiciled in 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey, USA, hereby appoint(s) GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO and/or LUIS PATIÑO LEYVA, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

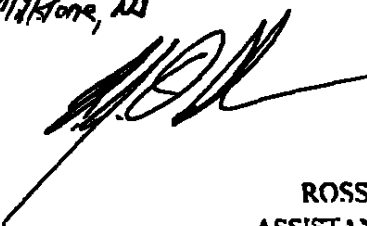
1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial engravings and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain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

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

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

Signed in on this 1st day of March of 2002.

East Mill House, NJ



ROSS J. OEHLER
ASSISTANT SECRETARY

Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., con domicilio en 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos de América, nombro(amos) a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o LUIS PATIÑO LEYVA, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11^a 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, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

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

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

Firmado en el de de



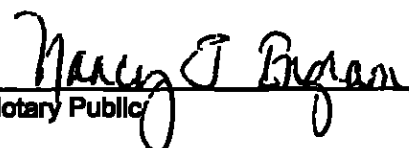
NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

On this 1st day of March, 2002, personally appeared before me, Ross J. Oehler, Assistant Secretary, known or identified to me to be the individual described in and who executed the foregoing document, Power of Attorney, and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed by authority of the said Corporation incorporated under the laws of the State of Delaware, United States of America.

I further certify that said authority, dated November 29, 2000, is based on a Resolution of the Board of Directors of said Corporation, which I have seen, appointing the said individual Attorney-in-fact with full power to sign the foregoing document on behalf of the said Corporation and that the purposes for which said document is granted are within the scope of the objects or activities of said Corporation,

SEAL


Notary Public

Nancy J. Ingram
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires August 2, 2004

Notary Signature
Print or Type Name
of Notary, Expiration

STATE OF NEW JERSEY }
COUNTY OF SOMERSET. }

ss.:

I, PETER R. WIDIN, Clerk of the County of Somerset and also Deputy Clerk of the Superior Court in and for said County, the same being a Court of Record, Do Hereby Certify, that

whose name is subscribed to the certificate of acknowledgement, proof or affidavit of the annexed instrument, was at the time of taking such acknowledgement, proof or affidavit, a **NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY**

in and for said State, duly appointed, qualified, commissioned and sworn and authorized by law to take affidavits, acknowledgements or proofs of deeds or conveyances for lands, tenements or hereditaments and other instruments in writing in said State of New Jersey. And I further Certify, that I am well acquainted with the handwriting of said official and verily believe the signature to the said certificate of acknowledgement, proof or affidavit is genuine.

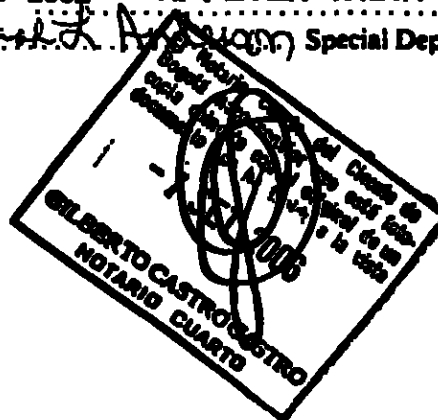
In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said County on

APR - 5 2002

R. PETER WIDIN

Clerk.

by  Special Deputy Clerk.



TRADUCCION OFICIAL DEL INGLES de las certificaciones y la Apostilla adjuntas al poder que la compañía AVENTIS PHARMACEUTICALS INC domiciliada en Bridgewater, New Jersey, E.U.A., otorga a Gustavo Hollmann Restrepo y/o Luis Patiño Leyva.

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

ESTADO DE NEW JERSEY

CONDADO DE SOMERSET

El día 1° de Marzo del año 2002 ante la suscrita Notaria compareció personalmente Ross J. Oehler, Secretario Suplente, quien yo sé o quien comprobó ante mí que es la persona mencionada en el adjunto poder y quien lo ejecutó, y él reconoció haber ejecutado dicho instrumento como un acto libre y voluntario destinado para los usos y propósitos allí expresados en virtud a la autoridad que le concede la mencionada sociedad, la cual está incorporada de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

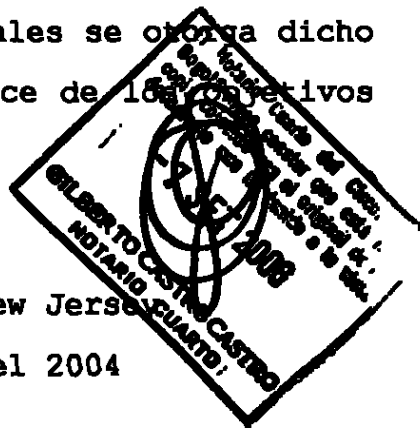
Certifico además que dicha autoridad, fechada el 29 de Noviembre del 2000, se basa en una resolución de la Junta de Directores de la mencionada sociedad, documento que yo he tenido a la vista, nombrando a la mencionada persona apoderado con todo poder para firmar el instrumento adjunto en nombre de dicha sociedad, y que los propósitos para los cuales se otorga dicho instrumento se encuentran dentro del alcance de los objetivos o actividades de la mencionada corporación.

Nancy J. Ingram

Notaria Pública del Estado de New Jersey

Mi comisión expira Agosto 2 del 2004

(Firma y Sello Oficial)



ESTADO DE NEW JERSEY, CONDADO DE SOMERSET

Yo, Peter S. Widin, Secretario del Condado de Somerset y Secretario Suplente de la Corte Superior de dicho Condado, la cual es una Corte de Registro, certifico que Nancy J. Ingram, cuyo nombre aparece suscrito al certificado de reconocimiento, prueba o declaración del instrumento adjunto, era en el momento de tomar tal reconocimiento, prueba o declaración Notaria Pública en y para el Estado de New Jersey, debidamente nombrada, calificada, comisionada y juramentada y autorizada por la ley para tomar declaraciones, reconocimientos o pruebas de escrituras o traspasos de tierras, tenencias o herencias y otros instrumentos escritos en el mencionado Estado. Y certifico además que conozco bien la firma de dicha funcionaria y estoy convencido de que la firma que aparece en el mencionado certificado de reconocimiento, prueba o declaración es genuina.

En testimonio de lo cual coloco mi firma y el sello del Condado el día de hoy 5 de Abril del 2002.

R. Peter Widin, Secretario

Deborah L. Anderson, Secretaria Especial Suplente

(Firma y Sello Oficial)

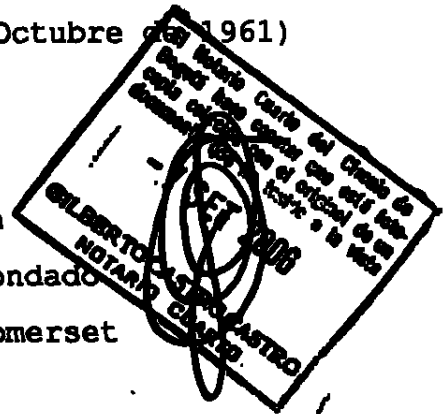
APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado por: R. Peter Widin
3. En su calidad de: Secretario del Condado
4. Y lleva el sello: del Condado de Somerset

Confirmado

5. En: Trenton, New Jersey
6. El día: Abril 9/2002
7. Por: John E. McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.: A149012
9. Sello: Secretaría de Estado de New Jersey
10. Firma: (ilegible)



H. Méndez S.

223893

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

2002 APR 22 P 12:19

**JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.**



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 October 2005 (20.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/097763 A2

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 271/10 (74) Agents: STRUPCZEWSKI, Joseph et al.; sanofi-aventis, Route 202-206, P. O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-0800 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US2005/010855 (81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): 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.
- (22) International Filing Date: 30 March 2005 (30.03.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/558,420 1 April 2004 (01.04.2004) US
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. [US/US]; 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey 08807-2854 (US).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (*for US only*): MCGARRY, Daniel, G. [GB/US]; 205 Carol Jean Way, Branchburg, New Jersey 08876 (US). GOERLITZER, Jochen [DE/DE]; Siegstrasse 60, D-60594 Frankfurt am Main (DE). KEIL, Stefanie [DE/DE]; Am Kreishaus 12, 65719 Hofheim (DE). CHANDROSS, Karen [US/US]; 13 Staudt Court, Somerset, NJ 08873 (US). MERRILL, Jean [US/US]; 101 Alpine Lane, Whippany, New Jersey 07981 (US). WENDLER, Wolfgang [DE/DE]; Hainthener Str. 12a, 65618 Selters (DE).
- (84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (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).
- Declaration under Rule 4.17:**
— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*
- Published:**
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: 1,3,4-OXADIAZOL-2-ONES AS PPAR DELTA MODULATORS AND THEIR USE THEREOF

(57) Abstract: The present invention is directed to 1, 3, 4-oxadiazolones, and their pharmaceutically acceptable salts stereoisomers, tautomers, or solvates thereof. The compounds of this invention are modulators of PPARdelta and therefore useful as pharmaceutical agents, especially for the treatment of demyelinating diseases and disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization.

WO 2005/097763 A2

5

10 **1,3,4-OXADIAZOL-2-ONES AS PPAR DELTA MODULATORS AND THEIR USE**
THEREOF

FIELD OF THE INVENTION

15 This invention relates to novel compounds and pharmaceutical formulations that act as selective PPARdelta ligand receptor binders, which are useful in modulating PPARdelta receptors for the treatment of diseases mediated by nuclear hormone receptors. The PPARdelta ligand receptor binders of this invention are useful as agonists or antagonists of the PPARdelta receptor.

20 **BACKGROUND OF THE INVENTION**

The peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) comprise a subfamily of the nuclear receptor superfamily. Four closely related isoforms have been identified and cloned and are commonly known as PPARalpha, PPARgamma-1, PPARgamma-2 and PPARdelta. Each receptor subtype has a signature DNA binding domain (DBD) and a ligand-binding domain (LBD), both being necessary for ligand activated gene expression. PPARs bind as heterodimers with a retinoid X receptor. See J. Berger and D. E. Miller, *Annu. Rev. Med.*, 2002, 53, 409-435.

25 PPARdelta (also known as PPARbeta) is expressed in a broad range of mammalian tissue, but little information regarding its biological functions or the full array of genes regulated by the receptor have been elucidated. However, it has recently been found that agonists may be useful to treat conditions such as dyslipidemia and certain dermatological conditions, while antagonists may be useful to treat osteoporosis or colorectal cancer (D.

30

Sternbach, in *Annual Reports in Medicinal Chemistry, Volume 38*, A. M. Doherty, ed., Elsevier Academic Press, 2003 pp. 71-80).

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.

12

Selective PPARdelta modulators may also be useful for treating or preventing other disease states see, for example, Joel Berger et al., *Annu. Rev. Med.* 2002, 53, 409 – 435; Timothy Wilson et al. *J. Med. Chem.*, 2000, Vol. 43, No. 4, 527-550; Steven Kliewer et al., *Recent Prog Horm Res.* 2001; 56: 239-63; Jean-Charles Fruchart, Bart Staels and Patrick Duriez: *PPARS, Metabolic Disease and Arteriosclerosis, Pharmacological Research*, Vol. 44, No. 5, 345-52; 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: *Roles of PPARs in health and disease, Nature*, vol 405, 25 may 2000; 421-4; Ines Pineda Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels: *Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol* 12: 2001, 245-254).

Compounds acting as PPARdelta modulators may be particularly suitable for the treatment and/or prevention of disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders in which insulin resistance is involved.

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.

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.

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.

Other disorders or conditions in which inflammatory reactions or cell differentiation, may for example be involved are: 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,

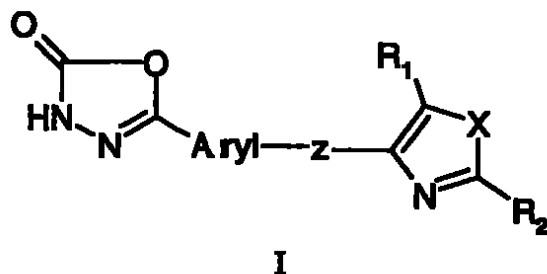
Crohn's disease and ulcerative colitis, pancreatitis, other inflammatory states, retinopathy, adipose cell tumors, lipomatous carcinomas such as, for example, liposarcomas, solid tumors and neoplasms such as, for example (but not restricted thereto), carcinomas of the gastrointestinal tract, of the liver, 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, neurodegenerative disorders,, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, erythematous-squamous dermatoses such as, for example, psoriasis, acne vulgaris.

Other skin disorders and dermatological conditions modulated by PPARdelta: 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, leukoplakiapapular 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 and chilblains.

Various other conditions potentially modulated by PPARdelta including 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 and acute respiratory distress syndrome (ARDS).

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to compound of formula I.



wherein

ARYL is phenyl or pyridinyl, wherein said phenyl or pyridinyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆perfluoroalkyl, C₁₋₆alkylthio, hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₄acyloxy, nitro, cyano, C₁₋₆alkylsulfonyl, amino, C₁₋₆alkylamino and C₁₋₆alkoxycarbonyl;

Z is -O(CH₂)_n-, -SO₂(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -O(CH₂)_n-CO- or -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-CO- wherein Y is NR₃, O or S and R₃ is selected from the group consisting of H, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₁₋₆alkyl-C₃₋₆cycloalkyl and benzyl and n is independently an integer from 1 to 5;

X is NR₃, O or S wherein R₃ is as defined above;

R₁ is H, halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆perfluoroalkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, nitro, cyano, and C₁₋₆alkylamino; and

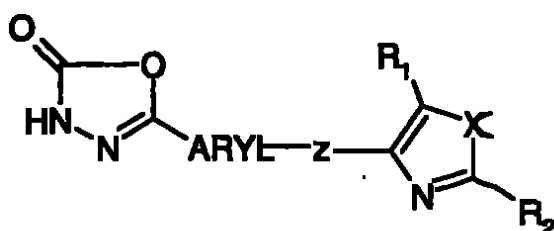
R₂ is substituted or unsubstituted phenyl, pyridinyl or thienyl wherein the substituents are selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆perfluoroalkyl, C₁₋₆alkylthio, hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₄acyloxy, nitro, cyano, C₁₋₆alkylsulfonyl, amino, C₁₋₆alkylamino and C₁₋₆alkoxycarbonyl;

with the proviso that when Z is -O(CH₂)_n- or -SO₂(CH₂)_n-, and ARYL is phenyl then R₂ is other than phenyl;

or a stereoisomer, a tautomer or a solvate thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention is also directed to pharmaceutical compositions of formula I, and methods of using said compounds and compositions for modulating PPARdelta in a subject in need of such modulation by administering a compound which preferentially modulates the activity of PPARdelta.

Another aspect of this invention is disclosed a method of treating a disease in a mammal wherein the disease is capable of being, modulated by PPARdelta ligand binding activity, which comprises administering to said mammal having said disease a therapeutically effective amount of a compound of formula I.



I

wherein

ARYL is phenyl or pyridinyl, wherein said phenyl or pyridinyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆perfluoroalkyl, C₁₋₆alkylthio, hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆acyloxy, nitro, cyano, C₁₋₆alkylsulfonyl, amino, C₁₋₆alkylamino and C₁₋₆alkoxycarbonyl;

Z is -O(CH₂)_n-, -SO₂(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -O(CH₂)_n-CO- or -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-CO- wherein Y is NR₃, O or S and R₃ is selected from the group consisting of H, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₁₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl and benzyl and n is independently an integer from 1 to 5;

X is NR₃, O or S wherein R₃ is as defined above;

R₁ is H, halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆perfluoroalkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, nitro, cyano, and C₁₋₆alkylamino; and

R₂ is substituted or unsubstituted phenyl, pyridinyl or thienyl wherein the substituents are selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆perfluoroalkyl, C₁₋₆alkylthio, hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆acyloxy, nitro, cyano, C₁₋₆alkylsulfonyl, amino, C₁₋₆alkylamino and C₁₋₆alkoxycarbonyl; or a stereoisomer, a tautomer or a solvate thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The terms as used herein have the following meanings:

As used herein, the expression "C₁₋₆ alkyl" includes methyl and ethyl groups, and straight-chained or branched propyl, butyl, pentyl and hexyl groups. Particular alkyl groups are methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl and tert-butyl. Derived expressions such as "C₁₋₆alkoxy", "C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkyl", "hydroxyC₁₋₆alkyl", "C₁₋₆alkylcarbonyl", "C₁₋₆alkoxycarbonylC₁₋₆alkyl", "C₁₋₆alkoxycarbonyl", "aminoC₁₋₆alkyl", "C₁₋₆alkylcarbamoylC₁₋₆alkyl", "C₁₋₆dialkylcarbamoylC₁₋₆alkyl" "mono- or di-C₁₋₆alkylaminoC₁₋₆alkyl",

aminoC₁₋₆alkylcarbonyl", "diphenylC₁₋₆alkyl", "arylC₁₋₆alkyl", "arylcarbonylC₁₋₆alkyl" and "aryloxyC₁₋₆alkyl" are to be construed accordingly.

As used herein, the expression "C₂₋₆alkenyl" includes ethenyl and straight-chained or branched propenyl, butenyl, pentenyl and hexenyl groups. Similarly, the expression "C₂₋₆alkynyl" includes ethynyl and propynyl, and straight-chained or branched butynyl, pentynyl and hexynyl groups.

As used herein, the term "C₁₋₄acyloxy" denotes an acyl radical attached to an oxygen atom, some examples include but not limited to acetyloxy, propionyloxy, butanoyloxy, isobutanoyloxy, sec-butanoyloxy, t-butanoyloxy and the like.

As used herein "aryl" represents a carbocyclic aromatic ring system such as phenyl, biphenyl, naphthyl, anthracenyl, phenanthrenyl, fluorenyl, indenyl, pentalenyl, azulenyl, biphenylenyl and the like. Aryl is also intended to include the partially hydrogenated derivatives of the carbocyclic aromatic systems enumerated above. Non-limiting examples of such partially hydrogenated derivatives are 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, 1,4-dihydronaphthyl and the like.

As used herein "aryloxy" represents a group —O-aryl wherein aryl is as defined above.

As used herein "heteroaryl" (on its own or in any combination, such as "heteroaryloxy", or "heteroaryl alkyl")—a 5-10 membered aromatic ring system in which one or more rings contain one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O or S, such as, but not limited, to pyrrole, pyrazole, furan, thiophene, quinoline, isoquinoline, quinazolinyl, pyridine, pyrimidine, oxazole, thiazole, thiadiazole, tetrazole, triazole, imidazole, or benzimidazole.

As used herein "heterocyclic or heterocyclyl" (on its own or in any combination, such as "heterocyclylalkyl")—a saturated or partially unsaturated 4-10 membered ring system in which one or more rings contain one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O, or S; such as, but not limited to, pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine, tetrahydro pyran, or imidazolidine.

As used herein, the expression "C₁₋₆ perfluoroalkyl" means that all of the hydrogen atoms in said alkyl group are replaced with fluorine atoms. Illustrative examples include trifluoromethyl and pentafluoroethyl, and straight-chained or branched heptafluoropropyl, nonafluorobutyl, undecafluoropentyl and tridecafluorohexyl groups. Derived expression, "C₁₋₆ perfluoroalkoxy", is to be construed accordingly.

As used herein, the expression "C₃₋₈cycloalkyl" means cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl.

As used herein, the expression "C₃₋₈cycloalkylC₁₋₆alkyl" means that the C₃₋₈cycloalkyl as defined herein is further attached to C₁₋₆alkyl as defined herein. Representative examples
5 include cyclopropylmethyl, 1-cyclobutylethyl, 2-cyclopentylpropyl, cyclohexylmethyl, 2-cycloheptylethyl and 2-cyclooctylbutyl and the like.

As used herein "halogen" or "halo" means chloro, fluoro, bromo, and iodo.

As used herein "C₁₋₆alkylsulfonyl" in the present context designates a group —
S(=O)₂C₁₋₆alkyl wherein C₁₋₆alkyl is as defined above. Representative examples include, but
10 are not limited to, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, n-propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, iso-butylsulfonyl, sec-butylsulfonyl, tert-butylsulfonyl, n-pentylsulfonyl, isopentylsulfonyl, neopentylsulfonyl, tert-pentylsulfonyl, n-hexylsulfonyl, isohexylsulfonyl and the like.

As used herein "arylsulfonyl" represents a group —S(=O)₂aryl wherein aryl is as
15 defined above.

As used herein "heteroarylsulfonyl" represents a group —S(=O)₂heteroaryl wherein heteroaryl is as defined above.

The expression "stereoisomers" is a general term used for all isomers of the individual molecules that differ only in the orientation of their atoms in space. Typically it includes
20 mirror image isomers that are usually formed due to at least one asymmetric center, (enantiomers). Where the compounds according to the invention possess two or more asymmetric centers, they may additionally exist as diastereoisomers, also certain individual molecules may exist as geometric isomers (cis/trans). It is to be understood that all such isomers and mixtures thereof in any proportion are encompassed within the scope of the
25 present invention.

"Substituted" means substituted by 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ perfluoroalkyl, hydroxy, —CO₂H, an ester, an amide, C₁ -C₆ alkoxy, C₁ -C₆ perfluoroalkoxy, —NH₂, Cl, Br, I, F, —NH-lower alkyl, and —N(lower alkyl)₂.

The compounds and salts of the present invention may exist in several tautomeric
30 forms, including the enol and imine form, and the keto and enamine form and geometric isomers and mixtures thereof. All such tautomeric forms are included within the scope of the present invention. Tautomers exist as mixtures of a tautomeric set in solution. In solid form,

usually one tautomer predominates. Even though one tautomer may be described, the present invention includes all tautomers of the present compounds.

As used herein the term "modulator" refers to a chemical compound with capacity to either enhance (e.g., "agonist" activity) or inhibit (e.g., "antagonist" activity) a functional property of biological activity or process (e.g., enzyme activity or receptor binding); such enhancement or inhibition may be contingent on the occurrence of a specific event, such as activation or repression of a signal transduction pathway and/or may be manifest only in particular cell types and may result in a measurable biological change.

As used herein, "patient" means a warm blooded animal, such as for example rat, mice, dogs, cats, guinea pigs, and primates such as humans.

As used herein, the expression "pharmaceutically acceptable carrier" means a non-toxic solvent, dispersant, excipient, adjuvant, or other material which is mixed with the compound of the present invention in order to permit the formation of a pharmaceutical composition, i.e., a dosage form capable of administration to the patient. One example of such a carrier is a pharmaceutically acceptable oil typically used for parenteral administration.

The term "pharmaceutically acceptable salts" as used herein means that the salts of the compounds of the present invention can be used in medicinal preparations. Other salts may, however, be useful in the preparation of the compounds according to the invention or of their pharmaceutically acceptable salts. Suitable pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include acid addition salts which may, for example, be formed by mixing a solution of the compound according to the invention with a solution of a pharmaceutically acceptable acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, fumaric acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, malic acid, ascorbic acid, succinic acid, glutaric acid, acetic acid, salicylic acid, cinnamic acid, 2-phenoxybenzoic acid, hydroxybenzoic acid, phenylacetic acid, benzoic acid, oxalic acid, citric acid, tartaric acid, glycolic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, carbonic acid or phosphoric acid. The acid metal salts such as sodium monohydrogen orthophosphate and potassium hydrogen sulfate can also be formed. Also, the salts so formed may present either as mono- or di- acid salts and can exist either as hydrated or can be substantially anhydrous. Furthermore, where the compounds of the invention carry an acidic moiety, suitable pharmaceutically acceptable salts thereof may include alkali metal salts, e.g. sodium or potassium salts; alkaline earth metal salts, e.g. calcium or magnesium salts; and salts formed with suitable organic ligands, e.g. quaternary ammonium salts.

The term "therapeutically effective amount" as used herein means an amount of the compound which is effective in treating the named disorder or condition.

The invention also provides pharmaceutical compositions comprising one or more of the compounds according to this invention in association with a pharmaceutically acceptable carrier. Preferably these compositions are in unit dosage forms such as tablets, pills, capsules, powders, granules, sterile parenteral solutions or suspensions, metered aerosol or liquid sprays, drops, ampoules, auto-injector devices or suppositories; for oral, parenteral, intranasal, sublingual or rectal administration, or for administration by inhalation or insufflation.

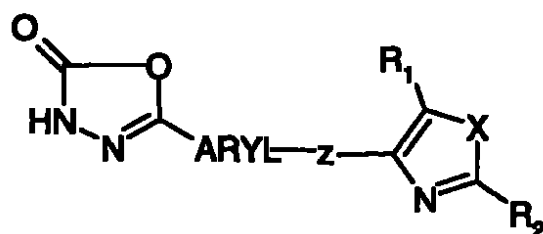
Alternatively, the compositions may be presented in a form suitable for once-weekly or once-monthly administration; for example, an insoluble salt of the active compound, such as the decanoate salt, may be adapted to provide a depot preparation for intramuscular injection. An erodible polymer containing the active ingredient may be envisaged. For preparing solid compositions such as tablets, the principal active ingredient is mixed with a pharmaceutical carrier, e.g. conventional tableting ingredients such as corn starch, lactose, sucrose, sorbitol, talc, stearic acid, magnesium stearate, dicalcium phosphate or gums, and other pharmaceutical diluents, e.g. water, to form a solid preformulation composition containing a homogeneous mixture of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. When referring to these preformulation compositions as homogeneous, it is meant that the active ingredient is dispersed evenly throughout the composition so that the composition may be readily subdivided into equally effective unit dosage forms such as tablets, pills and capsules. This solid preformulation composition is then subdivided into unit dosage forms of the type described above containing from 0.1 to about 500 mg of the active ingredient of the present invention. Flavored unit dosage forms contain from 1 to 100 mg, for example 1, 2, 5, 10, 25, 50 or 100 mg, of the active ingredient. The tablets or pills of the novel composition can be coated or otherwise compounded to provide a dosage form affording the advantage of prolonged action. For example, the tablet or pill can comprise an inner dosage and an outer dosage component, the latter being in the form of an envelope over the former. The two components can be separated by an enteric layer which serves to resist disintegration in the stomach and permits the inner component to pass intact into the duodenum or to be delayed in release. A variety of materials can be used for such enteric layers or coatings, such materials including a number of polymeric acids and mixtures of polymeric acids with such materials as shellac, cetyl alcohol and cellulose acetate.

The liquid forms in which the novel compositions of the present invention may be incorporated for administration orally or by injection include aqueous solutions, suitably flavored syrups, aqueous or oil suspensions, and flavored emulsions with edible oils such as cottonseed oil, sesame oil, coconut oil or peanut oil, as well as elixirs and similar pharmaceutical vehicles. Suitable dispersing or suspending agents for aqueous suspensions include synthetic and natural gums such as tragacanth, acacia, alginate, dextran, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, polyvinyl-pyrrolidone or gelatin.

In the treatment of various disease states as described herein, a suitable dosage level is about 0.01 to 250 mg/kg per day, preferably about 0.05 to 100 mg/kg per day, and especially about 0.05 to 20 mg/kg per day. The compounds may be administered on a regimen of 1 to 4 times per day.

As used in the examples and preparations that follow, the terms used therein shall have the meanings indicated: "kg" refers to kilograms, "g" refers to grams, "mg" refers to milligrams, "g" refers to micrograms, "pg" refers to picograms, "mol" refers to moles, "mmol" refers to millimoles, "nmole" refers to nanomoles, "L" refers to liters, "mL" or "ml" refers to milliliters, "μL" refers to microliters, "°C" refers to degrees Celsius, "R_f" refers to retention factor, "mp" or "m.p." refers to melting point, "dec" refers to decomposition, "bp" or "b.p." refers to boiling point, "mm of Hg" refers to pressure in millimeters of mercury, "cm" refers to centimeters, "nm" refers to nanometers, "[α]_D²⁰" refers to specific rotation of the D line of sodium at 20°C obtained in a 1 decimeter cell, "c" refers to concentration in g/mL, "THF" refers to tetrahydrofuran, "DMF" refers to dimethylformamide, "NMP" refers to 1-methyl-2-pyrrolidinone, "brine" refers to a saturated aqueous sodium chloride solution, "M" refers to molar, "mM" refers to millimolar, "μM" refers to micromolar, "nM" refers to nanomolar, "TLC" refers to thin layer chromatography, "HPLC" refers to high performance liquid chromatography, "HRMS" refers to high resolution mass spectrum, "CIMS" refers to chemical ionization mass spectrometry, "ESI" refers to electrospray ionization mass spectrometry, "t_R" refers to retention time, "lb" refers to pounds, "gal" refers to gallons, "L.O.D." refers to loss on drying, "μCi" refers to microcuries, "i.p." refers to intraperitoneally, "i.v." refers to intravenously.

In one aspect of this invention there is disclosed novel compounds having the general structure shown in formula I:



I

wherein

ARYL is phenyl or pyridinyl, wherein said phenyl or pyridinyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆perfluoroalkyl; C₁₋₆alkylthio, hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆acyloxy, nitro, cyano, C₁₋₆alkylsulfonyl, amino, C₁₋₆alkylamino and C₁₋₆alkoxycarbonyl;

Z is -O(CH₂)_n-, -SO₂(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -O(CH₂)_n-CO-, or -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-CO- wherein Y is NR₃, O or S and R₃ is selected from the group consisting of H, C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₁₋₆alkylC₃₋₈cycloalkyl and benzyl and n is independently an integer from 1 to 5;

X is NR₃, O or S wherein R₃ is as defined above;

R₁ is H, halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆perfluoroalkyl; hydroxyC₁₋₆alkyl, nitro, cyano, and C₁₋₆alkylamino; and

R₂ is substituted or unsubstituted phenyl, pyridinyl or thienyl wherein the substituents are selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆perfluoroalkyl, C₁₋₆alkylthio, hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆acyloxy, nitro, cyano, C₁₋₆alkylsulfonyl, amino, C₁₋₆alkylamino and C₁₋₆alkoxycarbonyl;

with the proviso that when Z is -O(CH₂)_n- or -SO₂(CH₂)_n-, and ARYL is phenyl then R₂ is other than phenyl;

or a stereoisomer, a tautomer or a solvate thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

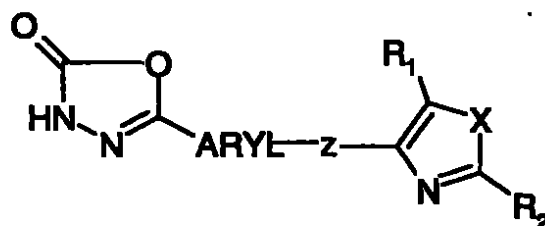
In a further aspect of this embodiment, is disclosed a compound wherein ARYL is phenyl and X is O or S.

In another aspect of this embodiment, is disclosed a compound wherein X is O.

A compound exemplary of this embodiment is 5-(4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethoxy}-phenyl)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-one.

In another embodiment of the present invention, is disclosed a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of formula I and a pharmaceutical acceptable carrier.

In another embodiment of the present invention, is disclosed a method of treating a disease in a mammal wherein the disease is capable of being, modulated by PPARdelta ligand binding activity, which comprises administering to said mammal having said disease a therapeutically effective amount of a compound of formula I.



I

wherein

ARYL is phenyl or pyridinyl, wherein said phenyl or pyridinyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆perfluoroalkyl, C₁₋₆alkylthio, hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₄acyloxy, nitro, cyano, C₁₋₆alkylsulfonyl, amino, C₁₋₆alkylamino and C₁₋₆alkoxycarbonyl;

Z is -O(CH₂)_n-, -SO₂(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -O(CH₂)_n-CO- or -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-CO- wherein Y is NR₃, O or S and R₃ is selected from the group consisting of H, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₁₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl and benzyl and n is independently an integer from 1 to 5;

X is NR₃, O or S wherein R₃ is as defined above;

R₁ is H, halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆perfluoroalkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, nitro, cyano, and C₁₋₆alkylamino; and

R₂ is substituted or unsubstituted phenyl, pyridinyl or thienyl wherein the substituents are selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆perfluoroalkyl, C₁₋₆alkylthio, hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₄acyloxy, nitro, cyano, C₁₋₆alkylsulfonyl, amino, C₁₋₆alkylamino and C₁₋₆alkoxycarbonyl; or a stereoisomer, a tautomer or a solvate thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further aspect of this embodiment, of the method of the invention is disclosed a compound wherein ARYL is phenyl.

In another aspect of this embodiment, of this method of the invention is disclosed a compound wherein ARYL is phenyl and R₂ is phenyl.

In a further aspect of this embodiment, of this method of the invention is disclosed a compound wherein ARYL is phenyl, Z is -O(CH₂)_n- and R₂ is phenyl.

5 In yet another aspect of this embodiment, of this method of the invention is disclosed a compound wherein ARYL is phenyl, Z is -O(CH₂)_n-, X is O or S and R₂ is phenyl.

In another aspect of this embodiment, of this method of the invention a compound wherein ARYL is phenyl, Z is -O(CH₂)_n-, X is O or S, R₁ is C₁-alkyl and R₂ is phenyl.

10 In a further aspect of this embodiment, of this method of the invention is disclosed a compound wherein X is O.

In yet another aspect of this invention, of this method of the invention is disclosed a compound wherein X is S.

15 In a further aspect of this embodiment, is disclosed a method wherein said disease is a demyelinating disease selected from the group consisting of multiple sclerosis, Charcot-Marie-Tooth disease, Pelizaeus-Merzbacher disease, encephalomyelitis, neuromyelitis optica, adrenoleukodystrophy, Guillian-Barre syndrome and disorders in which myelin forming glial cells are damaged including spinal cord injuries, neuropathies and nerve injury.

In another aspect of this embodiment, is disclosed a method wherein the demyelinating disease is multiple sclerosis.

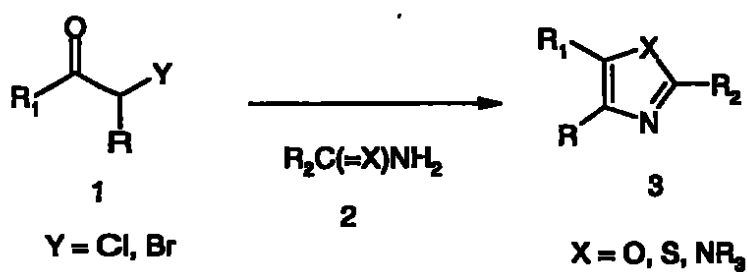
20 In still another aspect of this invention is disclosed a method wherein said disease is selected from the group consisting of obesity, hypertriglyceridemia, hyperlipidemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, dialipidemia, Syndrome X, Type II diabetes mellitus and complications thereof selected from the group consisting of neuropathy, nephropathy, retinopathy and cataracts, hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, insulin resistance, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, peripheral vascular disease or
25 congestive heart failure.

The compounds disclosed herein can be synthesized according to the following procedures of Schemes, wherein the Aryl, X, Z and R substituents are as identified for formula (I), above unless otherwise noted. If necessary, in the following synthetic schemes,
30 reactive functional groups present in the compounds described in this invention may be protected by suitable protecting groups. The protecting group may be removed at a later stage of the synthesis. Procedures for protecting reactive functional groups and their subsequent

removal may be found in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 1991.

Scheme A shows the synthesis of the appropriate imidazole, oxazole or thiazole, intermediates for compounds of formula I wherein X is O, S or NR₃. The heterocycles can be prepared using methods known in the chemical literature (for reviews see Katritzky, A.R.; Rees, C.W. Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 5; Pergamon Press (1984); Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.F.V. Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Vols 3 & 4, Pergamon Press (1996)). Specifically, said oxazoles, imidazoles and thiazoles can be prepared by fusion of an appropriate α halo-ketone 1, respectively, with an amide, amidine or a thioamide (general formula 2), at temperatures ranging from about 40 °C to 150 °C to give the intermediate heterocycles 3.

Scheme A



In Scheme B the general synthesis of compounds of formula I wherein Z is -O(CH₂)_n- is shown. Accordingly, in Step B1 the appropriately substituted carboxylic acid ester 4, which can be synthesized as illustrated in Scheme A is reduced to the alcohol 5 by methods that are well known in the art. For example, the reduction may be effected by aluminum hydrides such as lithium aluminum hydrides or diisobutylaluminum hydride in an inert solvent. In Step B2, the alcohol functional group in compound 5, is converted to a leaving group to give compound 6, wherein Lg is a leaving group such as halogen, or sulfonate esters, for example mesylates or tosylates. Conversion to the leaving group can be accomplished by reaction of the alcohol with reagents such N-bromosuccinimide in the presence of triphenylphosphine to produce a compound wherein the leaving group is bromide, or reaction with thionyl chloride to give a compound wherein the leaving group is chloride. If a sulfonate ester is desired, reaction of compound 5 with an appropriate sulfonyl chloride in the presence of a suitable

base would produce the desired sulfonate ester. For example, reaction of compound 5 with methanesulfonyl chloride in the presence of an organic base such as triethylamine or pyridine in an inert solvent would give compound 6 wherein the leaving group is OSO_2CH_3 .

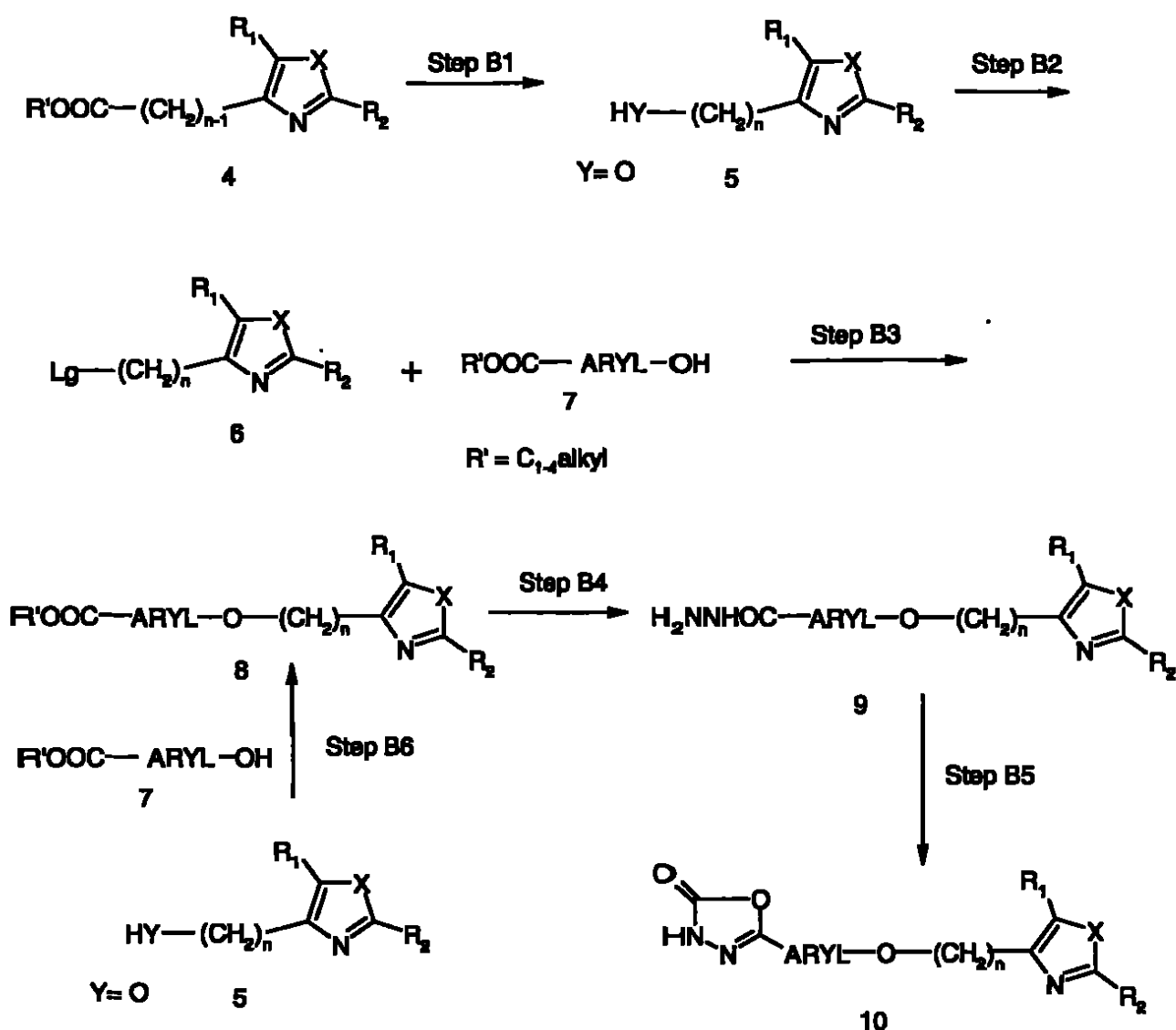
In Step B3 an appropriately substituted hydroxy aryl ester, 7 is reacted with the heterocycle, 6 to displace the leaving group to afford coupled ester, 8. The displacement reaction is run under conditions well known in the art. Typically the reaction is run in the presence of a base such as sodium hydride or other inorganic bases such as alkali carbonates or alkali hydroxides in an inert solvent. The temperature of the reaction, although not critical, is from 0°C to the reflux temperature of the inert solvent.

Compound 8, in Step B4 is then treated with hydrazine either neat or in a suitable organic solvent at elevated temperatures to give the acid hydrazide, 9. Typically the reaction is run at a temperature of between 50°C and the reflux temperature of the organic solvent.

Cyclization of the acid hydrazide 9, in Step B5, to the target 1,3,4-oxadiazol-2-ones, 10 is accomplished by treatment of compound 9 with a chloroformate in the presence of an organic base such as pyridine followed by treatment with a strong, hindered amine base such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) in a suitable organic solvent such as acetonitrile in a sealed tube at elevated temperature. Typically, the reaction can be run from 100°C to 200°C . The 1,3,4-oxadiazol-2-ones may also be synthesized by reacting compound 9 with phosgene. See Stempel, A., et al., *J. Org. Chem.* 1955, 20, 412.

In Step B6, an alternative synthesis of the coupled ester, 8 is illustrated. Accordingly, the alcohol, 5 can be reacted with the hydroxyaryl ester, 8 in the presence of a triaryl or trialkylphosphine, such as triphenylphosphine or tri- n-butylphosphine and diethylazodicarboxylate in an inert solvent, for example THF or dichloromethane to afford the coupled ester 8. Typically the reaction is run at a temperature between room temperature and the reflux temperature of the inert solvent.

Scheme B



Scheme C illustrates the synthesis of the compound of formula I wherein Z is $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-$

$(\text{CH}_2)_n-$. The scheme is most useful to synthesize compounds wherein n represents 1 or 2 in the alkylene chain attached to ARYL. In Step C1 compound 5 (Y=O) is converted to compound 6 (wherein Lg is chloro or bromo) as described in Scheme B, Step B2. Compound 6 is then reacted with thiourea, compound 11, under conditions similar to those found in Treau, M. et al. *Heterocycles*, 2001, 55 (9), 1727-1735, to produce the thiol, 5a.

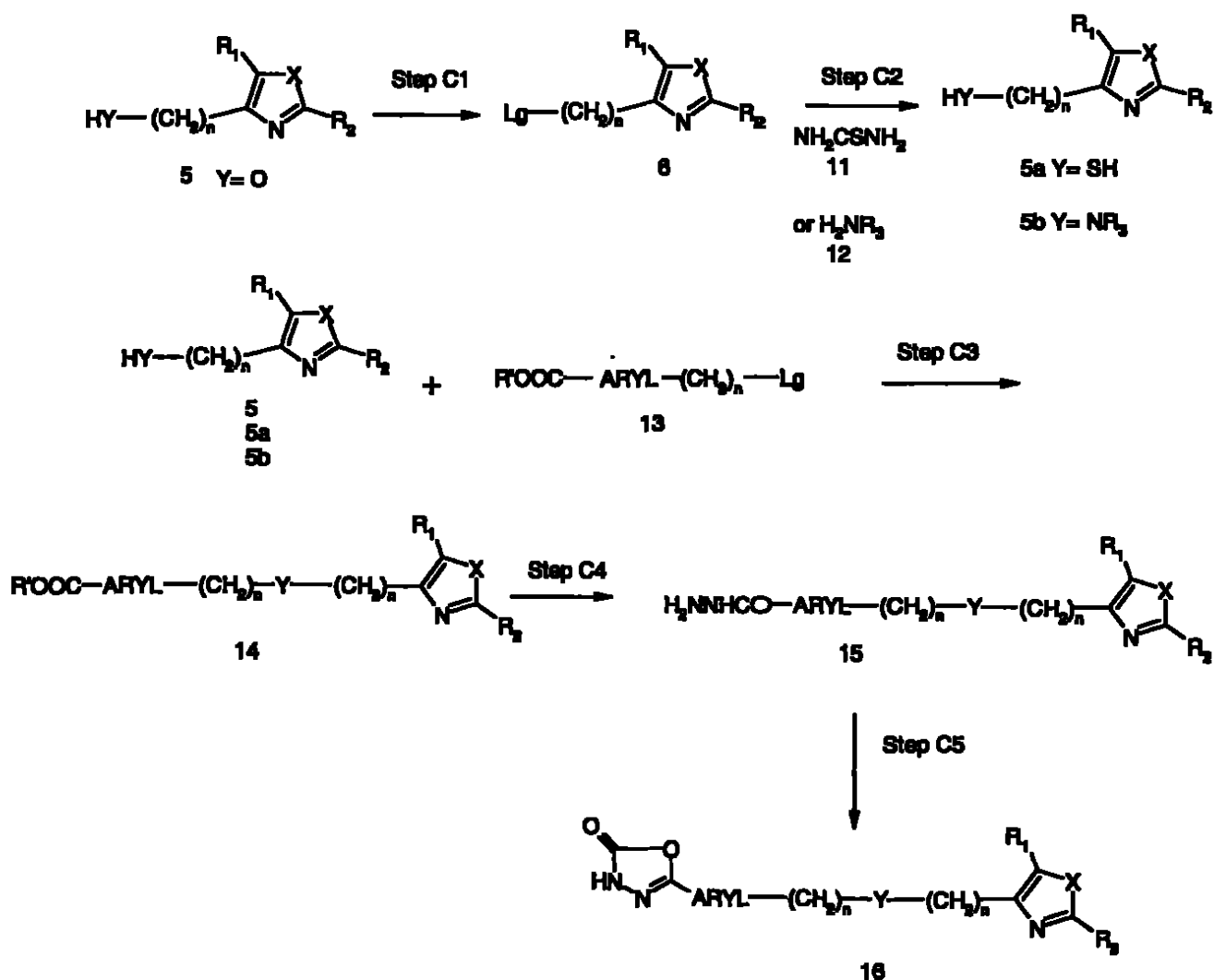
When compound 6 is reacted with a primary amine 12, the aminoalkyl heterocycle 5b is produced. This displacement of a leaving group by an amine is well known to those skilled in the art. Typically, the displacement reaction is run in a polar organic solvent in the presence of an organic base that acts as an acid scavenger. Although not critical the

displacement reaction is run at a temperature of between ambient to reflux temperature of the solvent.

In Step C3 compounds 5, 5a and 5b can be reacted with compound 13 to afford the coupled arylester, 14, wherein Y is O, S or NR₃. Thus, when compounds 5 (Y= O) and 5a (Y= S) are reacted with 13 to displace the leaving group, the reaction will typically be run in the presence of a strong base, for example sodium hydride, in a polar aprotic solvent, such as DMF or DMSO at temperatures of about between 0°C to 150°C. When compound 5b (Y= NR₃) is reacted with 14, conditions identical to those described above in Step C2 for the primary amine are used.

Synthesis of the desired 1,3,4-oxadiazol-2-ones 16, from compound 14 is accomplished in the two steps (C4 and C5) exactly as described in Scheme B, Steps B4 and B5.

Scheme C



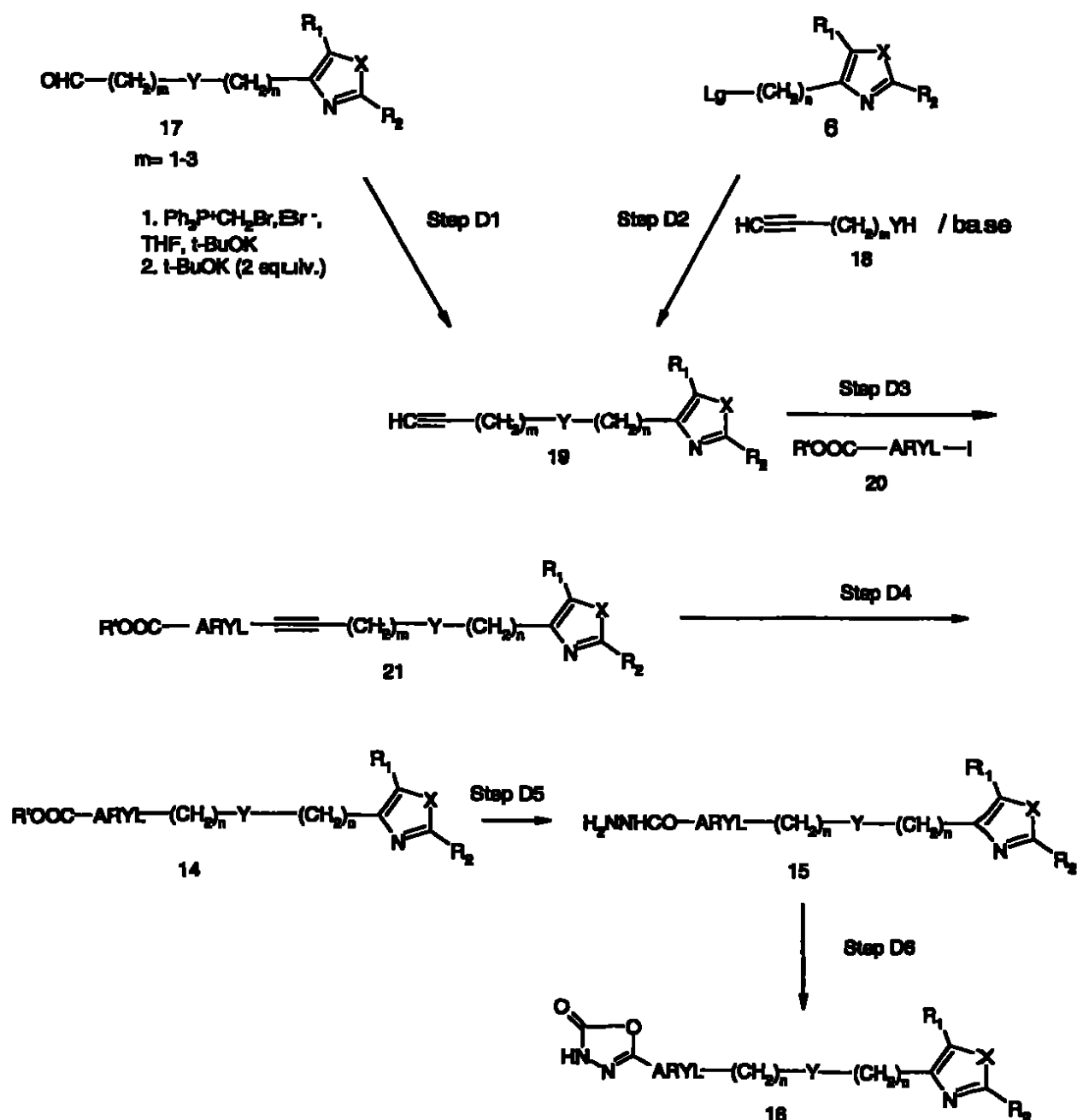
In Scheme D an alternative approach to compounds of formula I wherein Z is $-(CH_2)_n-$ Y- $(CH_2)_n-$ is shown. The scheme is most useful to synthesize compounds wherein n represents 3 to 5 in the alkylene chain attached to ARYL.

5 In Step D1 the terminal aldehyde compound 17, which can be synthesized by the method described in Scheme A, is converted in a two-step reaction sequence to the terminal acetylene, 19. Thus, reaction of 17 with bromomethylenetriphenylphosphorane (first step) with potassium t-BuOK produces an intermediate bromoolefin (not shown), which is subsequently treated with 2 equivalents of t-BuOK (second step) to form the acetylene, 19. The reaction sequence for the conversion is described in Pianetti, P., *Tet. Letters*, 1986, 48, 10 5853-5856. Also, see Corey, E. J., et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 4318-4320. Alternatively, as shown in Step D2 intermediates of the type 19 can be prepared by displacement of a leaving group from an intermediate such as 6 (see Scheme C) using a nucleophile, such as 18, wherein a terminal acetylene is incorporated.

In Step D3, Sonogashira coupling of acetylenic intermediate, 19 with the aryl iodide, 15 20 is effected in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), cuprous iodide and a suitable organic base in an inert solvent to yield the coupled terminal acetylene 21. The reduction of the acetylene, 21 can then be accomplished in Step D4 by catalytic hydrogenation of compound 21 to give the saturated ester 14. Typically, the reduction can be accomplished by use of catalysts such as palladium on carbon or chlorotris(triphenylphosphine)rhodium(I) 20 in an inert organic solvent with hydrogen at pressures between 30 to 300 p.s.i.. The reduction can be run at a temperature between room temperature and 175°C.

Synthesis of the desired 1,3,4-oxadiazol-2-ones 16, from compound 14 is accomplished in two steps (D5 and D6) exactly as described in Scheme B, Steps B4 and B5.

Scheme D



Scheme E illustrates a particular synthesis of compounds of formula I wherein Z is —

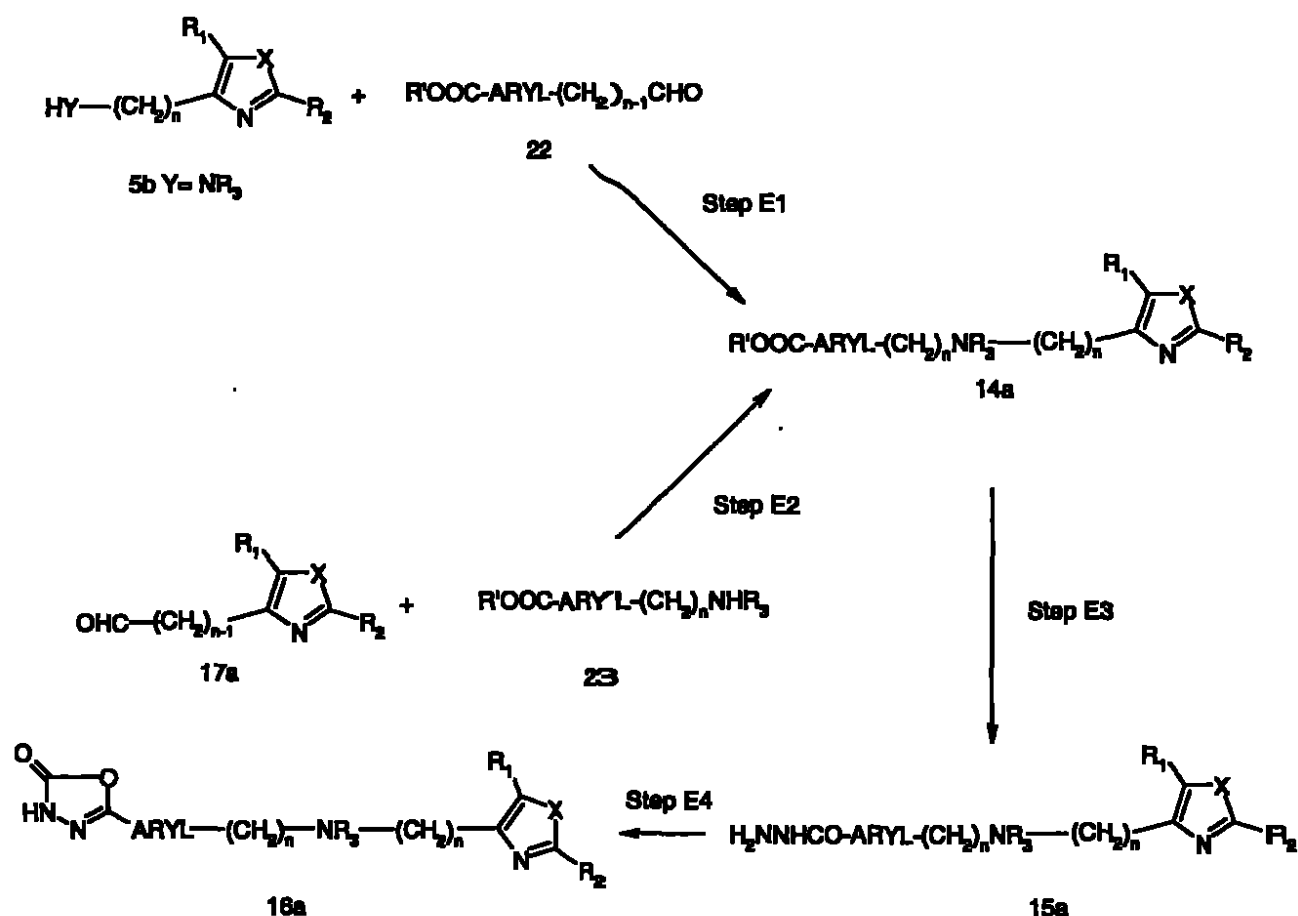
$(\text{CH}_2)_n\text{NR}_3(\text{CH}_2)_n-$. In this approach, the linker Z is constructed by a reductive amination of an aldehyde with an amine. For example, in Step E1 treatment of 5b (wherein $\text{Y} = \text{NR}_3$) with an aldehyde, such as 4-formyl-benzoic acid methyl ester ($n=1$) compound 22, in a polar solvent, usually an alcohol or an alcohol THF mixture, followed by treatment with a reducing agent such as sodium triacetoxy-borohydride provides the required intermediate 14a ($n=1$).

Similarly, in Step E2 treatment of an aldehyde such as 17a with an amine, such as 4-aminoalkyl benzoic acid methyl ester ($n=1$), compound 23, provides 14a, wherein n is 1 and

R_3 is H for $-(CH_2)_nNR_3$. Compound 14a in steps E3 and E4 is converted to 1,3,4-oxadiazol-2-ones 16a as described in Scheme B, Steps B4 and B5.

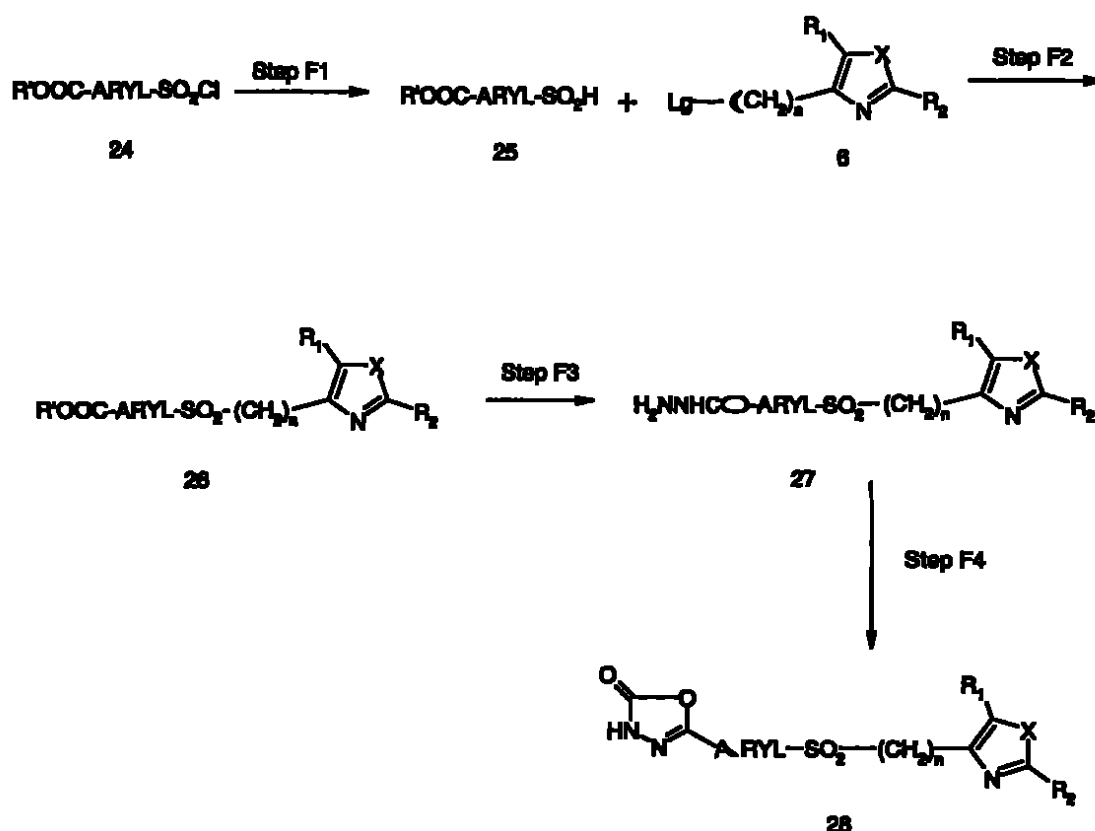
More generally, appropriate amines ($R'OOC-ARYL-(CH_2)_nNHR_3$) are prepared from the corresponding nitriles or nitro compounds by catalytic hydrogenation or from acetylenic amines and an aryl iodide or bromide by Sonogashira coupling followed by catalytic hydrogenation as described in Scheme D.

Scheme E



Scheme F illustrates the synthesis of compounds of formula I wherein Z is $-SO_2$ $(CH_2)_n$. In Step F1 treatment of an aryl sulfonyl chloride, 24 with aqueous sodium sulfite provides the sulfinic acid, 25. Reaction of 25, as in Step F2, with an intermediate such as 6 in a polar solvent such as DMF, acetonitrile or ethanol in the presence of a base such as DBU, pyridine, sodium methoxide or sodium hydroxide provides intermediate 26. Intermediate 26 is converted to the corresponding 1,3,4-oxadiazol-2-one, 28 in Steps F3 and F4 as illustrated in Scheme B, Steps B4 and B5.

Scheme F

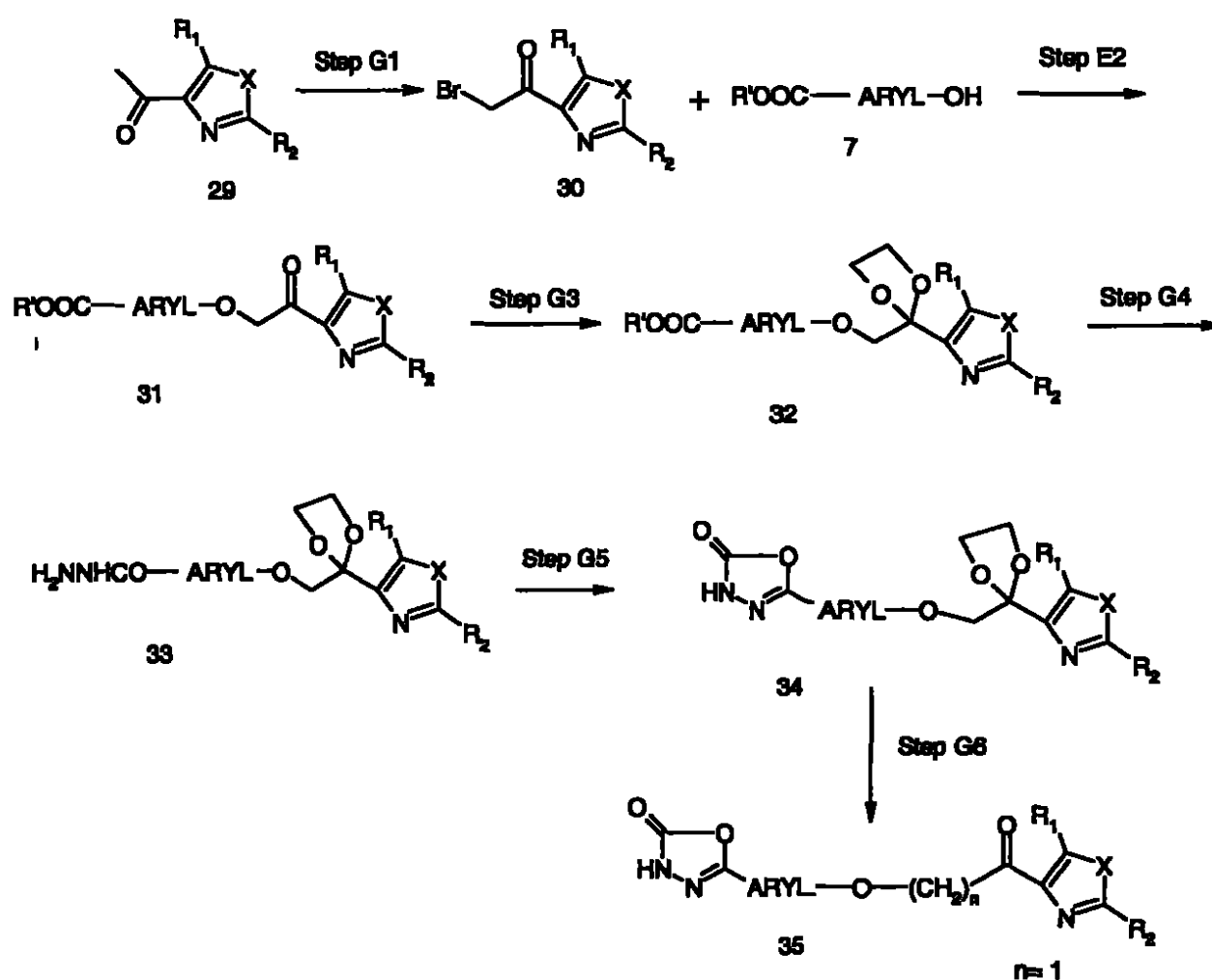


- 5 Scheme G illustrates the synthesis of compound of formula I wherein Z is—
 $O(CH_2)_nCO-$. The scheme illustrates the case wherein n is 1. The starting 2-acyl heterocycle,
 29 can be synthesized from the corresponding carboxylic acid (prepared by the method
 illustrated in Scheme A) by addition of an appropriate Grignard reagent to an intermediate N-
 methoxy N-methyl carboxamide (Khlestkin, V.K. et al.; Current Organic Chemistry, 2003,
 10 7(10), 967-993. and Singh, J. et al., Journal für Praktische Chemie, 2000, 342, 340-347).
 Preparation of the intermediate N-methoxy-N-methyl carboxamide is most conveniently
 carried out by reaction of the acid with N-methoxy-N-methyl hydroxylamine hydrochloride in
 the presence of a peptide coupling reagent such as EDC, DCC, DMPU and a tertiary amine
 base such as diisopropylethylamine or triethylamine.
- 15 Thus in hand, 29 is brominated to produce the bromoketone 30, as shown in Step G1.
 The bromination can be accomplished by well-known methods, for example reaction of 29
 with pyridinium bromide per bromide in acetic acid or reaction of 29 with Br_2 in an inert
 organic solvent such as dichloromethane. The resulting bromoketone 30, in Step G2, is
 reacted with the arylhydroxy ester 7 under conditions described in Scheme B (Step B3) to

afford the coupled ester 31. The ketone functionality in 31 is protected as a ketal 32, as shown in Step G3 by methods well known in the art. Compound 32 is then converted to the 1,3,4-oxadiazol-2-one ketal 34 in Steps G4 to G5 by the standard sequence as described in Scheme B (B4 and B5). Finally, in Step G6, the ketal functionality in 34 is cleaved, for example, with mineral acid in THF-methanol-water or other methods known in the art to afford the target structure 35.

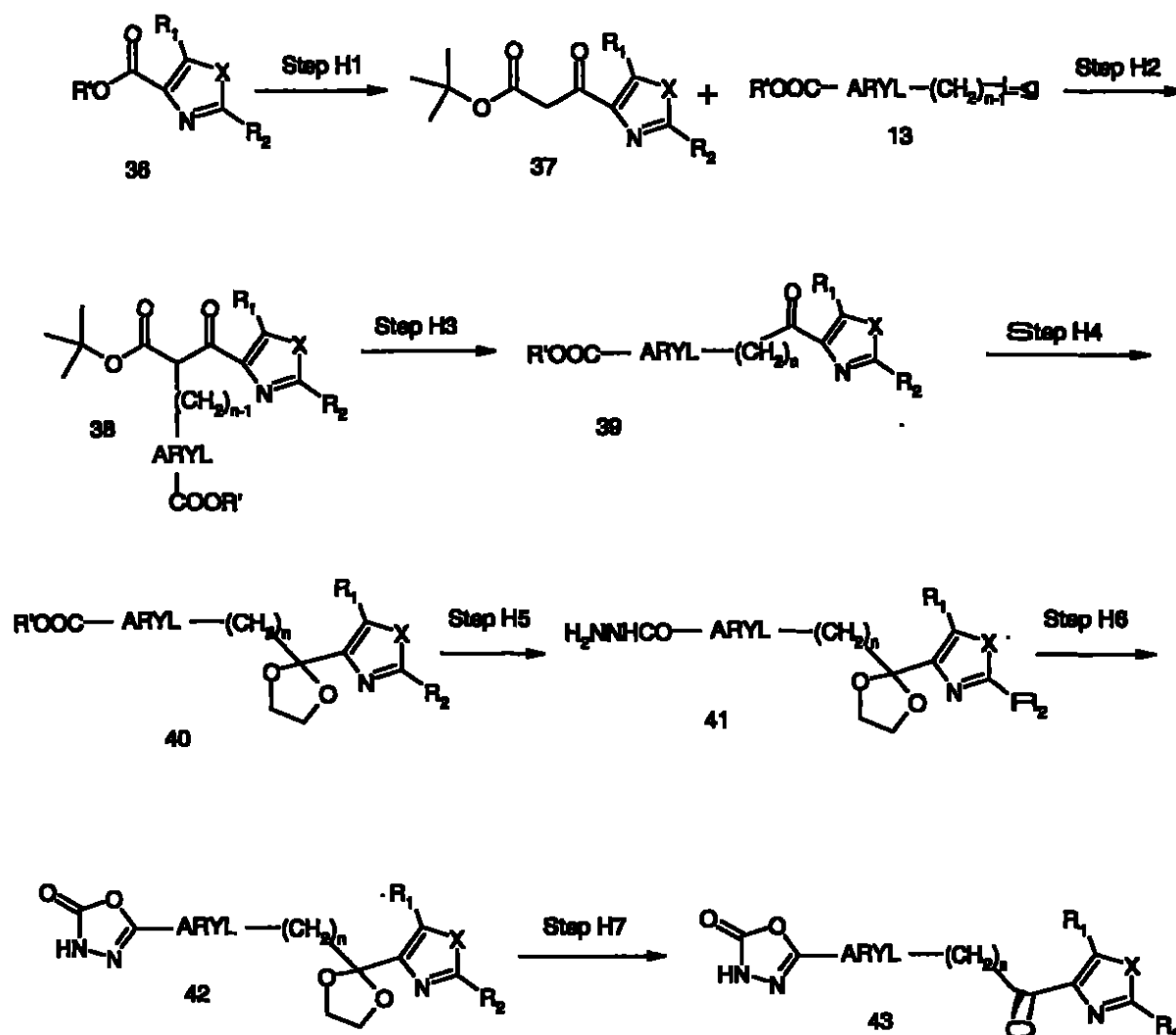
It would be evident to one skilled in the art that the above procedure of Scheme G could be used to synthesize analogs where n is 2-5 for compound 35 by starting with a bromoketone, compound 30, with a larger bromoalkanoyl substituent ($\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$, wherein n is 2 to 5).

Scheme G



Scheme H illustrates the procedure for the preparation of compounds of formula I wherein Z is $-(CH_2)_nCO-$. In Step H1, the appropriate methoxycarbonyl-substituted heterocycle, 36 is treated with 2 equivalents of the lithium enolate of t-butylacetate in a solvent such as THF or DME at a temperature ranging from $-78^{\circ}C$ to room temperature to provide the ketoacetate intermediate 37. In Step H2, treatment of 37 with a base such as sodium hydride in an inert solvent at a temperature between $-10^{\circ}C$ and room temperature followed by alkylation of the resulting anion with an electrophile such as 13 yields the advanced intermediate ketodiester 38. The decarboxylation shown in Step H3 and can be accomplished by first treatment of 38 with TFA in an inert solvent such as dichloromethane followed by thermolysis at a temperature between $70^{\circ}C$ and $150^{\circ}C$ to provide intermediate ketoester 39. The ketone functionality in 39 is protected as a ketal 40, as shown in Step H4 by methods well known in the art. Compound 40 is then converted to the 1,3,4-oxadiazol-2-one ketal 42 in Steps H5 to H6 by the standard sequence as described in Scheme B (B4 and B5). Finally, in Step H7, the ketal functionality in 42 is cleaved, as described above in Scheme G, Step G6 to afford the desired 1,3,4-oxadiazol-2-one, compound 43.

Scheme H



5

Biological Examples:

The following test protocols are used to ascertain the biological properties of the compounds of this invention. The following examples are being presented to further illustrate the invention. However, they should not be construed as limiting the invention in any manner.

10

Determination of EC₅₀ values in the cell based PPAR δ -GALA assay:Principle

The potency of substances, which bind to human PPAR δ 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 PPAR δ reporter cell line. The PPAR δ reporter

15

cell line contains two genetic elements, a luciferase reporter element (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) and a PPAR delta fusion protein (GR-GAL4-humanPPAR delta-LBD), which mediates expression of the luciferase reporter element depending on a PPAR delta ligand. The stably and constitutively expressed fusion protein GR-GAL4-humanPPAR delta-LBD binds in the cell nucleus of the PPAR delta 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 PPAR delta ligand if fatty acid-depleted fetal calf serum (cs-FCS) is used in the assay. PPAR delta ligands bind and activate the PPAR delta 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 PPAR delta reporter cell line:

The production of the stable PPAR delta 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 PPAR alpha reporter cell line". In a second step, the PPAR delta fusion protein (GR-GAL4-humanPPAR delta-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 PPAR delta 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-humanPPAR delta-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 PPAR delta reporter cell line which contains a luciferase reporter element and constitutively expresses the PPAR delta fusion protein (GR-GAL4-human PPAR delta-LBD) was isolated by selection with zeocin (0.5 mg/ml) and G418 (0.5 mg/ml).

Assay procedure and evaluation:

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

5

Day 1

The PPAR delta reporter 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 in a volume of 180 µL 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.

10

15

20

Day 2

PPAR delta 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.

25

30

The medium of the PPAR delta reporter cell line seeded on day 1 is completely is either completely removed by aspiration or not, 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 PPAR delta 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.

5 Alternatively, 20µL of a 10x final concentration of the test substance is added directly to the 180 µL containing the plated cells. The test substances are tested in 8 different concentrations, in triplicate, in this assay plate set-up.

Day 3

10 The PPAR delta 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
15 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
20 specified by the manufacturer (IDBS).

PPARdelta EC₅₀ values in the range of 1nM to >10 µM were measured for the PPAR modulators of the examples in this application. Compounds of the invention of formula I can act as agonists or antagonists. The assay to determine partial agonist or antagonist activity is described below.

25

Determination of Effectiveness of Partial Agonists or Antagonists At the PPARdelta Receptor

This assay determines if compounds act as partial agonists or antagonists at the PPARdelta receptor.

30 The plating and harvesting of the assay plates is as described in Day 1 and 3 above.

Day 2

The partial agonist or antagonist and a known selective agonist are diluted in DMEM (#41965-039, Invitrogen), which is mixed with 10% cs-FCS (#SH-30068.03, Hyclone), 2 mM

L-glutamine (#25030-024, Invitrogen) and the previously described antibiotics (zeocin, G418, penicillin and streptomycin) to 20X desired final concentrations. Ten microliters of the partial agonist or antagonist is added to the cell-containing assay plate. The assay plates are incubated in an incubator at 37°C and 5% CO₂ for 30 minutes. Ten microliters of the 20X known selective agonists are then added, after the partial agonist or antagonist pre-incubation. The assay plates are incubated in an incubator at 37°C and 5% CO₂ for 24 h. The effect on the known selective agonists EC₅₀'s is determined for each partial agonist or antagonist concentration.

10 SPA PPARdelta-LBD Binding Assay

Stock Solutions:

- 15 1 M Tris (pH=8.0 or pH=7.6)(Gene Medicine Stock Room)
- 2 M KCl (Powder in N2140)
- Tween 20
- 100 mM DTT

- 20 13.9 uM GW2331 in EtOH HOT
- 10 mM GW 2331 in DMSO COLD

PPAR-alpha (Conc. varies)
Ex: .884 µg/µl

25 Wash Buffer:(Store at 4⁰C. Buffer is good for one week)

- 10 mM Tris(pH=7.6 or 8) 10 ml
- 50 mM Kcl 25 ml
- 0.05 % Tween 20 0.5 ml
- 30 Millipore Water 964.5
- Check PH=7.6

Binding Buffer:(Prepare fresh binding buffer every time)

- 35 Wash Buffer 50 ml
- 10 mM DTT 5.5ml

Preparation of Reaction Reagents for 1 Plate:

40 Glutathione Coated SPA beads

Each SPA bead bottle contains 500 mg beads

Reconstitute 500mg of SPA beads in 5 ml of wash buffer, and will be good for few weeks)
Store at 4°C

Prepare diluted SPA beads in the binding buffer.

5

Adding 1 ml of above reconstituted SPA beads to 60 ml of Binding buffer
adding 20 µl of above diluted beads to each well of a 96-well plate.

Use 2ml of above diluted beads for each plate (no dead volume included).

10

3H GW-2331 plus GST-PPAR delta-LBD (for one 96-well plate no dead volume) 13.9 µM
40nM / well

3.0 ml/plate (Including dead volume)

15

If 3H-GW2331 specific activity is 1mci/ml(From Amersham), dilute 17 µl of 3H GW-2331
into 3.0 ml of Binding Buffer = .08 µM

If protein concentration is 1mg/mL, add 21 µl of proteins into 3.0 ml of binding buffer.

20

In Summary: ONE 96-well plate: 3000 µL Binding Buffer + 17 µL of 3H-GW2331+21 µL of
GST-PPAR-delta(1mg/ml)

Control Plates

25

A 96-well Mother Plate(For 2 control Plates)

In column #1:

Add 5 µl of cold GW2331(10 mM) to the wells E-H.

Add 45 µL of DMSO to the wells A-H.

30

In column #12 (3-fold dilution):

Add 10 µL of cold GW2331(10 mM) to the well A.

then add 90 µl of DMSO to the well A, mix well the solution.

add 20 μ l of DMSO to the wells B-H.

take 10 μ l solution from the well A to B, mix well,

then take 10 μ l solution from B to C, mix well,

then take 10 μ l solution from C to D, mix well.

5

Finally, take 10 μ l from F to H.

A control Plate (for 8 Reaction Plates)

10 A control plate is 1:10 dilution of the mother plate. The dilution buffer is the wash buffer.

Sample plates

To fresh CPC library plate, add 90 μ l of DMSO

15

Take 10 μ l of DMSO dilution and add it to 90 μ l of wash buffer in a sample plate

Reaction Plates:

20 Add 20 μ l of SPA beads and 30 μ l of 3H-GW2331 with GST-PPAR-delta to each well of a Reaction Plate.

Add 5 μ l compounds from each well of the sample plate into columns 2 to 11 of a reaction plate.

Add 5 μ l compounds from column 1 and column 12 of the control plate to the column 1 and
25 column 12 of the reaction plate.

96-well SPA Protocol:

Let reaction plates equilibrate for 20 minutes to 2 hours.

30

Seal the plates before counting in a Microbeta counter (Wallac).

Calculate IC₅₀.

In the SPA PPAR delta-LBD Binding Assay IC₅₀ values in the range of 1 nM to >10 μ M were measured for the PPAR modulators of the examples in this application. Compounds of the invention of formula I can act as agonists or antagonists.

5

RAT/MICE Oligodendrocyte cultures

Preparation of cells:

1. Primary rat oligodendrocyte progenitor cells are obtained from the neocortex of newborn (postnatal days 2-3) rats or mice and are enriched, after removal of microglia,
10 by mechanical separation from the astrocytic monolayer using a modification of the technique originally described by McCarthy and de Vellis (1980).
2. Remove the meninges from neonatal rat brain and mechanically dissociate tissue. Plate cells on T75 flasks and feed cells with DMEM/F12 + 10% FBS.
3. Collect oligodendrocytes growing on the astrocyte bed layer by shaking-off method
15 fourteen days after the original prep date. Centrifuge the suspension and resuspend the cell pellet in serum free media (SFM; DMEM combined with 25 μ g/ml transferring, 30 nM triiodothyronine, 20 nM hydrocortisone, 20 nM progesterone, 10 nM biotin, 1x trace elements, 30 nM selenium, 1 μ g/ml putrescine, 0.1% BSA, 5 U/ml PenStrep, 10 μ g/ml insulin) supplemented with the following growth factors: Platelet derived
20 growth factor-AA (PDGF) and fibroblast growth factor-2 (FGF).
4. Plate the cells on PDL-coated dishes and incubate at 37°C with 6-7% CO₂.
5. Media components are replaced every 48 hr to keep the cells in a progenitor state.

Progenitor cell passaging to increase cell numbers for screening assays:

- 25 1. When the culture are confluent, rinse the culture with PBS, add trypsin and incubate for ~2-3 min at 37°C.
2. Neutralize and centrifuge the cell suspension at 900g for 5 min.
3. Resuspend the cell pellet in SFM + PDGF/FGF.
4. Feed the cells with fresh growth factors every 48 hrs to keep enrich for rapidly
30 dividing progenitor cells.
5. Cells are passaged no more than 4-5 times prior to experimental assays.
6. All experiments involving oligodendrocyte progenitor cells were done using cells that were continuously maintained under these conditions. Greater than 95% of all cells

were A2B5 immunopositive and expressed 2' 3' -cyclic nucleotide 3' -phosphodiesterase II mRNA.

7. To generate mature oligodendrocytes, 24 h after plating progenitor cells were switched to SFM supplemented with or without IGF-I and grown under these conditions for 7 d prior to experimental assays.
8. Alternatively, the enriched rat Central Glia-4 (CG4) progenitor cell line may be used, which is maintained in base media (DMEM, with 2 mM glutamine, 1mM sodium pyruvate, biotin (40 nM), insulin (1 μ M) and N1) supplemented with 30% conditioned media from the B-104 neuroblastoma cell line. To induce differentiation, CG4 cells are switched to base media with 1% fetal calf serum (removed after 2 days) and insulin (500 nM). A2B5 and MBP immunoreactivity is used to confirm >95% enrichment in immature and mature cultures, respectively.

Rat/Mouse Culture Compound Treatment:

1. Put 10,000 – 15,000 cells /well in 24-well PDL coated plates and culture the cells in presence of mitogen (10 ng/ml) overnight.
2. In the presence of mitogen:
 - a. Next day, remove the old medium and add compounds in fresh medium (with mitogen)
 - b. Compound dose response evaluations are performed at 6 different concentrations (10 μ M, 1 μ M, 100 nM, 10 nM, 1 nM, and 0.1 nM);
 - c. Triplicates wells are run for each compound concentration.
3. In the absence of mitogen:
 - a. Next day, remove the old medium and add compounds in fresh medium (without mitogen)
 - b. Compound dose response evaluations are performed at 6 concentrations (10 μ M, 1 μ M, 100 nM, 10 nM, 1 nM, and 0.1 nM);
 - c. Triplicates wells are run for each compound concentration.
4. Culture the treated cells for 7 d prior to using in experimental assays.

HUMAN Oligodendrocyte cultures

Preparation of cells:

1. Human neurospheres collected from E19.5 – E22 human embryo cortex) are cultured for 2 weeks in progenitor media: DMEM/F12 containing 100 μ g/ml transferrin, 30

nM triiodothyronine, 20 nM hydrocortisone, 20 nM progesterone, 10 nM biotin, 1x trace elements, 30 nM selenium, 60 uM putrescine, 0.1% BSA, 5 U/ml PenStrep, 25 µg/ml insulin) supplemented with PDGF and FGF.

2. Neurospheres are dissociated with 20 U/ml papain at 37°C for 30-50 min.
3. Cells are plated onto PDL coated dishes at density of 50,000-100,000 cell/well in progenitor media containing PDGF/FGF and incubated at 37°C with 5-6% CO₂.
4. Media and growth factors are replenished every 48 hr.

Human Culture Compound Treatment:

1. 24 to 48 hr after plating remove the old medium and add compounds in fresh medium (with mitogen)
2. Compound dose response evaluations are performed at 3-6 different concentrations (10 µM, 1 µM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, and 0.1 nM)
3. Triplicates wells are run for each compound concentration.
5. Culture the treated cells for 7 d prior to using in experimental assays.

RAT/MOUSE/HUMAN Oligodendrocyte Specific Immunostaining:

Following compound exposure, oligodendrocyte-specific antibodies are used to assess ability of compound to accelerate/promote oligodendrocyte differentiation (for example, O4, O1, or myelin basic protein immunoreactivity is over time between compound treated and untreated cultures).

1. Cells are plated onto poly-D-lysine treated 4-well chamber slides at 5×10^3 to 20×10^3 cells/well and grown as described above. Sequential staining is performed on oligodendrocyte populations with increasing degrees of cellular differentiation, as determined by days *in vitro* without PDGF and FGF.
2. Live staining for 30 min at 37°C is used to detect oligodendrocyte stage specific cell surface marker expression (including A2B5, O4, and O1).
3. Subsequently, cells are fixed with 4% paraformaldehyde, 10 min, room temperature.
4. Fixed staining procedures are used to detect oligodendrocyte stage specific marker expression (including myelin basic protein, MBP).
5. Rinse with PBS.
6. Permeabilize with 0.1% Triton/0.01% NaAz diluted in 1X PBS for 10 min, room temperature.

7. Block with 5-10% goat serum in antibody dilution buffer (0.1% Triton-X 100 and 1% IgG-free bovine serum albumin; also used to dilute antibodies), 15 min, room temperature.
8. Add primary antibody diluted in antibody dilution buffer.
- 5 9. Incubate overnight, gently rocking, 4^o C.
10. Next day, rinse with PBS 1X 5 min, followed by 3X 15 min each, room temperature.
11. Incubate with appropriate secondary antibodies, 45 min, room temperature.
12. Cell nuclei are stained with 4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI), 15min, room temperature.
- 10 13. Rinse several times with PBS and evaluate using fluorescent microscopy.
14. The following conditions are compared over time and at different compound doses: PDGF/FGF alone, SFM alone, SFM-IGF1 alone, PDGF/FGF and compound, SFM and compound.

RAT/MOUSE/HUMAN Bromodeoxyuridine (BrdU) immunostaining:

To confirm that compounds do not promote cell proliferation.

1. Oligodendrocyte progenitor cells are labeled with 10 μ M BrdU for 20 hr and then fixed with either 70% ethanol or 4% paraformaldehyde.
2. The cells are incubated successively with biotinylated mouse anti-BrdU and Streptavidin-Peroxidase, with three intervening washes with PBS.
- 20 3. Colormetric visualization of the BrdU immunoreactivity is developed with DAB and total cell numbers are assessed using the counter-stain hematoxylin.
4. BrdU immunopositive cells are counted by two independent observers.

RAT/MOUSE/HUMAN Culture Image analysis: Fluorescent microscopy is used to quantitate the extent of oligodendrocyte differentiation after compound exposure. This assay demonstrates that selective agonists accelerate/promote oligodendrocytes differentiation.

1. Manual Cell Counting: Four fields are randomly selected for each experimental condition and 500-600 cells are counted in each field. The percentage of MBP (or O4) immunopositive cells (mature process bearing cells with or without myelin sheets) versus DAPI positive cells (total cell number) cells are compared in the control and drug-treated groups.
- 30 2. Automated Cell Counting: Fluorescent microscopy was used to quantitate the extent of oligodendrocyte differentiation after compound exposure. Six fields/well were

randomly selected to assess the number of differentiating oligodendrocytes among the total population (~8 to 15x10³ cells are counted/well). Immunofluorescence images were obtained using a Zeiss AxioVision digital imaging system, with a Zeiss AxioCam HRc cooled CCD camera connected to the same microscope. All microscopic imaging parameters were set for acquiring images for the analysis of cellular immunofluorescence intensity. The percentage of MBP positive (differentiated) cells versus total cells (DAPI nuclear stained) was compared in the control versus drug-treated groups. Cellular autofluorescence was undetectable under the imaging conditions.

3. Human oligodendrocyte differentiation assay: manually count total number of O4 immunopositive cells/well (bipolar and multipolar).

RAT/MOUSE/HUMAN Quantitative Polymerase Chain Reaction (PCR): To evaluate compound induced PPAR delta pathway activation and the extent of oligodendrocyte maturation (changes in mRNA levels).

1. Total RNA is extracted from cultured oligodendrocytes using TriZol reagent.
2. Subsequently, mRNA is treated with RNase-free DNase, repurified, and then converted to cDNA template using a RT reaction (Clontech Advantage RT for PCR Kit).
3. PPAR delta pathway member transcript expression is quantitated using Sybr Green PCR Master Mix.
4. The 18S ribosomal RNA primer/probe mix (186 bp product), suspended in Taqman 2X PCR Master Mix is used as an internal control.
5. Quantitative PCR is carried out using real-time Taqman™ technology (Gibson, et al., 1996) with a model 7700 Sequence Detector System (Applied Biosystems, Foster City, CA).
6. The results are analyzed using Sequence Detection Systems software version 1.91.

RAT ELISA Assay: To evaluate compound induced PPAR delta pathway activation and the extent of oligodendrocyte maturation (changes in protein levels).

1. Plates are washed with PBS, and then keep on ice. Add 200 µl ice cold lysis buffer (Tris 50mM, pH7.4, MgCl₂ 2mM, EDTA 1mM, β-mercaptoethanol 5mM, Nonidet P-40 1%, Protease inhibitor cocktail (Roche): 1 tablet/50 ml) to each well.

2. Lyse cells by using pipette to up down and spin plates at 2000 rpm at 4°C for 5 min.
The supernatant is ready to use.
3. Pipet 50 µl of standard, controls and samples to the wells.
4. Add 50 µl of MBP Assay Buffer to each well.
- 5 5. Incubate the well, shaking at 500-700 rpm on orbital microplate shaker for 2 hr at room temperature.
6. Add 100µl of the MBP Antibody-Biotin Conjugate to each well.
7. Incubate the well, shaking at 500-700 rpm on orbital microplate shaker for 1 hr at room temperature.
- 10 8. Wash well 5 times with Wash Solution. Blot dry by inverting the plate on absorbent material.
9. Dilute the streptavidin-enzyme conjugate concentrate 1:50 with MBP Elisa Assay buffer. (must be diluted immediately prior to use in the assay).
10. Add 100 µl streptavidin-enzyme conjugate solutions to each well.
- 15 11. Incubate the well, shaking at 500-700 rpm on orbital microplate shaker for 30 min at room temperature.
12. Wash well 5 times with the Wash Solution. Blot dry by inverting the plate on absorbent material.
13. Add 100 µl of TMB Chromogen Solution to each well.
- 20 14. Incubate the well, shaking at 500-700 rpm on orbital microplate shaker for 10-20 min at room temperature. Avoid exposure to direct sunlight.
15. Add 100 µl of the Stopping Solution to each well.

Read the absorbance of the solution in the wells within 30 min, using a microplate reader set to 450 nM

25

In Vivo Proof of Concept Models

Focal Lesions: (used to assess whether compounds protect myelin integrity or accelerate/enhance the rate of remyelination.)

- 30 1. Rats 7 weeks of age are given free access to food and water and acclimatized for a minimum of 4 days before use in experiments.
2. Prior to surgery each animal is weighed. The rat is then anaesthetized with ketamine (100 mg/ml) in combination with xylazine (20 mg/ml) in a ratio of 1.8 : 1. The rats are injected with 0.15ml/180g body weight i.p. of the anaesthetic solution prior to the

surgical procedure. The animal is prepared for surgery using aseptic conditions in accordance with the IACUC guidelines. All surgical instruments will be autoclaved. The hair is clipped between the ears and this region will then be scrubbed with Betadine, flushed with sterile saline and finally wiped with a pre-packaged sterile alcohol swab.

3. For the surgical procedure, the rat is placed on its ventral surface in a small animal stereotaxic instrument designed to hold the head steady. The incisor bar is always set at -3.9 mm, since this has been shown to achieve a flat-skull position for SD rats.
4. An incision is made in the previously shaven skin overlying the skull between the ears.
5. A small area of bone (0.75mm in diameter) is drilled at the following coordinates AP - 1.8, ML -3.1 from lambda.
6. The bone is removed and rats are injected with 2µl ethidium bromide, lysolecithin, or SIN-1 into the right caudal cerebellar peduncle, DV -7.1 mm, over a 2 min period by means of a Hamilton µl syringe and needle. Alternatively injections are made into the spinal cord, corpus callosum, or cortex.
7. The needle is left in position for the subsequent 2 min.
8. After withdrawal of the needle the incision is sutured.
9. Each rat receives an i.m. injection of 0.003mg buprenorphine into a hind leg.
10. The rat is placed in a warming cupboard until it regains consciousness. At which time it is returned to its home cage. Do not allow more than 2 rats per cage, as they will pull each other's suture out.
11. Similar procedures are also done using mice.

Rat Experimental Allergic Encephalomyelitis (Rat EAE) Disease Model:

Experimental allergic encephalomyelitis (EAE) is a T-cell-mediated autoimmune disease of the nervous system that develops in susceptible animals following sensitization with either whole spinal cord homogenate or a component (myelin basic protein). The EAE rodent model is an appropriate tool for studying the inflammation of the brain and spinal cord observed in MS patients. In rodents, injection of whole spinal cord or spinal cord components such as myelin basic protein induces an autoimmune response based on the activation of T-lymphocytes. Clinical disease typically becomes manifest around day 8-10 after inoculation, observed as a broad spectrum of behavioral anomalies ranging from mild gait disturbances and tail atony to complete paralysis and death. Weight loss typically occurs. In animals that

survive, spontaneous recovery occurs, accompanied by variable recovery of most motor function. Depending on the species, allergen, and methodology used, animals tested by the EAE model may experience a single (acute EAE) or several (chronic relapsing EAE) attacks. Several treatment paradigms may be used: the drug or treatment of choice may be administered before immunization, during the nonsymptomatic period or during the clinical disease.

Animals:

Female Lewis rats, 160-220g (Charles River)

Antigen:

Whole Guinea Pig spinal cord (Harlan Biosciences).

Complete Freund's adjuvant H37 Ra [1mg/ml Mycobacterium Tuberculosis H37 Ra] (Difco).

Additional antigen:

Mycobacterium Tuberculosis (Difco).

Bordetella Pertussis [Heat Killed] (Difco).

Antigen preparation: (for approximately 720 animals):

1. Weigh 5 grams of frozen guinea pig spinal cord.
2. Add 5g spinal cord to 5ml 0.9% saline (1g/ml) in a round bottom centrifuge tube
3. Homogenize on ice with the Tissue-tech until the tissue is completely disrupted (approximately 5 minutes).
4. Add 10 ml Complete Freund's adjuvant H37 Ra supplemented with 200 mg Mycobacterium Tuberculosis (20 mg / ml Complete Freund's adjuvant H37 Ra).
5. Extract homogenate / adjuvant from tube by sucking it into a 10 ml syringe fitted with an 18 gauge emulsifying needle.
6. Emulsify between two 30 ml glass syringes until it becomes difficult to continue passing the material through the needle. (Approximately 5 minutes {there must be no separation between the oil phase and the aqueous phase}).
7. Use immediately or keep on ice until needed (not more than 30 min) (do not freeze).

Protocol

1. Female Lewis rats (Charles River) are given free access to food and water and should be acclimated a minimum of 3 days before use in experiments.

2. Rats weighing 160 and 220 grams are initially induced with 5% isoflurane (Aerrane, Fort Dodge), 30% O₂, 70% N₂O for 2-5 minutes.
3. The rat is then placed onto a circulating water heating blanket (Gaymar) (dorsal surface up) and into the nose cone for spontaneous respiration of anesthetic gases. The isoflurane is reduced to 2%.
4. Two subcutaneous injections (0.1 ml each) of either antigen or normal saline are made into ventral surface of the hind paws.
5. The animals are removed from the nose cone, weighed and numbered.
6. The rats are allowed to awake from anesthesia and are placed into individual cages.
7. The animals are observed daily for signs of EAE induction (see criteria below)

STAGE:0 NORMAL

STAGE 1 Abnormal gate and tail atony

STAGE 2 Mild but definite weakness of one or both hind legs

15 STAGE: 3 Severe weakness of one or both hind legs or mild ataxia

STAGE: 4 Severe paraparesis and minimal hind leg movement

STAGE: 5 No hind leg movement and paraplegia

STAGE: 6 Moribund state with no spontaneous movement and impaired respiration.

20 Increasing degree of front leg involvement and urinary and fecal incontinence may also occur

STAGE:7 DEATH

25 Treatment is begun on day 10 after immunization. Since the disease symptoms in this model typically appear 10-11 days after inoculation, this time point may be considered to represent the initial phase of an acute episode of MS. It is judged that this delay of the start of treatment mimics the clinical situation more closely than the traditionally used protocols where drugs are administered at the time of, or even before, inoculation (Teitelbaum D. et al., Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 3842-3847 and Brod S. A., et al., Ann Neurol 2000; 47: 127-131).

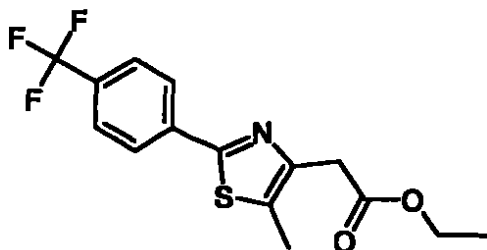
30 This invention is further illustrated by the following examples of compounds used herein which are provided for illustration purposes and in no way limit the scope of the present invention.

Synthetic Examples

General

Commercial reagents and solvents were used as received. ¹H NMR spectra were recorded on a Varian MercuryPlus-300 (300 MHz) or Varian Unity Inova (400 MHz) spectrometer as indicated. Proton chemical shifts are reported in δ ppm relative to internal tetramethylsilane (0.0 ppm). MS (LC-MS) data is obtained using a Micromass LCT time of flight mass spectrometer with electrospray ionization and 5 min data acquisition time for m/z 100 to 1000. LC (LC-MS) is performed using a Hypersil C18 column (4.6x50mm, 3.5μ) with mobile phase of 0.1 % TFA in H₂O (A) and 0.1% TFA in ACN (B) and a gradient of 5% to 100% B over 3 min followed by 2 min at 100% B. Alternatively, a Platform LC-MS with electrospray source may be used with a HP1100 LC system running at 2.0 ml/min, 200 μL/min split to the ESI source with inline HP1100 DAD detection and SEDEX ELS detection. A Luna C18(2) column (30x4.6mm 3μ) is used with a gradient of 5% to 95% B over 4.5 min with mobile phase of 0.1% formic acid in H₂O and 0.1% formic acid in ACN (B). HPLC purification is performed on a Varian ProStar system using a reversed-phase C18 column with a linear gradient of ACN /H₂O containing 0.1% trifluoroacetic acid. Microwave syntheses were performed using a Personal Chemistry Smithcreator microwave reaction system using 2 or 5 mL reactor vessels.

Example 1



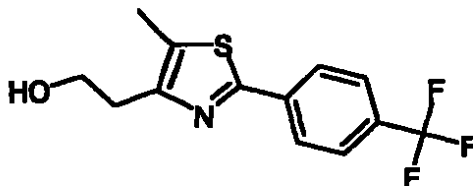
Intermediate: [5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-acetic acid ethyl ester

To a solution of 4-trifluoromethyl-benzene-thioamide (1.845g, 9mmol) in ethanol (15 mL, 200 proof) add ethyl-4-bromo-3-oxo-pentanoate (2.07g, 9 mmol). Seal this solution warm the solution to 170°C in a Personal Chemistry™ microwave oven and stir at this temperature for 20 min. Cool the resulting solution to room temperature, concentrate under

reduced pressure and purify the residue by flash chromatography (elute with 30% ethyl acetate / 10% dichloromethane in heptane) and obtain the title compound as a white solid (1.4g).

MS (ESI) m/z 330 (M+H); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.87 (bs, 1H), 2.49 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 7.67 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 8.02 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H).

Example 2

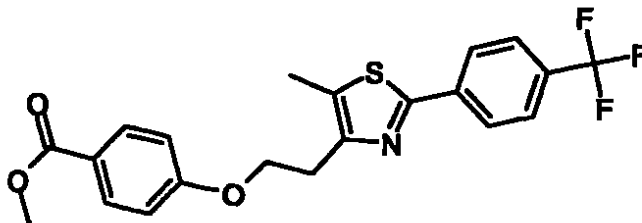


Intermediate: 4-(2-hydroxy-ethyl)-5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)thiazole

Cool (0°C) a solution of lithium aluminum hydride (5.3 mL, 1M in THF) and add a solution of [5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-acetic acid ethyl ester (Example 1, 1.4g, 4.25 mmol) in THF (15 mL). On complete addition, remove the cold bath and stir for 2 hrs. Cool this solution to 5°C , and then add water (0.2 mL), dropwise, followed by NaOH solution (0.2 mL, 5M in water) and water (0.2 mL). Dilute the resulting mixture with ethyl acetate and then filter through a pad of celite. Wash the solids with dichloromethane and then concentrate the combined filtrates under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography (elute with 30% ethyl acetate 40% dichloromethane in heptane) to give the title compound as a yellow solid (0.879 g) Use the compound of Example 1 as the starting material to obtain the title compound.

MS (ESI) m/z 288 (M+H); ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.44 (s, 3H), 2.91 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 3.62 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 4.01 (dt, $J = 7, 6\text{Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H).

Example 3

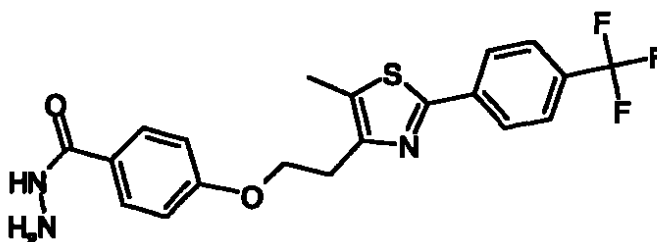


5 Intermediate: 4-[5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-ylethoxy]-benzoic acid methyl ester.

To a solution of 4-(2-hydroxy-ethyl)-5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)thiazole (Example 3, 288mg, 1.0 mmol) in THF (3 mL) add 4-hydroxy-benzoic acid methyl ester (167 mg, 1.1 mmol) followed by triphenylphosphine (288mg, 1.1 mmol). To this solution, add, dropwise, diethyl azodicarboxylate (174 μ L, 1.1 mmol). On complete addition, stir the resulting red solution for 20 min. concentrate under reduced pressure and purify the residue by flash chromatography (elute with 15% ethyl acetate / 15% dichloromethane in heptane) to give the title compound as a white solid. (410 mg).

15 MS (ESI) m/z 422 (M+H); ^1H NMR (DMSO) δ 2.51 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.40 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.88 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H) 8.05 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H).

Example 4

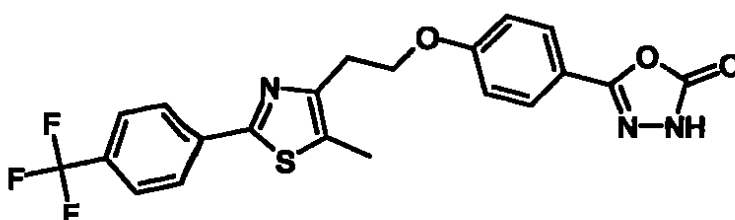


20 Intermediate: 4-[2-[5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethoxy]-benzoic acid hydrazide

To a suspension of 4-[5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-ylethoxy]-benzoic acid methyl ester (Example 4, 410 mg, 1 mmol) in methanol (3mL) add anhydrous hydrazine (0.32 ml, 10 mmol). Warm the resulting mixture to 60°C and stir at this temperature for 66 hrs. Cool the resulting solution to room temperature, and add 3 drops of water. Filter the precipitate wash with ether to give the title compound (279 mg).

MS (ESI) m/z 422 (M+H); 1H NMR (DMSO) δ 2.51 (s, 3H), 3.17 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 4.36 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 4.38 (bs, 2H), 6.98 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 7.77 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H) 8.06 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H) 9.58 (bs, 1H).

Example 5



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

To a suspension of : 4-(2-[5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethoxy)-benzoic acid hydrazide (Example 4, 276 mg, 0.65 mmol) in dichloromethane (4 mL) add pyridine (104 μL , 1.3 mmol) followed by phenylchloroformate (0.88 μL , 0.71 mmol). Stir the resulting mixture at room temperature until all the starting material is consumed (by TLC analysis). Dilute the mixture with ethyl acetate wash with water then brine dry over MgSO_4 and concentrate under reduced pressure. Take the residue up in acetonitrile (5 mL). To this mixture, add DBU (106 μL , 0.71 mmol). Seal the resulting solution; warm it to 170°C in a Personal Chemistry™ microwave oven and stir at this temperature for 120 min. Cool the reaction to room temperature, dilute with ethyl acetate, wash with 1 M HCl solution (or saturated NaH_2PO_4 solution) dry over MgSO_4 and concentrate. Triturate the resulting residue with dichloromethane several times to give the title compound as a tan solid (137 mg). (recrystallized from ethyl acetate in a sealed tube at 140°C).

MS (ESI) m/z 448 (M+H); ^1H NMR (DMSO) δ 2.51 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 4.40 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 7.10 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H) 8.05 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H) 12.41 (bs, 1H).

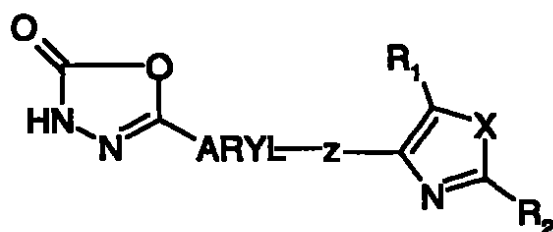
5

10

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of formula I:



I

wherein

ARYL is phenyl or pyridinyl, wherein said phenyl or pyridinyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆perfluoroalkyl, C₁₋₆alkylthio, hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₄acyloxy, nitro, cyano, C₁₋₆alkylsulfonyl, amino, C₁₋₆alkylamino and C₁₋₆alkoxycarbonyl;

Z is -O(CH₂)_n-, -SO₂(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -O(CH₂)_n-CO-, or -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-CO- wherein Y is NR₃, O or S and R₃ is selected from the group consisting of H, C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₁₋₆alkylC₃₋₈cycloalkyl and benzyl and n is independently an integer from 1 to 5;

X is NR₃, O or S wherein R₃ is as defined above;

R₁ is H, halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆perfluoroalkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, nitro, cyano, and C₁₋₆alkylamino; and

R₂ is substituted or unsubstituted phenyl, pyridinyl or thienyl wherein the substituents are selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆perfluoroalkyl, C₁₋₆alkylthio, hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₄acyloxy, nitro, cyano, C₁₋₆alkylsulfonyl, amino, C₁₋₆alkylamino and C₁₋₆alkoxycarbonyl;

with the proviso that when Z is -O(CH₂)_n- or -SO₂(CH₂)_n-, and ARYL is phenyl then R₂ is other than phenyl;

or a stereoisomer, a tautomer or a solvate thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

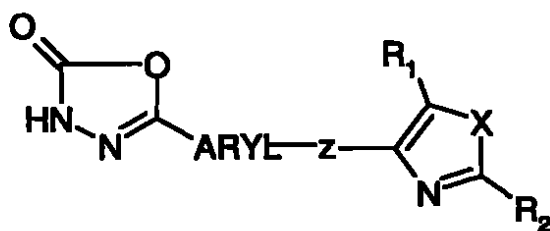
2. The compound according to claim 1 wherein ARYL is phenyl; and
X is O or S

3. The compound according to claim 2 wherein X is O.

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

5. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound according to claim 1 and a pharmaceutical acceptable carrier.

6. A method of treating a disease in a mammal wherein the disease is capable of being, modulated by PPARdelta ligand binding activity, which comprises administering to said mammal having said disease a therapeutically effective amount of a compound of formula I:



I

wherein

ARYL is phenyl or pyridinyl, wherein said phenyl or pyridinyl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆perfluoroalkyl; C₁₋₆alkylthio, hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆acyloxy, nitro, cyano, C₁₋₆alkylsulfonyl, amino, C₁₋₆alkylamino and C₁₋₆alkoxycarbonyl;

Z is -O(CH₂)_n-, -SO₂(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -O(CH₂)_n-CO- or -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-CO- wherein Y is NR₃, O or S and R₃ is selected from the group consisting of H, C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₁₋₆alkylC₃₋₈cycloalkyl and benzyl and n is independently an integer from 1 to 5;

X is NR₃, O or S wherein R₃ is as defined above;

R₁ is H, halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆perfluoroalkyl; hydroxyC₁₋₆alkyl, nitro, cyano, and C₁₋₆alkylamino; and

R_2 is substituted or unsubstituted phenyl, pyridinyl or thienyl wherein the substituents are selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} perfluoroalkyl, C_{1-6} alkylthio, hydroxy, hydroxy C_{1-6} alkyl, C_{1-4} acyloxy, nitro, cyano, C_{1-6} alkylsulfonyl, amino, C_{1-6} alkylamino and C_{1-6} alkoxycarbonyl; or a stereoisomer, a tautomer or a solvate thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The method according to claim 6 wherein ARYL is phenyl.

8. The method according to claim 6 wherein ARYL is phenyl; and R_2 is phenyl.

9. The method according to claim 6 wherein ARYL is phenyl;
Z is $-O(CH_2)_n-$; and
 R_2 is phenyl.

10. The method according to claim 6 wherein ARYL is phenyl;
Z is $-O(CH_2)_n-$;
X is O or S; and
 R_2 is phenyl.

11. The method according to claim 6 wherein ARYL is phenyl;
Z is $-O(CH_2)_n-$;
X is O or S; and
 R_1 is C_{1-6} alkyl; and
 R_2 is phenyl.

12. The method according to claim 11 wherein X is O.

13. The method according to claim 12 wherein X is S.

14. The method according to claim 6 wherein said disease is a demyelinating disease selected from the group consisting of multiple sclerosis, Charcot-Marie-Tooth disease, Pelizaeus-Marzbacher disease, encephalomyelitis, neuromyelitis optica,

adrenoleukodystrophy, Guillian-Barre syndrome and disorders in which myelin forming glial cells are damaged including spinal cord injuries, neuropathies and nerve injury.

15. The method according to claim 14 wherein the demyelinating disease is multiple sclerosis.

5

16. The method according to claim 6 wherein said disease is selected from the group consisting of obesity, hypertriglyceridemia, hyperlipidemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, dyslipidemia, Syndrome X, Type II diabetes mellitus and complications thereof selected from the group consisting of neuropathy, nephropathy, retinopathy and cataracts, hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, insulin resistance, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, peripheral vascular disease or congestive heart failure.

10

15

20

25

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 October 2005 (20.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/097763 A3

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 417/12, 413/12, A61K 31/4245, A61P 3/10, 3/06
- (21) International Application Number: PCT/US2005/010855
- (22) International Filing Date: 30 March 2005 (30.03.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/558,420 1 April 2004 (01.04.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): AVEN-
TIS PHARMACEUTICALS INC. [US/US]; 300 Somers-
et Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey 08807-
2854 (US).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): MCGARRY,
Daniel, G. [GB/US]; 205 Carol Jean Way, Branch-
burg, New Jersey 08876 (US). GOERLITZER, Jochen
[DE/DE]; Stogstrasse 60, D-60594 Frankfurt am Main
(DE). KEIL, Stefanie [DE/DE]; Am Kreishaus 12, 65719
Hofheim (DE). CHANDROSS, Karen [US/US]; 13
Standt Court, Somerset, NJ 08873 (US). MERRILL, Jean
[US/US]; 101 Alpine Lane, Whippany, New Jersey 07981
(US). WENDLER, Wolfgang [DE/DE]; Hainthener Str.
12a, 65618 Selters (DE).
- (74) Agents: STRUPCZEWSKI, Joseph et al.; sanofi-aventis,
Route 202-206, P. O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-
0800 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): 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) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (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).
- Declaration under Rule 4.17:
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only
- Published:
— with international search report
- (86) Date of publication of the international search report:
15 December 2005
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 1,3,4-OXADIAZOL-2-ONES AS PPAR DELTA

(57) Abstract: The present invention is directed to 1, 3, 4-oxadiazolones, and their pharmaceutically acceptable salts stereoisomers, tautomers, or solvates thereof. The compounds of this invention are modulators of PPARdelta and therefore useful as pharmaceutical agents, especially for the treatment of demyelinating diseases and disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization.

WO 2005/097763 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/010855

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/12 C07D413/12 A61K31/4245 A61P3/10 A61P3/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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, 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.
Y	S. S. KULKARNI ET AL.: "Three-Dimensional Quantitative Structure Activity Relationship (3-D-QSAR) of Antihyperglycemic Agents" BIOORG. MED. CHEM., vol. 7, 1999, pages 1475-1485, XP002345584 figure 1 <i>Art 5084</i>	1-16 ✓
Y	WO 00/78313 A (MERCK & CO., INC.) 28 December 2000 (2000-12-28) claims 1-30 <i>TPP 3622</i>	1-16
A	WO 01/00603 A (GLAXO GROUP LTD.) 4 January 2001 (2001-01-04) claims 1-50 <i>TPP 3189</i>	1-16 ✓
	-/-	

☒ 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 reasons (see specification)

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

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

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

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

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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 2005

Date of mailing of the international search report

29/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5816 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-8340, Tx: 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/010855

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/17994 A (GLAXO GROUP LTD.) 15 March 2001 (2001-03-15) claims 1-20	1-16
A	B. R. HENKE ET AL.: "N-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosine PPAR.gamma. Agonists. 1. Discovery of a Novel Series of Potent Antihyperglycemic and Antihyperlipidemic Agents" J. MED. CHEM., vol. 41, no. 25, 11 November 1998 (1998-11-11), pages 5020-5036, XP000864731 table 3	1-16

ART
5085

✓

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/010855

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0078313	A	28-12-2000	
		AU 770870 B2	04-03-2004
		AU 5746800 A	09-01-2001
		CA 2377246 A1	28-12-2000
		EP 1194147 A1	10-04-2002
		JP 2003502370 T	21-01-2003
WO 0100603	A	04-01-2001	
		AT 297384 T	15-06-2005
		AU 765347 B2	18-09-2003
		AU 5817100 A	31-01-2001
		BR 0011891 A	05-03-2002
		CA 2377126 A1	04-01-2001
		CN 1358179 A	10-07-2002
		CZ 20014664 A3	13-03-2002
		DE 60020701 D1	14-07-2005
		EP 1189895 A1	27-03-2002
		HU 0201858 A2	28-09-2002
		JP 3490704 B2	26-01-2004
		JP 2003503399 T	28-01-2003
		JP 2003313141 A	06-11-2003
		MX PA01013244 A	02-07-2002
		NO 20016078 A	13-12-2001
		NZ 515676 A	28-05-2004
		PL 353135 A1	20-10-2003
		TR 200103612 T2	21-05-2002
		US 6710063 B1	23-03-2004
		ZA 200109804 A	28-02-2003
WO 0117994	A	15-03-2001	
		AT 260912 T	15-03-2004
		AU 7115300 A	10-04-2001
		DE 60008763 D1	08-04-2004
		DE 60008763 T2	10-02-2005
		EP 1210345 A1	05-06-2002
		ES 2215719 T3	16-10-2004
		JP 2003508529 T	04-03-2003

**(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 de Octubre 2005 (20.10.2005)
PCT
- (10) **Número de Publicación Internacional**
WO 2005/097763 A2
-
- (51) **Clasificación Internacional de Patentes⁷:** C07D 271/10
- (21) **Número de Solicitud Internacional:** PCT/US2005/010855
- (22) **Fecha de Presentación Internacional:** 30 Marzo 2005 (30.03.2005)
- (25) **Idioma de Presentación:** Inglés
- (26) **Idioma de Publicación:** Inglés
- (30) **Datos de Prioridad:**
60/558,420 1 April 2004 (01.04.2004) US
- (71) **Solicitante (para todos los Estados designados excepto US: AVENTIS
PHARMACEUTICALS INC. (US/US); 300 Somerset Corporate Boulevard,
Bridgewater, NJ 08807-2854 (Estados Unidos).**
- (72) **Inventores: y**
- (75) **Inventores/Solicitantes (sólo US): MCGARRY Daniel G. (US/US); 205 Carol
Jean Way, Branchburg, New Jersey 08876 (Estados Unidos), GOERLITZER
Jochen (DE/DE); Stegstrasse 60, D-60594 Frankfurt am Main (Alemania) KEIL
Stefanie (DE/DE); Am Kreishaus 12, 65719 Hofheim (Alemania),
CHANDROSS Karen (US/US); 13 Staudt Court, Somerset, NJ 08873
Estados Unidos), MERRILL Jean (US/US); 101 Alpine Lane, Whippany, New
Jersey 07981 (Estados Unidos), WENDLER Wolfgang (DE/DE); Haintchener Str.
12a, 65618 Selters (Alemania).**
- (73) **Agents: STRUPCZEWSKI Joseph et al.; Sanofi-Aventis,, Route 202-206, P.O.
Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-0800 (Estados Unidos).**
- (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: 1,3,4-oxadiazol-2-onas como moduladores del PPAR DELTA Y SU USO.

(57) Resumen: La presente invención está dirigida a 1,3,4-oxadiazolonas y sus estereoisómeros, tautómeros o solvatos, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de esta invención son moduladores de PPAR delta y por lo tanto útiles como agentes farmacéuticos, especialmente para el tratamiento de enfermedades demielizantes y trastornos de metabolismo del ácido graso y utilización de glucosa.

1.3.4- OXADIAZOL-2-ONAS COMO MODULADORES DE PPAR DELTA Y SU USO

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos y formulaciones farmacéuticas que actúan como ligantes selectivos del receptor del ligando de PPARdelta, útiles en la modulación de receptores PPARdelta para el tratamiento de enfermedades mediadas por los receptores de hormonas nucleares. Los ligantes del receptor del ligando de PPARdelta de la presente invención son agonistas o antagonistas útiles del receptor PPARdelta.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR) comprenden una subfamilia de la superfamilia de los receptores nucleares. Se han identificado y clonado cuatro isoformas comúnmente conocidas como PPARalfa, PPARgamma-1, PPARgamma-2 y PPARdelta. Cada subtipo de receptor tiene un dominio de unión de una secuencia de ADN (DBD) y un dominio de unión del ligando (LBD), ambos necesarios para la expresión génica activada por ligandos. Los PPAR se unen como heterodímeros con un receptor X retinoideo. Véase J. Berger and D. E. Miller, *Annu. Rev. Med.*, 2002, 53, 409-435.

El PPARdelta (también conocido como PPARbeta) se expresa en una amplia gama de tejidos mamíferos, pero existe poca información sobre sus funciones biológicas o se ha puesto en claro muy poco sobre la gama completa de genes regulados por el receptor. No obstante, se ha descubierto recientemente que los agonistas pueden ser útiles para tratar enfermedades como la dislipidemia y determinadas enfermedades dermatológicas, mientras que los antagonistas pueden ser útiles para tratar la osteoporosis o el cáncer colorrectal (D. Stembach, en *Annual Reports in Medicinal Chemistry, Volumen 38*, A. M. Doherty, ed., Elsevier Academic Press, 2003 pp. 71-80).

El PPARdelta parece expresarse significativamente en el SNC; sin embargo sigue sin descubrirse la mayor parte de su función en éste. Es de singular interés, no obstante, el descubrimiento de que el PPARdelta se expresaba 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 PPARdelta 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 se proporcionan 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*. En *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 Guillain-Barre y paraparesia espástica tropical. Además, hay estados agudos en los que se puede producir la desmielinización en el SNC, p. ej., en la encefalomielitis 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.

Los moduladores selectivos de PPARdelta pueden también ser útiles para tratar o prevenir otras enfermedades, véanse, por ejemplo, Joel Berger et al., *Annu. Rev. Med.* 2002, 53, 409 – 435; Timothy Wilson et al. *J. Med. Chem.*, 2000, Vol. 43, nº. 4, 527-550; Steven Klewer et al., *Recent Prog. Horm. Res.* 2001; 56: 239-63; Jean-

Charles Fruchart, Bart Staels y Patrick Duriez: PPARs, Metabolic Disease and Arteriosclerosis, *Pharmacological Research*, Vol. 44, n°. 5, 345-52; 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne and Walter Wahli: Roles of PPARs in health and disease, *Nature*, vol 405, 25 mayo 2000; 421-4; Inés Pineda Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, *Curr. Opin. Lipidol.* 12: 2001, 245-254).

Los compuestos que actúan como moduladores del PPARdelta pueden ser particularmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos del uso de la glucosa en los que está implicada la resistencia a la insulina.

Diabetes mellitus, especialmente diabetes de tipo 2, incluyendo la prevención de las secuelas asociadas con ésta. Son aspectos particulares relacionados con ésta: hiperglucemia, mejora de la resistencia a la insulina, mejora de la tolerancia a la insulina, protección de las células β pancreáticas, prevención de trastornos macro y microvasculares.

Dislipidemias y sus secuelas, como por ejemplo aterosclerosis, cardiopatía coronaria, trastornos cerebrovasculares, etc, especialmente aquellos (pero sin limitarse a ellos) caracterizados por uno o más de los siguientes factores: altas concentraciones de triglicéridos en el plasma, altas concentraciones de triglicéridos en el plasma posprandial, bajas concentraciones de colesterol HDL, bajas concentraciones de lipoproteína ApoA, altas concentraciones de colesterol LDL, partículas de colesterol LDL de baja densidad, altas concentraciones de lipoproteína ApoB.

Diversos trastornos 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, insuficiencia cardíaca, tal como por ejemplo (pero no limitada a estos), después de infarto de miocardio, cardiopatía hipertensiva o cardiomiopatía.

Otros estados en los que pueden estar implicadas reacciones inflamatorias o la diferenciación celular son: aterosclerosis, tal como, por ejemplo (pero sin limitarse a estas), esclerosis coronaria incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, ictus, restenosis o reoclusión vascular, enfermedades inflamatorias del intestino crónicas, por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, pancreatitis, otros estados inflamatorios, retinopatía,

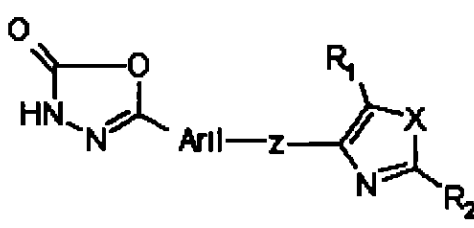
tumores de células adiposas, carcinomas lipomatosos tales como, por ejemplo, liposarcomas, tumores sólidos y neoplasmas tales como, por ejemplo (pero no limitados a estos), carcinomas del tubo digestivo, del hígado, de las vías biliares y del páncreas, tumores endocrinos, carcinomas de los pulmones, de los riñones y de las vías urinarias, del aparato genital, carcinomas prostáticos, etc., trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos, y linfomas, angiogénesis, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dermatosis eritemato-escamosa como por ejemplo, psoriasis, acné vulgar.

Otros trastornos dérmicos y enfermedades dermatológicas modulados por el PPARdelta: eczemas y neurodermitis, 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, queloides y profilaxis queloide, verrugas, entre ellas condilomata o condilomata acuminata, infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) tales como, por ejemplo, papilomatosis venéreas, verrugas víricas tales como, por ejemplo, molusco contagioso, dermatosis papular, por ejemplo, líquen plano, cáncer de piel, por ejemplo, carcinomas de células basales, melanomas o linfomas cutáneos de células T, tumores epidérmicos benignos localizados tales como, por ejemplo, queratoderma, nevo epidérmico y sabañones.

Otras enfermedades potencialmente moduladas por el PPARdelta, incluyendo síndrome X, síndrome del ovario poliquístico (SOP), asma, artrosis, lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, vasculitis, síndrome de wasting (caquexia), gota, síndrome de isquemia/reperfusión y síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA).

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I.



en la que

Aril es fenilo o piridinilo, en el que dicho fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆, hidroxí, hidroxí-alquilo C₁₋₆, acloxi C₁₋₄, nitró, clano, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y alcoxycarbonilo C₁₋₆;

Z es -O(CH₂)_n-, -SO₂(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -O(CH₂)_n-CO- o -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-CO- en el que Y es NR₃, O o S, y R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆ y bencilo, y n es independientemente un entero entre 1 y 5;

X es NR₃, O o S, en el que R₃ es tal como se definió anteriormente;

R₁ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆; hidroxí-alquilo C₁₋₆, nitró, clano y alquilamino C₁₋₆; y

R₂ es fenilo sustituido o sin sustituir, piridinilo o tienilo, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, hidroxí, hidroxí-alquilo C₁₋₆, acloxi C₁₋₄, nitró, clano, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y alcoxycarbonilo C₁₋₆;

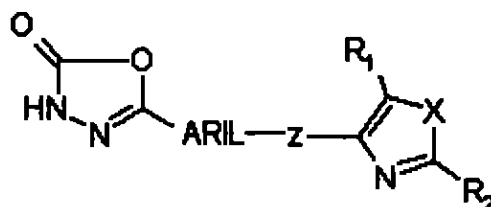
con la salvedad que cuando Z es -O(CH₂)_n- o -SO₂(CH₂)_n-, y ARIL es fenilo, entonces R₂ es distinto de fenilo;

o su estereoisómero, tautómero o solvato, o su sal farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas de fórmula I,

y a métodos de uso de dichos compuestos y composiciones para modular el PPARdelta en un sujeto que necesita dicha modulación, administrando un compuesto que preferencialmente modula la actividad del PPARdelta.

Otro aspecto de la presente invención describe un método para tratar una enfermedad en un mamífero, en el que la enfermedad es capaz de ser modulada por la actividad del ligando del PPARdelta, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.



ARIL es fenilo o piridinilo, en el que dicho fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, nitró, ciano, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y alcoxycarbonilo C₁₋₆;

Z es -O(CH₂)_n-, -SO₂(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -O(CH₂)_n-CO- o -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-CO- en el que Y es NR₃, O o S, y R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆ y bencilo, y n es independientemente un entero entre 1 y 5;

X es NR₃, O o S, en el que R₃ es tal como se definió anteriormente;

R₁ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, nitró, ciano y alquilamino C₁₋₆; y

R₂ es fenilo sustituido o sin sustituir, piridinilo o tienilo, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, nitró, ciano, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y alcoxycarbonilo C₁₋₆; o su estereoisómero, tautómero o solvato, o su sal farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los términos y expresiones, tal como se usan en esta memoria, tienen los siguientes significados:

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "alquilo C₁₋₆" incluye grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo, pentilo y hexilo de cadena recta o ramificada. Los grupos alquilo concretos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terciobutilo. Las expresiones derivadas tales como "alcoxi C₁₋₆", "alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆", "hidroxil-alquilo C₁₋₆", "alquiltcarbonilo C₁₋₆", "alcoxycarbonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆", "alcoxycarbonilo C₁₋₆", "amino-alquilo C₁₋₆", "alquilcarbamoil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆", "dialquilcarbamoil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆" "mono- o dialquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆", aminoalquilcarbonilo C₁₋₆", "difenil-alquilo C₁₋₆", "aril-alquilo C₁₋₆", "ariltcarbonil-alquilo C₁₋₆" y "ariloxil C₁₋₆-alquilo" se interpretarán de manera acorde.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquenilo C₂₋₆" incluye grupos etenilo y propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo de cadena lineal o ramificada. De forma similar, la expresión "alquinilo C₂₋₆" incluye grupos etinilo y propinilo, y butinilo, pentinilo y hexinilo de cadena lineal o ramificada.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "aciloxil C₁₋₆" denota un radical acilo unido a un átomo de oxígeno, algunos ejemplos incluyen, aunque sin

limitarse a ello, acetiloxi, propioniloxi, butanoloxi, iso-butanoloxi, sec-butanoloxi, t-butanoloxi y similares.

Tal como se emplea en la presente memoria "arilo" representa un sistema de anillo aromático y carbocíclico tal como fenilo, bifenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, 5 fluoranilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, bifenilenilo y similares. Arilo también tiene como fin incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas aromáticos carbocíclicos anteriormente enumerados. Los ejemplos no limitativos de dichos derivados parcialmente hidrogenados son 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo y similares.

10 Tal como se emplea en la presente memoria, "ariloxi" representa un grupo —O—arilo, en el que arilo es tal como se definió anteriormente.

Tal como se emplea en la presente memoria, "heteroarilo" (por sí mismo o en cualquier combinación, como "heteroariloxi", o "heteroaril alquilo")—es un sistema de anillo aromático de 5-10 miembros en el que uno o más anillos contienen uno o 15 más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O o S tales como, aunque sin limitarse a ello, pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinoxalino, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, imidazol o bencimidazol.

Tal como se emplea en la presente memoria, "heterociclo o heterocíclico" (en sí mismo o en cualquier combinación, tal como "heterociclicualquilo")—es un sistema de anillo de 4-10 miembros parcialmente insaturado en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O o S; 20 tales como, aunque sin limitarse a ello, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidro pirano o imidazolidina.

25 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "perfluoroalquilo C₁₋₈" significa que todos los átomos de hidrógeno en dicho grupo alquilo se reemplazan con átomos de flúor. Los ejemplos ilustrativos incluyen grupos trifluorometilo y pentafluoroetilo, y heptafluoropropilo, nonafluorobutilo, undecafluoropentilo y tridecafluorohexilo de cadena lineal o ramificada. La expresión derivada 30 "perfluoroalcoxi C₁₋₈" debe interpretarse en consecuencia.

Tal como se usa en esta memoria, la expresión "cicloalquilo C₃₋₈" significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Tal como se usa en esta memoria, la expresión "cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₈)" significa que el cicloalquilo C₃₋₈ como se define en esta memoria, además está unido al 35 alquilo C₁₋₈ como se define en esta memoria. Los ejemplos representativos incluyen

ciclopropilmetilo, 1-ciclobutilmetilo, 2-ciclopentilpropilo, ciclohexilmetilo, 2-cicloheptilmetilo y 2-ciclooctilbutilo y similares.

Tal como se usa en esta memoria "halógeno" significa cloro, flúor, bromo y yodo.

5 Tal como se emplea en esta memoria, "alquilsulfonilo C₁₋₆" en el presente contexto designa un grupo $-S(=O)_2$ alquilo C₁₋₆ en el que alquilo C₁₋₆ es tal como se definió anteriormente. Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, iso-

10 butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, neopentilsulfonilo, terc-pentilsulfonilo, n-hexilsulfonilo, isohexilsulfonilo y similares.

Tal como se emplea en la presente memoria, "arilsulfonilo" representa un grupo $-S(=O)_2$ arilo, en el que arilo es tal como se definió anteriormente.

Tal como se emplea en la presente memoria, "heteroarilsulfonilo" representa un grupo $-S(=O)_2$ heteroarilo, en el que heteroarilo es tal como se definió anteriormente.

15 La expresión "estereoisómeros" es un término general utilizado para todos los isómeros de las moléculas individuales que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. De forma típica, incluye los isómeros de imagen especular que normalmente se forman debido al menos a un centro asimétrico (enantiómeros). Cuando los compuestos de acuerdo con la invención tienen dos o más centros

20 asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros, y también algunas moléculas individuales pueden existir como isómeros geométricos (cis/trans). Hay que entender que todos dichos isómeros y sus mezclas en cualquier proporción están englobados dentro del alcance de la presente invención.

"Sustituido" significa sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente

25 seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, hidróxido, $-CO_2H$, un éster, una amida, alcoxi C₁-C₆, perfluoroalcoxi C₁-C₆, $-NH_2$, Cl, Br, I, F, $-NH$ -alquilo inferior y $-N$ (alquilo inferior)₂.

Los compuestos y sales de la presente invención pueden existir en diversas formas tautómeras, incluyendo la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina y sus

30 isómeros geométricos y mezclas. Todas esas formas tautómeras se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautómero en disolución. En forma sólida, usualmente predomina un tautómero. Aunque se puede describir un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "modulador" se refiere a un compuesto químico con capacidad para bien mejorar (p. ej., actividad "agonista") o inhibir (p. ej., actividad "antagonista") una propiedad funcional de actividad o proceso biológico (p. ej., actividad enzimática o unión de receptores); dicha mejora o inhibición puede ser eventual en la aparición de un evento específico, como la activación o represión de una vía de transducción de señales y/o puede ser manifiesta únicamente en tipos celulares particulares y puede producir un cambio biológico mensurable.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, "paciente" significa un animal de sangre caliente, tal como por ejemplo, ratas, ratones, perros, gatos, cobayas, y primates tales como los seres humanos.

Tal como se usa en esta memoria, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico, que se mezcla con el compuesto de la presente invención, con el fin de permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación que se pueda administrar al paciente. Un ejemplo de dicho vehículo es un aceite farmacéuticamente aceptable que se utiliza de forma típica para la administración parenteral.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables", tal como se usa en la presente memoria, significa que las sales de los compuestos de la presente invención pueden usarse en preparaciones medicinales. Sin embargo, pueden resultar útiles otras sales en la preparación de los compuestos acordes con la invención, o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto de acuerdo con la invención, con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroximaléico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido acético, ácido salicílico, ácido clámico, ácido 2-fenoxiacético, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido carbónico o ácido fosfórico. También pueden formarse sales de metales ácidos, como monohidrógeno-ortofosfato de sodio e hidrógeno-sulfato de potasio. Además, las sales así formadas pueden estar presentes como sales de mono o di-ácido y pueden existir en forma hidratada o pueden ser sustancialmente anhidras. Además, cuando los compuestos de

la invención tienen un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o de potasio; sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternarias.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se emplea en la presente memoria, significa una cantidad del compuesto que es eficaz para tratar la enfermedad o el trastorno mencionado.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con esta invención, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificaciones unitarias tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles o pulverizadores líquidos dosificados, gotas, ampollas, dispositivos de autoinyección o supositorios; para la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, las composiciones pueden presentarse en una forma adecuada para la administración una vez semanal o una vez mensual; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como la sal decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para la inyección intramuscular. Puede contemplarse un polímero erosionable que contiene el ingrediente activo. Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, p. ej. ingredientes convencionales para formar comprimidos, tal como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, p. ej. agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se indica que estas composiciones de preformulación son homogéneas, significa que el ingrediente activo está disperso de modo uniforme a través de la composición, de forma que la composición puede subdividirse con facilidad en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente, que contienen desde 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las formas de dosificación unitaria aromatizadas contienen desde 1 a 100 mg, por

ejemplo 1, 2, 5, 10, 25, 50 ó 100 mg, del Ingrediente activo. Los comprimidos o
 píldoras de la nueva composición pueden revestirse o componerse de otro modo para
 proporcionar una forma de dosificación que permita la ventaja de una acción
 prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente
 5 de dosificación interno y uno de dosificación externo, estando éste último en forma de
 una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una
 capa entérica, que actúa para resistir la disgregación en el estómago, y permite que el
 componente interno pase intacto hacia el duodeno, o sea liberado con retraso. Puede
 utilizarse una diversidad de materiales para estas capas o revestimientos entéricos,
 10 incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos
 poliméricos con materiales tales como goma de laca, alcohol cetílico y acetato de
 celulosa.

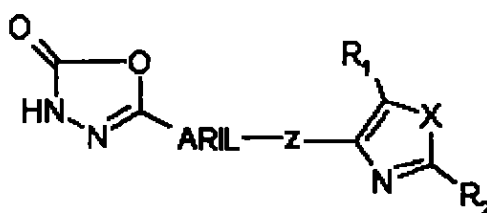
Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de esta invención
 pueden incorporarse para su administración por vía oral o mediante inyección incluyen
 15 disoluciones acuosas, jarabes aromatizados de forma apropiada, suspensiones
 acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como
 aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete,
 así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o
 suspensores adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y
 20 naturales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de
 sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

En el tratamiento de los diversos estados patológicos como se describe en la
 presente memoria, un nivel de dosificación adecuado es de aproximadamente 0,01 a
 250 mg/kg diarios, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg diarios, y
 25 en especial de aproximadamente 0,05 a 20 mg/kg diarios. Los compuestos pueden
 administrarse en un régimen de 1 a 4 veces diarias.

Tal como se utilizan en los ejemplos y preparaciones que aparecen a
 continuación, los términos que se emplean en éstos tienen los significados indicados:
 "kg" se refiere a kilogramos, "g" se refiere a gramos, "mg" se refiere a miligramos, "g"
 30 se refiere a microgramos, "pg" se refiere a picogramos, "mol" se refiere a moles,
 "mmol" se refiere a milimoles, "nmol" se refiere a nanomoles, "L" se refiere a litros,
 "mL" o "ml" se refiere a mililitros, "µL" se refiere a microlitros, "°C" se refiere a grados
 Celsius, "R_f" se refiere a factor de retención, "mp" o "m.p." se refiere a punto de fusión,
 "dec" se refiere a descomposición, "bp" o "b.p." se refiere a punto de ebullición, "mm
 35 de Hg" se refiere a presión en milímetros de mercurio, "cm" se refiere a centímetros,

"nm" se refiere a nanómetros, $[\alpha]_D^{20}$ se refiere a rotación específica de la línea D de sodio a 20°C obtenida en una célula de 1 decímetro, "c" se refiere a concentración en g/mL, "THF" se refiere a tetrahidrofurano, "DMF" se refiere a dimetilformamida, "NMP" se refiere a 1-metil-2-pirrolidinona, "salmuera" se refiere a una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio, "M" se refiere a molar, "mM" se refiere a milimolar, "μM" se refiere a micromolar, "nM" se refiere a nanomolar, "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina, "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución, "HRMS" se refiere a espectro de masas de alta resolución, "CIMS" se refiere a espectrometría de masas por ionización química, "ESI" se refiere a espectrometría de masas por ionización con electropulverización, "t_R" se refiere a tiempo de retención, "lb" se refiere a libras, "gal" se refiere a galones, "L.O.D." se refiere a pérdida en el secado, "μCi" se refiere a microcurios, "i.p." se refiere a vía intraperitoneal, "i.v." se refiere a vía intravenosa.

En un aspecto de la presente invención, se describen nuevos compuestos que tienen la estructura general que se muestra en la fórmula I:



I

en la que

ARIL es fenilo o piridinilo, en el que dicho fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, nitró, ciano, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y alcoxycarbonilo C₁₋₆;

Z es -O(CH₂)_n-, -SO₂(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -O(CH₂)_n-CO-,

o -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-CO- en el que Y es NR₃, O o S, y R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆ y bencilo, y n es independientemente un entero entre 1 y 5;

X es NR₃, O o S, en el que R₃ es tal como se definió anteriormente;

R₁ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆; hidroxil-alquilo C₁₋₆, nitró, ciano y alquilamino C₁₋₆; y

R₂ es fenilo sustituido o sin sustituir, piridinilo o tienilo, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆,

perfluoroalquilo C_{1-8} , alquiltio C_{1-8} , hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-8} , acloxi C_{1-4} , nitró, ciano, alquilsulfonilo C_{1-8} , amino, alquilamino C_{1-8} y alcoxicarbonilo C_{1-8} ;

con la salvedad que cuando Z es $-O(CH_2)_n$ o $-SO_2(CH_2)_n$, y ARIL es fenilo, entonces R_2 es distinto de fenilo;

- 5 o su estereoisómero, tautómero o solvato, o su sal farmacéuticamente aceptable.

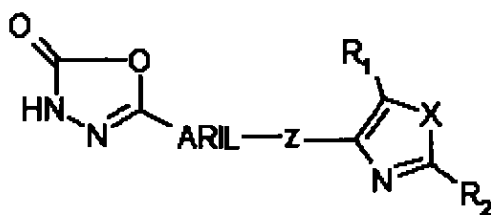
En otro aspecto de esta realización se describe un compuesto en el que ARIL es fenilo y X es O o S.

En otro aspecto de esta realización se describe un compuesto en el que X es O.

- 10 Un compuesto ilustrativo de esta realización es 5-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-fenil)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona.

En otra realización de la presente invención se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 En otra realización de la presente invención se describe un método para tratar una enfermedad en un mamífero, en el que la enfermedad es capaz de ser modulada por la actividad de unión del ligando del PPARdelta, que comprende administrar a dicho mamífero que tiene dicha enfermedad, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.



20

I

en la que

ARIL es fenilo o piridinilo, en el que dicho fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

- 25 halógeno, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-8} , perfluoroalquilo C_{1-8} , alquiltio C_{1-8} , hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-8} , acloxi C_{1-4} , nitró, ciano, alquilsulfonilo C_{1-8} , amino, alquilamino C_{1-8} y alcoxicarbonilo C_{1-8} ;

Z es $-O(CH_2)_n$, $-SO_2(CH_2)_n$, $-(CH_2)_nY-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_nCO-$, $-O(CH_2)_nCO-$

- 30 o $-(CH_2)_nY-(CH_2)_nCO-$ en el que Y es NR_3 , O o S, y R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , alquil C_{1-8} -cicloalquilo C_{3-8} y bencilo, y n es independientemente un entero entre 1 y 5;

X es NR_3 , O o S, en el que R_3 es tal como se definió anteriormente;

R_1 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} , nitro, clano y alquilamino C_{1-6} ; y

- 5 R_2 es fenilo sustituido o sin sustituir, piridinilo o tienilo, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , hidroxi, hidroxi-alquilo C_{1-6} , acloxi C_{1-4} , nitro, clano, alquilsulfonilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} y alcoxycarbonilo C_{1-6} ; o su estereoisómero, tautómero o solvato, o su sal farmacéuticamente aceptable.

- 10 En otro aspecto de esta realización se describe un compuesto en el que ARIL es fenilo.

En otro aspecto de esta realización de este método de la invención se describe un compuesto en el que ARIL es fenilo y R_2 es fenilo.

En otro aspecto de esta realización de este método de la invención se describe un compuesto en el que ARIL es fenilo, Z es $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$ y R_2 es fenilo.

- 15 Incluso en otro aspecto de esta realización de este método de la invención se describe un compuesto en el que ARIL es fenilo, Z es $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$, X es O o S, y R_2 es fenilo.

En otro aspecto de esta realización de este método de la invención se describe un compuesto en el que ARIL es fenilo, Z es $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$, X es O o S, R_1 es alquilo C_1 y R_2 es fenilo.

- 20 En otro aspecto de esta realización de este método de la invención se describe un compuesto en el que X es O.

Incluso en otro aspecto de la presente invención de este método de la invención se describe un compuesto en el que X es S.

- 25 En otro aspecto de esta realización se describe un método en el que dicha enfermedad es una enfermedad de desmielinización seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, encefalomiелitis, neuromiелitis óptica, adrenoleucodistrofia, síndrome de Guillain-Barre y trastornos en los que están dañadas las células gliales que forman la mielina, incluyendo lesiones de la médula espinal, neuropatías y lesiones nerviosas.

- 30 En otro aspecto de esta realización se describe un método en el que la enfermedad de desmielinización es la esclerosis múltiple.

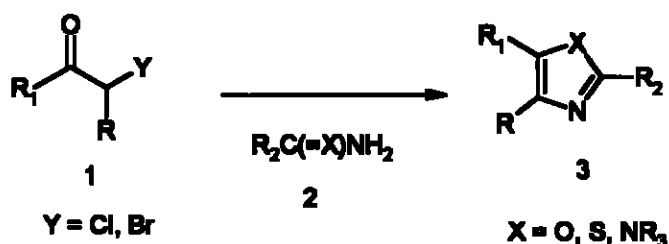
- 35 Incluso en otro aspecto de la presente invención se describe un método en el que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en obesidad,

hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, Síndrome X, diabetes mellitus de tipo II y sus complicaciones seleccionadas del grupo que consiste en neuropatía, nefropatía, retinopatía y cataratas, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, aterosclerosis, hipertensión, cardiopatía coronaria, vasculopatía periférica o insuficiencia cardíaca congestiva.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden sintetizarse de acuerdo con los siguientes procedimientos de Esquemas, en los que los sustituyentes Ar1, X, Z y R son como se identifica para la fórmula (I) anteriormente expuesta, a menos que se indique lo contrario. Si es necesario, en los siguientes esquemas sintéticos, los grupos funcionales reactivos en los compuestos descritos en la presente invención pueden ser protegidos por grupos protectores adecuados. El grupo protector se puede eliminar en una etapa posterior de la síntesis. Los procedimientos para proteger grupos reactivos funcionales y su eliminación subsiguiente se pueden hallar en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 1991.

El Esquema A muestra la síntesis de los intermedios de imidazol, oxazol o tiazol apropiados para los compuestos de fórmula I, en la que X es O, S o NR₃. Los heterociclos se pueden preparar usando métodos conocidos en la bibliografía química (para revisiones, véase Katritzky, A.R.; Rees, C.W. Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 5; Pergamon Press (1984); Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.F.V. Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Vols 3 & 4, Pergamon Press (1996)). Específicamente, dichos oxazoles, imidazoles y tiazoles pueden prepararse por fusión de una halo-cetona 1 apropiada, respectivamente, con una amida, amidina o una tioamida (fórmula general 2), a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 40 °C a 150 °C para producir los heterociclos intermedios 3.

Esquema A



En el Esquema B, se conoce la síntesis general de los compuestos de fórmula I, en la que Z es -O(CH₂)_n-. Por consiguiente, en la Etapa B1, el éster del ácido carboxílico apropiadamente sustituido 4, que se puede sintetizar como se ilustra en el

Esquema A, se reduce al alcohol 5 por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la reducción se puede efectuar por hidruros de aluminio tales como hidruros de aluminio y litio o hidruro de diisobutílaluminio en un disolvente inerte. En la Etapa B2, el grupo funcional alcohol en el compuesto 5 se convierte a un grupo saliente para producir el compuesto 6, en el que Lg es un grupo saliente tal como halógeno, o ésteres de sulfonato, por ejemplo, mesilatos o tosilatos. La conversión al grupo saliente se puede lograr por reacción del alcohol con reactivos tales como N-bromosuccinimida en presencia de trietilfosfina para producir un compuesto en el que el grupo saliente es bromuro, o reacción con cloruro de tionilo para producir un compuesto en el que el grupo saliente es cloruro. Si se desea un éster de sulfonato, la reacción del compuesto 5 con un cloruro de sulfonilo apropiado en presencia de una base adecuada produciría el éster de sulfonato deseado. Por ejemplo, la reacción del compuesto 5 con cloruro de metansulfonilo en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o piridina en un disolvente inerte, produciría el compuesto 6, en el que el grupo saliente es OSO_2CH_3 .

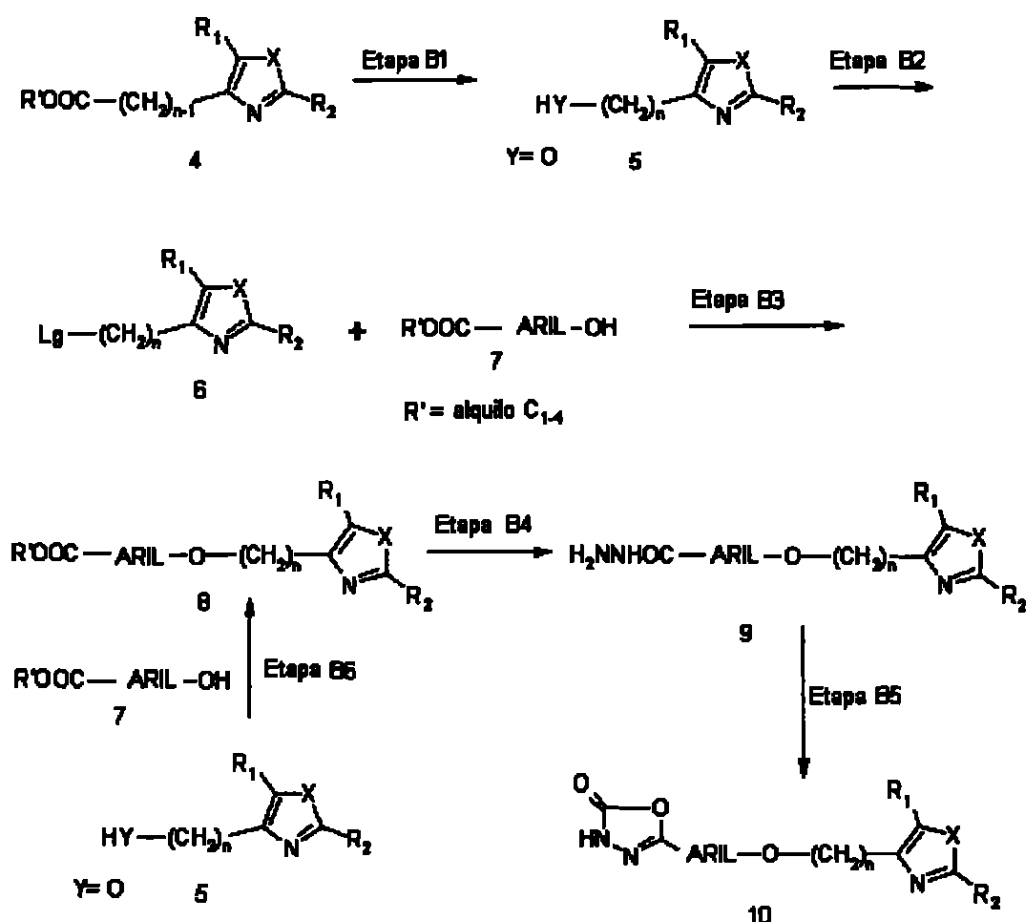
En la Etapa B3, se hace reaccionar un hidroxilari éster apropiadamente sustituido 7 con el heterociclo 6 para desplazar al grupo saliente para producir el éster acoplado 8. La reacción de desplazamiento se efectúa bajo condiciones conocidas en la técnica. Típicamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como hidruro de sodio u otras bases inorgánicas tales como carbonatos alcalinos o hidróxidos alcalinos en un disolvente inerte. La temperatura de la reacción, si bien no es crítica, está comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente inerte.

El Compuesto 8, en la Etapa B4, se trata luego con hidrazina, ya sea pura o en un disolvente orgánico adecuado a temperaturas elevadas para producir la hidrazida ácida 9. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 50°C y la temperatura de reflujo del disolvente orgánico.

La ciclización de la hidrazida ácida 9, en la etapa B5, a las 1,3,4-oxadiazol-2-onas diana 10, se logra por tratamiento del compuesto 9 con un cloroformato en presencia de una base orgánica tal como piridina, seguida de tratamiento con una base fuerte de amina impedida, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en un disolvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo en un tubo sellado a temperatura elevada. Típicamente, la reacción se lleva a cabo entre 100°C y 200°C . Las 1,3,4-oxadiazol-2-onas también pueden sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto 9 con fosgeno. Véase Stempel, A., et al., *J. Org. Chem.* 1955, 20, 412.

En la Etapa B6 se ilustra una síntesis alternativa del éster acoplado 8. Por consiguiente, el alcohol 5 se puede hacer reaccionar con el éster de hidroxilarilo 8 en presencia de una triaril o trialkilfosfina, tal como trifenilfosfina o tri-n-butilfosfina y dietilazodicarboxilato en un disolvente inerte, por ejemplo THF o diclorometano, para producir el éster acoplado 8. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente inerte.

Esquema B



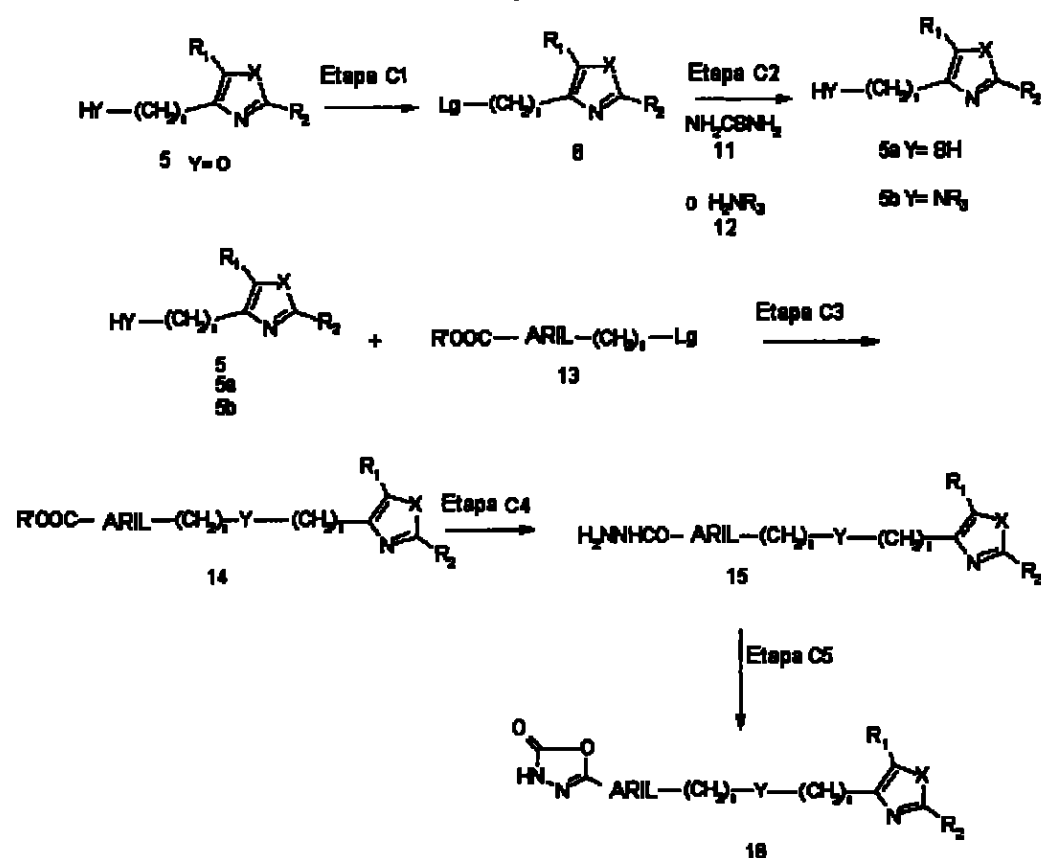
El Esquema C ilustra la síntesis del compuesto de fórmula I, en la que Z es $-(CH_2)_n-Y-(CH_2)_m-$. El esquema es más útil para sintetizar compuestos en los que n representa 1 ó 2 en la cadena de alqueno unida al ARIL. En la Etapa C1, el compuesto 5 ($Y=O$) se convierte al compuesto 6 (en el que Lg es cloro o bromo) tal como se describe en el Esquema B, Etapa B2. El compuesto 6 se hace luego reaccionar con tiourea, compuesto 11, bajo condiciones similares a aquellas halladas en Treau, M. et al. *Heterocycles*, 2001, 55 (9), 1727-1735, para producir el tior 5a.

Cuando el compuesto 6 se hace reaccionar con una amina primaria 12, se produce el aminoalquil heterociclo 5b. Las personas con experiencia en la técnica conocen este desplazamiento de un grupo saliente por una amina. Típicamente, la reacción de desplazamiento se lleva a cabo en un disolvente orgánico polar en presencia de una base orgánica que actúa como un depurador de ácido. Si bien no es crítica, la reacción de desplazamiento se lleva a cabo a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

En la Etapa C3, los compuestos 5, 5a y 5b se pueden hacer reaccionar con el compuesto 13 para producir el ariléster acoplado 14, en el que Y es O, S o NR₃. Por lo tanto, cuando los compuestos 5 (Y= O) y 5a (Y= S) se hacen reaccionar con 13 para desplazar el grupo saliente, la reacción típicamente se llevará a cabo en presencia de una base fuerte, por ejemplo hidruro de sodio, en un disolvente aprótico polar, como DMF o DMSO a temperaturas de aproximadamente 0 °C y 150 °C. Cuando el compuesto 5b (Y= NR₃) se hace reaccionar con 14, se utilizan las condiciones idénticas a aquellas descritas anteriormente en la Etapa C2 para la amina primaria.

La síntesis de las 1,3,4-oxadiazol-2-onas 16 deseadas del compuesto 14 se logra en las dos etapas (C4 y C5) exactamente como se describe en el Esquema B, Etapas B4 y B5.

19
Esquema C

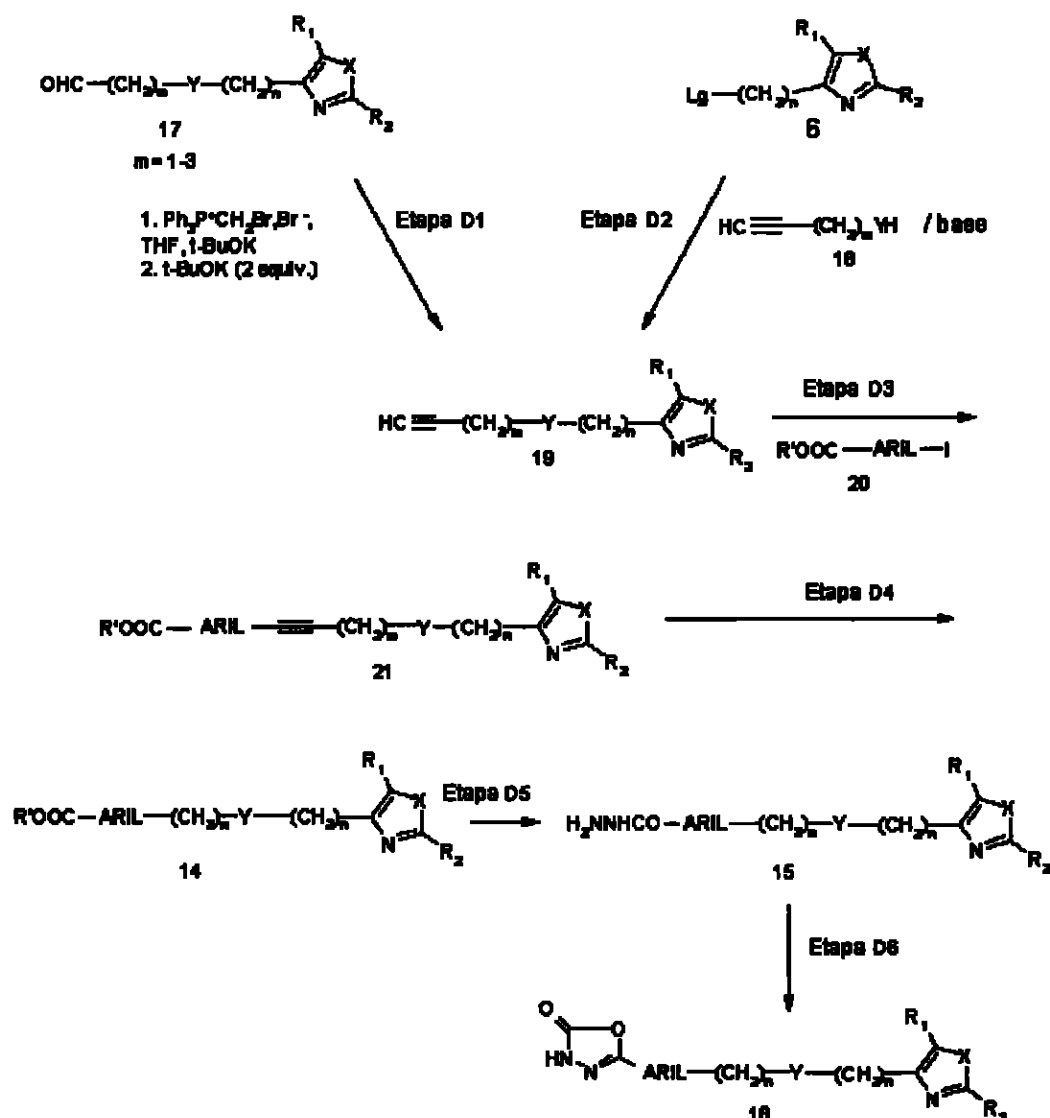


En el Esquema D, se muestra un enfoque alternativo a los compuestos de fórmula I, en la que Z es $-(\text{CH}_2)_n\text{Y}-(\text{CH}_2)_m$. El esquema es más útil para sintetizar compuestos en los que n representa 3 ó 5 en la cadena de alquileo unida al ARIL.

En la Etapa D1, el compuesto aldehído terminal 17, que se puede sintetizar por el método descrito en el Esquema A, se convierte en una secuencia de reacción de dos etapas al acetileno terminal 19. Por lo tanto, la reacción de 17 con bromometilentrifenilfosforano (primera etapa) con t-BuOK de potasio produce una bromo-olefina intermedia (no se muestra), que posteriormente se trata con 2 equivalentes de t-BuOK (segunda etapa) para formar el acetileno 19. La secuencia de reacción para la conversión se describe en Planetti, P., *Tet. Letters*, 1986, 48, 5853-5856. Véase también Corey, E. J., et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 4318-4320. Alternativamente, como se muestra en la Etapa D2, los intermedios del tipo 19 se pueden preparar por desplazamiento de un grupo saliente a partir de un intermedio tal como 6 (véase Esquema C) usando un nucleófilo, tal como 18, en el que se incorpora un acetileno terminal.

- En la Etapa D3, el acoplamiento Sonogashira del intermedio acetilénico 19 con el yoduro de arilo 20 se lleva a cabo en presencia de tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0), yoduro cuproso y una base orgánica adecuada en un disolvente inerte para producir el acetileno terminal acoplado 21. La reducción del acetileno 21 se puede lograr luego en la Etapa D4 por hidrogenación catalítica del compuesto 21 para producir el éster saturado 14. Típicamente, la reducción se puede lograr mediante el uso de catalizadores tales como paladio sobre carbono o clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) en un disolvente orgánico inerte con hidrógeno a presiones entre 30 y 300 p.s.i. La reducción se puede llevar a cabo a una temperatura entre temperatura ambiente y 175°C.
- La síntesis de las 1,3,4-oxadiazol-2-onas 16 deseadas del compuesto 14 se logra en dos etapas (D5 y D6) exactamente como se describió en el Esquema B, Etapas B4 y B5.

21
Esquema D



El Esquema E ilustra una síntesis particular de compuestos de fórmula I en la que Z es $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_3(\text{CH}_2)_m-$. En este enfoque, el enlazador Z se construye por una aminación reductiva de un aldehído con una amina. Por ejemplo, en la Etapa E1, el tratamiento de 5b (en el que $\text{Y} = \text{NR}_3$) con un aldehído, tal como éster metílico del ácido 4-formil-benzoico ($n=1$) compuesto 22, en un disolvente polar, usualmente un alcohol o una mezcla de alcohol y THF, seguido de tratamiento con un agente reductor tal como triacetoxi-borohidruro de sodio, provee el intermedio requerido 14a ($n=1$).

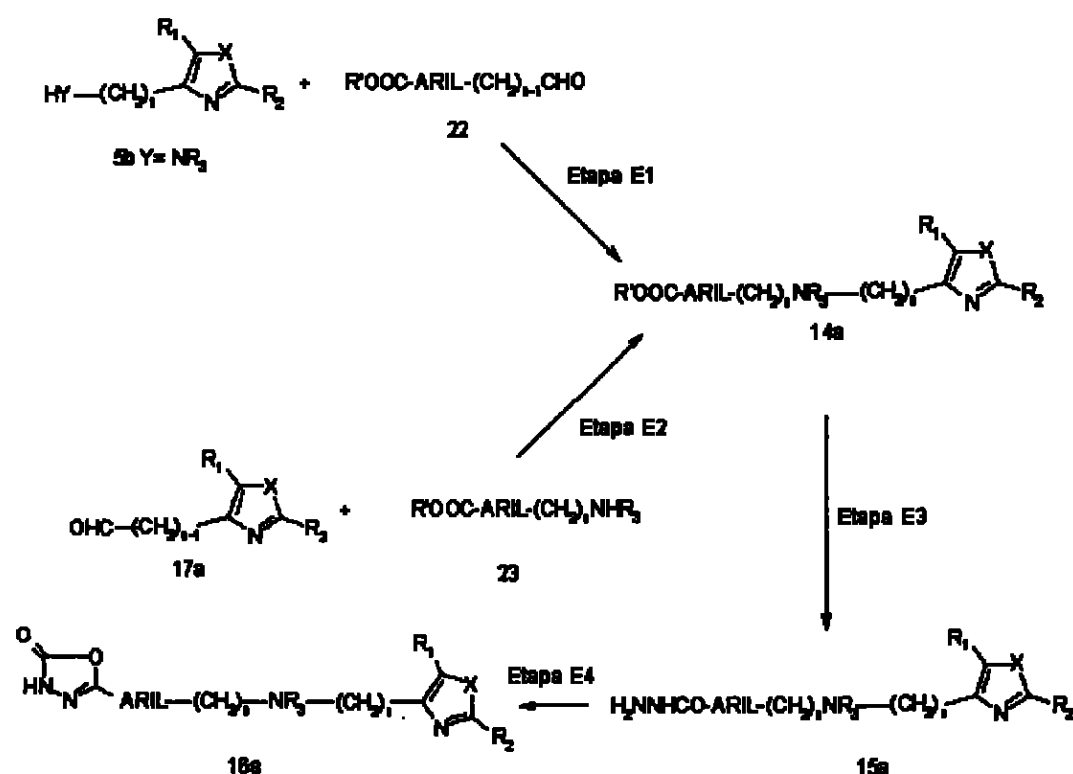
De modo similar, en la Etapa E2, el tratamiento de un aldehído tal como 17a con una amina, tal como éster metílico del ácido 4-aminoalquilbenzoico ($n=1$), compuesto 23, provee 14a, en el que n es 1 y R_3 es H para $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_3$. El compuesto

22

14a en las etapas E3 y E4 se convierte a 1,3,4-oxadiazol-2-onas 18a, tal como se describe en el Esquema B, Etapas B4 y B5.

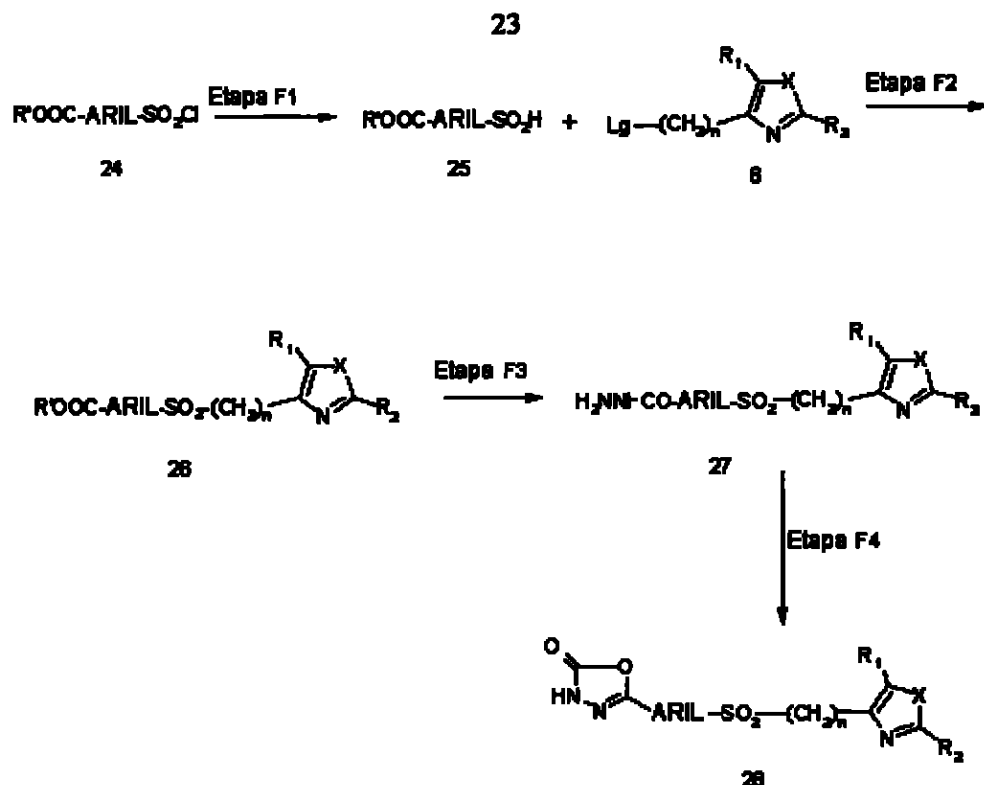
- 5 Más generalmente, las aminas apropiadas ($R'OOC-ARIL-(CH_2)_nNHR_3$) se preparan a partir de los nitrilos o compuestos nitro correspondientes por hidrogenación catalítica o a partir de aminas acetilénicas y un bromuro o yoduro de arilo por acoplamiento Sonogashira seguido de hidrogenación catalítica, tal como se describe en el Esquema D.

Esquema E



- 10 El Esquema F ilustra la síntesis de compuestos de fórmula I, en la que Z es $-SO_2(CH_2)_n-$. En la Etapa F1, el tratamiento de un cloruro de arilsulfonilo 24 con sulfito de sodio acuoso provee el ácido sulfinico 25. La reacción de 25, como en la Etapa F2, con un intermedio tal como 6 en un disolvente polar tal como DMF, acetonitrilo o etanol en presencia de una base tal como DBU, piridina, metóxido de sodio o hidróxido de sodio, provee el intermedio 26. El intermedio 26 se convierte a la 1,3,4-oxadiazol-2-ona 28 correspondiente en las Etapas F3 y F4, tal como se ilustra en el Esquema B, Etapas B4 y B5.

Esquema F



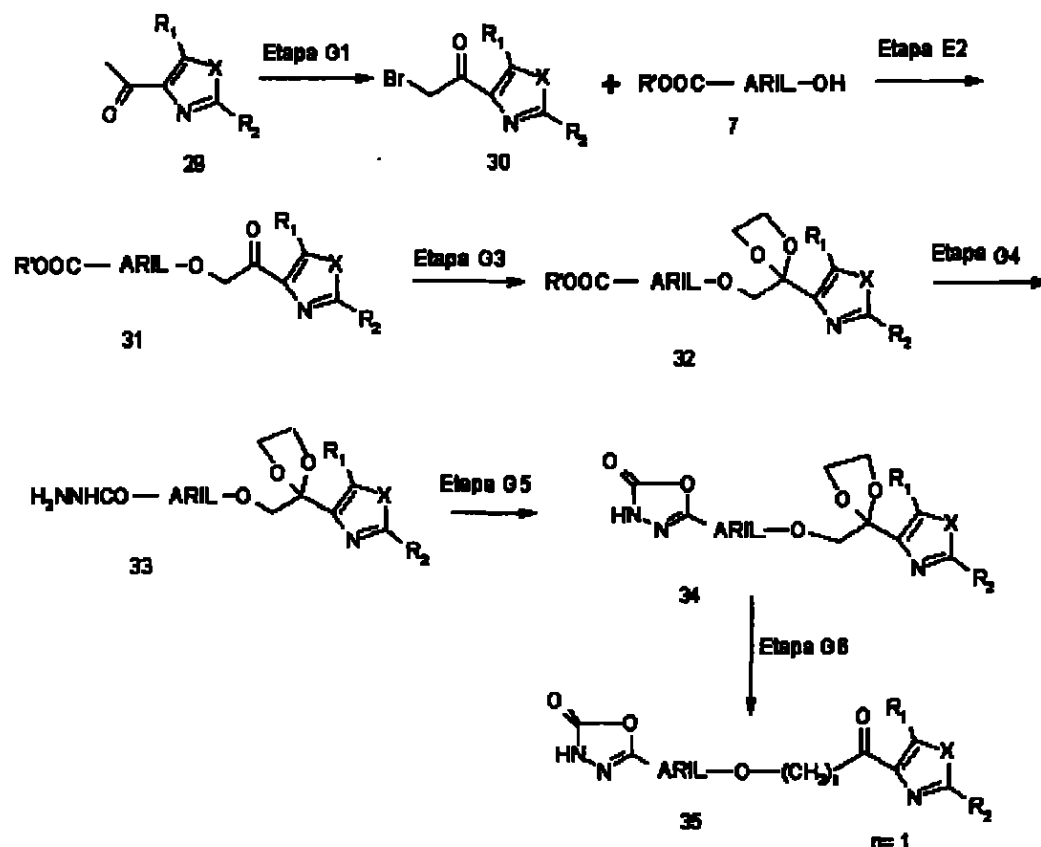
El Esquema G ilustra la síntesis del compuesto de fórmula I, en la que Z es-
 O(CH₂)_nCO-. El esquema ilustra el caso en el que n es 1. El heterociclo de partida 2-
 acilo 29 se puede sintetizar a partir del ácido carboxílico correspondiente (preparado
 por el método ilustrado en el Esquema A), por adición de un reactivo Grignard
 adecuado, a un intermedio carboxamida de N-metoxi N-metilo (Khlestkin, V.K. et al.;
 Current Organic Chemistry, 2003, 7(10), 987-993. and Singh, J. et al., Journal für
 Praktische Chemie, 2000, 342, 340-347). La preparación del intermedio N-metoxi-N-
 metilcarboxamida se lleva a cabo más convenientemente por reacción del ácido con
 hidrocloreuro de N-metoxi-N-metilcarboxamida en presencia de un reactivo de
 acoplamiento peptídico tal como EDC, DCC, DMPU y una base de amina terciaria tal
 como diisopropilietilamina o trietilamina.

Por lo tanto, 29 se broma para producir la bromocetona 30, tal como se
 muestra en la Etapa G1. La bromación se puede lograr por métodos conocidos, por
 ejemplo reacción de 29 con bromuro de piridinio por bromuro en ácido acético o
 reacción de 29 con Br₂ en un disolvente orgánico inerte tal como diclorometano. La
 bromocetona resultante 30 en la Etapa G2 se hace reaccionar con éster arilhidroxil 7
 bajo las condiciones descritas en el Esquema B (Etapa B3) para producir el éster
 acoplado 31. La funcionalidad de la cetona en 31 se protege como un cetal 32, tal
 como se muestra en la Etapa G3 por métodos conocidos en la técnica. El compuesto

32 se convierte luego al 1,3,4-oxadizol-2-ona cetal 34 en las Etapas G4 a G5 por la secuencia estándar descrita en el Esquema B (B4 y B5). Finalmente, en la Etapa G6, la funcionalidad cetal en 34 se escinde, por ejemplo, con ácido mineral en THF-metanol-agua u otros métodos conocidos en la técnica para producir la estructura diana 35.

Sería obvio para el experto en la técnica que el procedimiento del Esquema G anterior podría utilizarse para sintetizar análogos en los que n es 2-5 para el compuesto 35 comenzando por una bromocetona, compuesto 30, con un sustituyente de bromoalcanoilo más grande ($\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$, en el que n es 2 a 5).

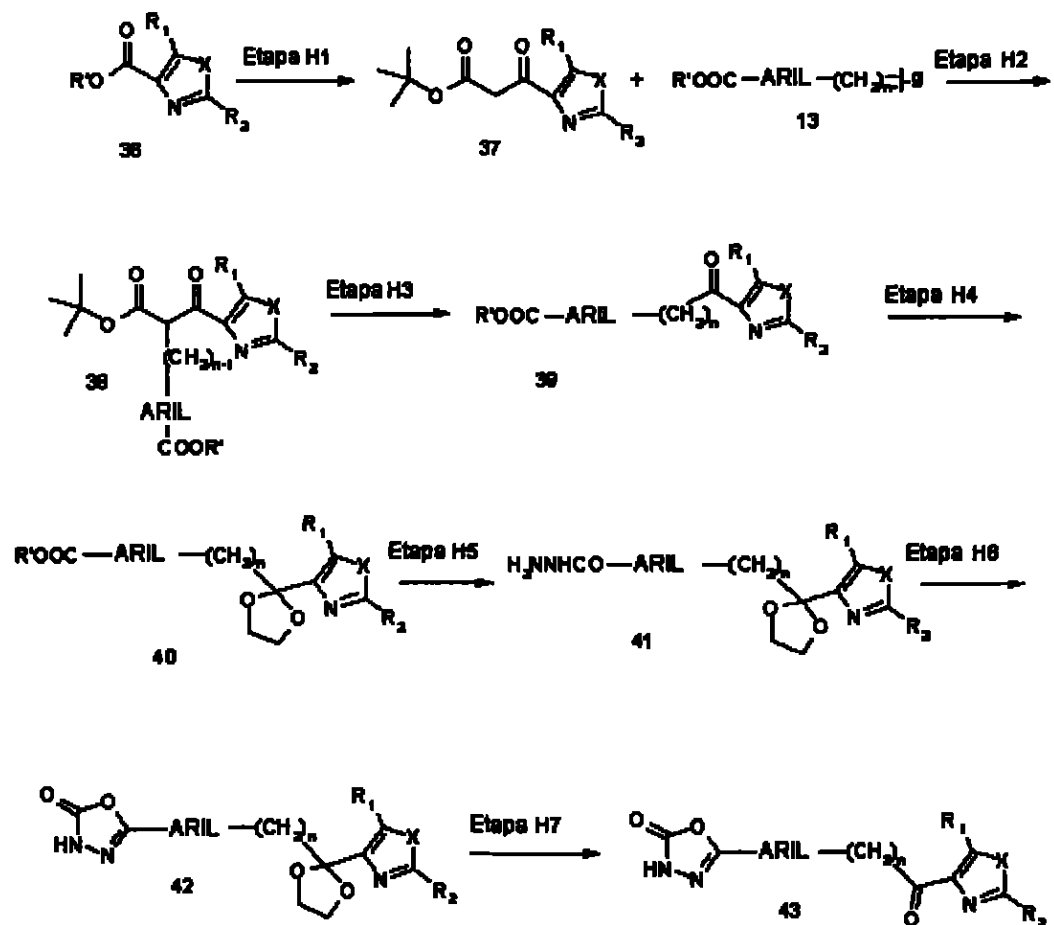
Esquema G



El Esquema H ilustra el procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, en la que Z es $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$. En la Etapa H1, el heterociclo sustituido con metoxycarbonilo adecuado 36 se trata con 2 equivalentes de enolato de litio de t-butilacetato en un disolvente tal como THF o DME a una temperatura en el intervalo de -78°C a temperatura ambiente para proveer el intermedio de cetoacetato 37. En la Etapa H2, el tratamiento de 37 con una base tal como hidruro de sodio en un disolvente inerte a una temperatura entre -10°C y temperatura ambiente, seguido de

alquilación del anión resultante con un electrófilo tal como 13, produce el cetodiesté intermedio avanzado 38. La descarboxilación se muestra en la Etapa H3 y se puede lograr por primer tratamiento de 38 con TFA en un disolvente inerte tal como diclorometano, seguido de termólisis a una temperatura entre 70 °C y 150 °C para proveer el cetoéster intermedio 39. La funcionalidad cetona en 39 se protege como un cetal 40, como se muestra en la Etapa H4 por métodos conocidos en la técnica. El compuesto 40 se convierte luego al 1,3,4-oxadiazol-2-ona cetal 42 en las Etapas H5 a H6 por la secuencia estándar, tal como se describe en el Esquema B (B4 y B5). Finalmente, en la Etapa H7, la funcionalidad cetal en 42 se escinde tal como se describió anteriormente en el Esquema G, Etapa G6, para producir la 1,3,4-oxadiazol-2-ona deseada, compuesto 43.

Esquema H



15

Ejemplos biológicos:

Los siguientes protocolos de ensayo se usan para evaluar las propiedades biológicas de los compuestos de esta invención. Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar adicionalmente la invención. Sin embargo, no deben considerarse limitantes de la invención de ninguna manera.

5 Determinación de los valores de CE50 en el ensayo de PPARdelta-GAL4 celular:

Principio

La potencia de las sustancias, que se unen al PPAR delta humano y lo activan en un modo agonista, se analiza usando una línea celular HEK transflectada estable
 10 (HEK= rñón embrionario humano) que aquí se denomina línea celular de indicador de PPAR. Contiene dos elementos genéticos, un elemento indicador de luciferasa (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) y una proteína de fusión de PPAR delta (GR-GAL4-PPAR delta humano-LBD), que media en la expresión del elemento indicador de luciferasa que depende de un ligando del PPAR delta. La proteína de fusión GR-GAL4-PPAR
 15 delta 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 de luciferasa que es integrado establemente en el genoma de la línea celular. En ausencia de un ligando de PPAR delta sólo hay una expresión débil del gen indicador
 20 de luciferasa, si en el 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. La luciferasa que se forma se puede detectar por quimiluminiscencia mediante un sustrato adecuado.

25 Construcción de la línea celular de indicador de PPAR delta:

La producción de la línea celular de indicador de PPAR delta estable se basa en un clon de células HEK estables que se transfectó establemente con un elemento indicador de luciferasa. Esta etapa ya fue descrita en la sección "construcción de la línea celular de indicador de PPAR alfa". En una segunda etapa, la proteína de fusión
 30 de PPAR delta (GR-GAL4-PPAR delta 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
 35 receptor PPAR delta humano (aminoácidos S139-Y441; 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 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 delta acabada 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).

10 **Procedimiento de ensayo y evaluación:**

La actividad de los agonistas de PPAR delta se determina en un ensayo de 3 días que se describe a continuación:

Día 1

La línea celular de indicador de PPAR delta se cultiva hasta 80% de confluencia en DMEM (# 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con las siguientes adiciones: ca-FCS al 10% (suero de ternero fetal; #SH-30068.03, Hyclone), 0,5 mg/ml zeocina (#R250-01, Invitrogen), 0,5 mg/ml G418 (#10131-027, Invitrogen), disolución al 1% penicilina-estreptomicina (#15140-122, Invitrogen) y L-glutamina 2 mM (#25030-024, Invitrogen). El cultivo se lleva a cabo en botellas de cultivo celular patrón (# 353112, Becton Dickinson) en un incubador de cultivo celular a 37°C en presencia de CO₂ al 5%. Las células 80% confluentes se lavan una vez con 15 ml de PBS (#14190-094, Invitrogen), se tratan con 3 ml de disolución de tripsina (#25300-054, Invitrogen) a 37°C durante 2 min, se absorben en 5 ml del 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 (#3610, Coming Costar) en un volumen de 180 µL. Las placas se incuban en el incubador de cultivo celular a 37°C y con CO₂ al 5% durante 24 h.

Día 2

Los agonistas de PPAR delta que se van a ensayar se disuelven en DMSO con una concentración 10 mM. Esta disolución madre se diluye en DMEM (#41965-039, Invitrogen) que se mezcla con 5% ca-FCS (#SH-30068.03, Hyclone), L-glutamina 2 mM (#25030-024, Invitrogen) y los antibióticos previamente descritos (zeocina, G418, penicilina y estreptomicina).

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.

El medio de la línea de células con el indicador de PPAR delta sembrada el día 1 se elimina completamente por aspiración o no, y a las células se les añaden inmediatamente 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.

Cada placa se cargó con un agonista de PPAR delta 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.

Alternativamente, se añaden directamente 20 μL de una concentración final 10x de la sustancia de ensayo a los 180 μL que contienen las células en las placas. Las sustancias de ensayo se ensayan en 8 concentraciones diferentes, por triplicado, en esta modalidad de placas de ensayo.

Día 3

Las células con el indicador de PPAR delta 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.

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).

Los valores de CE50 del PPAR delta se midieron en el intervalo de 1 nM a >10 μM para los moduladores de PPAR de los ejemplos de esta solicitud. Los compuestos de la invención de fórmula I pueden actuar como agonistas o antagonistas. El ensayo que determina la actividad agonista o antagonista se describe a continuación.

Determinación de la eficacia de los agonistas o antagonistas parciales en el receptor de PPARdelta

Este ensayo determina si los compuestos actúan como agonistas o

antagonistas parciales en el receptor de PPARdelta.

La preparación y el cultivo en las placas de ensayo se describen en los Días 1 y 3 anteriormente definidos.

Día 2

- 5 Se diluyen el agonista o antagonista parcial y un agonista selectivo conocido en DMEM (#41965-039, Invitrogen), que se mezcla con 10% cs-FCS (#SH-30068.03, Hyclone), L-glutamina 2 mM (#25030-024, Invitrogen) y los antibióticos previamente descritos (zeocina, G418, penicilina y estreptomicina) hasta las concentraciones finales deseadas 20X. Se añaden diez microlitros del agonista o antagonista parcial a
10 la placa de ensayo que contiene la célula. Estas placas de ensayo se incuban en un incubador a 37°C y CO₂ al 5% durante 30 minutos. Luego se añaden diez microlitros de los 20X agonistas selectivos conocidos, después de la pre-incubación de agonista o antagonista parcial. Las placas de ensayo se incuban en un incubador a 37°C y CO₂ al 5% durante 24 h. Se determina el efecto de CE₅₀ de los agonistas selectivos conocidos
15 para cada concentración de agonista o antagonista parcial.

Ensayo de unión de PPARdelta-LBD con SPA

Disoluciones madre:

Tris 1 M (pH=8,0 o pH=7,6)(Gene Medicine Stock Room)

KCl 2 M (Polvo en N2140)

20 Tween 20

DTT 100 mM

13,9 uM GW2331 en EtOH CALIENTE

GW 2331 10 mM en DMSO FRÍO

PPAR-alfa (la conc. varía)

25 Ej.: 884 µg/µl

Tampón de lavado:(Conservación a 4°C. El tampón se mantiene en buen estado durante una semana)

Tris 10 mM(pH=7,6 u 8)	10 ml
KCl 50 mM	25 ml
0,05 % Tween 20	0,5 ml
Agua Millipore	984,5

Control PH=7,6

Tampón de unión:(Se prepara un tampón de unión nuevo cada vez)

Tampón de lavado	50 ml
35 DTT 10 mM	5,5ml

Preparación de reactivos de reacción para 1 placa:**Microesferas de SPA recubiertas con glutatión****Cada frasco de microesferas SPA contiene 500 mg de microesferas**

5 **Se reconstituyen 500 mg de microesferas de SPA en 5 ml de tampón de lavado y se mantienen en buen estado durante algunas semanas)**

Se conserva a 4 °C**Se preparan las microesferas de SPA diluidas en el tampón de unión.****Se añade 1 ml de las microesferas de SPA ya reconstituidas a 60 ml del tampón de unión**

10 **Se añaden 20 µl de las microesferas anteriormente diluidas a cada pocillo de una placa de 96 pocillos.**

Se usan 2 ml de las microesferas diluidas para cada placa (no se incluye volumen muerto).

15 **3H GW-2331 más GST-PPAR delta-LBD (para una placa de 96 pocillos sin volumen muerto) 13,9 µM 40nM / pocillo**

3,0 ml/placa (se incluye volumen muerto)**Si la actividad específica de 3H-GW2331 es 1mCi/ml (de Amersham), se diluyen 17 µl de 3H GW-2331 en 3,0 ml de tampón de ensayo = ,08 µM**

20 **Si la concentración de proteínas es 1mg/mL, se añaden 21 µl de proteínas a 3,0 ml de tampón de unión.**

En síntesis: UNA placa de 96 pocillos: 3000 µL tampón de unión + 17 µL de 3H-GW2331+21 µL de GST-PPAR-delta(1mg/ml)**Placas de control****Una placa madre de 96 pocillos (para 2 placas de control)**

25 **En la columna #1:**

Se añaden 5 µl de GW2331(10 mM) frío a los pocillos E-H.**Se añaden 45 µL de DMSO a los pocillos A-H.****En la columna #12 (dilución triple):****Se añaden 10 µL de GW2331 (10 mM) frío al pocillo A.**

30 **Luego se añaden 90 µl de DMSO al pocillo A, se mezcla bien la disolución.**

Se añaden 20 µl de DMSO a los pocillos B-H.**Se pasan 10 µl de disolución del pocillo A al B, se mezcla bien,****luego se pasan 10 µl de disolución de B a C, se mezcla bien,**

35 **luego se pasan 10 µl de disolución de C a D, se mezcla bien.**

Finalmente, se pasan 10 µl de F a H.

Placa de control A (para 8 placas de reacción)

Una placa de control consiste en 1:10 dilución de la placa madre. El tampón de dilución es el tampón de lavado.

5 Placas de muestra

A una placa de la biblioteca de CPC fresca se le añaden 90 µl de DMSO

Se toman 10 µl de dilución DMSO y se añaden a 90 µl de tampón de lavado en una placa de muestra

Placas de reacción:

10 Se añaden 20 µl de microesferas de SPA y 30 µl de 3H-GW2331 con GST-PPAR-delta a cada pocillo de una placa de reacción.

Se añaden 5 µl de los compuestos de cada pocillo de la placa de muestra en las columnas 2 a 11 de una placa de reacción.

15 Se añaden 5 µl de compuestos de la columna 1 y la columna 12 de la placa de control a la columna 1 y la columna 12 de la placa de reacción.

Protocolo del SPA de 96 pocillos:

Se dejan equilibrar las placas de reacción durante 20 minutos a 2 horas.

Se sellan las placas antes de contar en un contador Microbeta (Wallac).

Se calcula el valor de CI_{50} .

20 En el Ensayo de Unión de PPAR delta-LBD con SPA los valores de CI_{50} medidos están en el intervalo de 1 nM a >10 µM para los moduladores de PPAR de los ejemplos de esta solicitud. Los compuestos de la invención de fórmula I pueden actuar como agonistas o antagonistas.

Cultivos de oligodendrocitos de RATAS/RATONES

25 Preparación de células:

1. Se obtienen oligodendrocitos primarios de rata, a través de la neocorteza de ratas o ratones recién nacidos (2-3 días después del nacimiento) y se enriquecen, después de la extirpación de las células microgliales, por separación mecánica de la monocapa astrofílca usando una modificación de la técnica originalmente descrita por McCarthy y de Vellis (1980).

2. Se extirpan las meninges del cerebro de rata neonatal y se disocia el tejido mecánicamente. Se disponen las células en placas con matraces T75 y se alimentan las células con DMEM/F12 + 10% FBS.

3. Se recogen los oligodendrocitos que se desarrollan en la capa del lecho de astrocitos por el método de agitación durante catorce días después de la fecha de prep

- original. Se centrifuga la suspensión y se resuspende el sedimento celular en medio libre de suero (SFM; DMEM combinado con 25 µg/ml transferrina, 30 nM triyodotironina, 20 nM hidrocortisona, 20 nM progesterona, 10 nM biotina, 1x oligoelementos, 30 nM selenio, 1 µg/ml putrescina, 0,1% BSA, 5 U/ml PenStrep, 10 µg/ml Insulina) enriquecido con los siguientes factores de crecimiento: Factor de crecimiento AA derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF).
4. Se colocan las células en placas recubiertas con PDL y se incuban a 37 °C con CO₂ al 6-7%.
5. Los componentes del medio se reemplazan cada 48 h para mantener las células en un estado progenitor.
- Se realiza el pasaje de células progenitoras para aumentar la cantidad de células para los ensayos:
1. Cuando el cultivo es confluyente, se enjuaga el cultivo con PBS, se añade tripsina y se incuba durante ~2-3 min a 37 °C.
2. Se neutraliza y centrifuga la suspensión celular a 900g durante 5 min.
3. Se resuspende el sedimento celular en SFM + PDGF/FGF.
4. Se alimentan las células con factores de crecimiento frescos cada 48 horas para mantener enriquecido a fin de dividir rápidamente las células progenitoras.
5. El pasaje de las células se realiza no más de 4-5 veces antes de los ensayos experimentales.
6. Todos los experimentos que incluyen células progenitoras de oligodendrocitos se llevaron a cabo usando células que se mantuvieron continuamente bajo estas condiciones. Más de 95% de todas las células fueron A2B5 inmunopositivas y expresaron 2' 3'-nucleótido cíclico 3' -fosfodiesterasa II mRNA.
7. Para generar oligodendrocitos maduros, 24 h después de disponerse en placas, las células progenitoras se pasaron a SFM enriquecido con o sin IGF-I y se desarrollaron bajo estas condiciones durante 7 días antes de los ensayos experimentales.
8. Alternativamente, se puede utilizar la línea celular progenitora Central Gila-4 (CG4) enriquecida de rata, que se mantiene en un medio base (DMEM, con glutamina 2 mM, piruvato sódico 1mM, biotina (40 nM), Insulina (1 µM) y N1) enriquecido con 30% medio condicionado a partir de la línea celular de neuroblastoma B-104. Para inducir la diferenciación, las células CG4 se pasan al medio base con 1% de suero de ternero fetal (que se elimina después de 2 días) e Insulina (500 nM). Se utiliza la

inmunorreactividad de A2B5 y MBP para confirmar un enriquecimiento >85% en cultivos inmaduros y maduros, respectivamente.

Tratamiento con el compuesto de cultivo de Rata/Ratón:

1. Se disponen 10.000 – 15.000 células /pocillo en placas de 24 pocillos recubiertas con PDL y se cultivan las células en presencia de mitógeno (10 ng/ml) durante toda la noche.
2. En presencia de mitógeno:
 - a. Al día siguiente se elimina el medio usado y se añaden compuestos en medio nuevo (con mitógeno)
 - 10 b. Las evaluaciones de la dosis y el efecto del compuesto se llevaron a cabo con 6 concentraciones diferentes (10 µM, 1 µM, 100 nM, 10 nM, 1 nM y 0,1 nM);
 - c. Se preparan pocillos por triplicado para cada concentración del compuesto.
3. En ausencia de mitógeno:
 - a. Al día siguiente se elimina el medio usado y se añaden compuestos en medio nuevo (sin mitógeno)
 - 15 b. Las evaluaciones de la dosis y el efecto se llevan a cabo con 6 concentraciones (10 µM, 1 µM, 100 nM, 10 nM, 1 nM y 0,1 nM);
 - c. Se preparan pocillos por triplicado para cada concentración del compuesto.
- 20 4. Se cultivan las células tratadas durante 7 días antes de usarse en los ensayos experimentales.

Cultivos de oligodendrocitos HUMANOS

Preparación de células:

1. Se cultivan neuroesferas humanas de corteza de embrión humano E19.5 – E22) durante 2 semanas en medio progenitor: DMEM/F12 que contiene 100 µg/ml transferencia, triyodotironina 30 nM, hidrocortisona 20 nM, progesterona 20 nM, biotina 10 nM, 1x oligoelementos, selenio 30 nM, putrescina 60 µM, 0,1% BSA, 5 U/ml PenStrep, 25 µg/ml Insulina) enriquecido con PDGF y FGF.
- 25 2. Las neuroesferas se disocian con 20 U/ml papaína a 37 °C durante 30-50 min.
- 30 3. Las células se disponen en placas recubiertas con PDL a una densidad de 50.000-100.000 célula/pocillo en medio progenitor que contiene PDGF/FGF y se incuban a 37 °C con CO₂ al 5-8%.
4. El medio y los factores de crecimiento se vuelven a llenar cada 48 h.

Tratamiento del compuesto de cultivo humano:

1. 24 a 48 h después de disponer en placas, se elimina el medio usado y se añaden compuestos en medio nuevo (con mitógeno)
2. Las evaluaciones de dosis y efecto se llevan a cabo con 3-6 concentraciones diferentes (10 μ M, 1 μ M, 100 nM, 10 nM, 1 nM y 0,1 nM)
- 5 3. Se preparan pocillos por triplicado para cada concentración del compuesto.
5. Se cultivan las células tratadas durante 7 días antes de usarse en los ensayos experimentales.

Inmunotinción específica de oligodendrocitos de RATA/RATON/SERES HUMANOS:

- 10 Después de la exposición del compuesto, se utilizan anticuerpos específicos de oligodendrocitos para evaluar la capacidad de un compuesto para acelerar/promover la diferenciación de oligodendrocitos (por ejemplo, la Inmunoreactividad de O4, O1 o proteína básica de mielina en tiempo entre el compuesto tratado y cultivos no tratados).
- 15 1. Las células se disponen en placas de 4 pocillos tratadas con poli-D-Ilsina a 5×10^3 hasta 20×10^3 células/pocillo y se inoculan tal como se describió anteriormente. Se realiza la tinción secuencial en las poblaciones de oligodendrocitos con grados en aumento de diferenciación celular, según lo determinado por los días *in vitro* sin PDGF y FGF.
- 20 2. Se utiliza tinción *in vivo* durante 30 min a 37 °C para detectar la expresión del marcador de superficie celular específica de la etapa de oligodendrocitos (Incluyendo A2B5, O4 y O1).
3. Posteriormente, las células se fijan con 4% paraformaldehído, 10 min a temperatura ambiente.
- 25 4. Se utilizan procedimientos de tinción fija para detectar la expresión del marcador específica de la etapa de oligodendrocitos (Incluyendo proteína básica de mielina, MBP).
5. Se enjuaga con PBS.
6. Se permeabiliza con 0,1% Triton/0,01% NaAz diluido en 1X PBS durante 10
- 30 min a temperatura ambiente.
7. Se bloquea con 5-10% suero de cabra en tampón de dilución de anticuerpos (0,1% Triton-X 100 y 1% albúmina de suero bovino libre de IgG; también se utiliza para diluir anticuerpos), 15 min, temperatura ambiente.
8. Se añade anticuerpo primario diluido en tampón de dilución de anticuerpos.
- 35 9. Se incuba durante la noche, se agita moderadamente a 4 °C.

10. Al día siguiente se enjuaga con PBS 1X 5 min y luego con 3X 15 min cada uno a temperatura ambiente.
11. Se incuba con anticuerpos secundarios adecuados durante 45 min a temperatura ambiente.
- 5 12. Los núcleos celulares se tñen con 4,6-diamidino-2-fenilindol (DAPI), 15 min a temperatura ambiente.
13. Se enjuaga varias veces con PBS y se evalúa usando microscopía fluorescente.
14. Las siguientes condiciones se comparan en tiempo y en distintas dosis del compuesto: PDGF/FGF solo, SFM solo, SFM-IGF1 solo, PDGF/FGF y compuesto, SFM y compuesto.
- 10

Inmunotinción con bromo desoxiuridina (BrdU) en RATA/RATÓN/SER HUMANO:

Para confirmar que los compuestos no promueven la proliferación celular.

- 15 1. Se marcan células progenitoras de oligodendrocitos con 10 μ M BrdU durante 20 h y luego se fijan bien con etanol al 70% o con paraformaldehído al 4%.
2. Las células se incuban sucesivamente con BrdU anti-ratón biotinilado y Estreptavidina-Peroxidasa, interrumpiendo con tres lavados de PBS.
3. La visualización colorimétrica de la inmunoreactividad de BrdU se desarrolla con DAB y se evalúan las cantidades de células totales usando hematoxilina contra-
- 20 tinción.
4. Las células con BrdU Inmunopositivas son contadas por dos observadores independientes.

Análisis de las imágenes de los cultivos de RATA/RATÓN/SERES HUMANOS:

- 25 Se emplea microscopía fluorescente para cuantificar el grado de diferenciación de oligodendrocitos después de la exposición al compuesto. Este ensayo demuestra que los agonistas selectivos aceleran/promueven la diferenciación de oligodendrocitos.
1. Recuento manual de células: Se seleccionan aleatoriamente cuatro campos para cada condición experimental y se cuentan 500-600 células en cada campo. El porcentaje de células inmunopositivas MBP (o O4) (células con un proceso de madurez con o sin láminas de mielina) frente a células positivas con DAPI (cantidad total de células) se compara entre el control y los grupos tratados con el fármaco.
- 30 2. Recuento automático de células: Se emplea microscopía fluorescente para cuantificar el grado de diferenciación de oligodendrocitos después de la exposición al compuesto. Se seleccionaron aleatoriamente seis campos/pocillo para evaluar la
- 35

cantidad de oligodendrocitos de diferenciación entre la población total (se cuentan ~8 a 15×10^3 células/pocillo). Las imágenes de inmunofluorescencia se obtuvieron usando un sistema de imágenes digitales Zeiss AxioVision, con una cámara de CCD Zeiss AxioCam HRc enfriada conectada al mismo microscopio. Se ajustaron todos los parámetros de imágenes microscópicas para adquirir imágenes para el análisis de intensidad de la inmunofluorescencia celular. Se comparó el porcentaje de células MBP positivas (diferenciadas) frente a las células totales (tinción nuclear DAPI) entre el control y los grupos tratados con el fármaco. La autofluorescencia celular no fue detectable bajo las condiciones de las imágenes.

- 10 3. Ensayo de diferenciación de oligodendrocitos humanos: cantidad total con recuento manual de células inmunopositivas O4/pocillo (bipolar y multipolar).

15 Reacción en cadena por la polimerasa (PCR) cuantitativa en RATA/RATÓN/SER HUMANO: Para evaluar la activación de la vía de PPAR delta inducida por el compuesto y el grado de maduración de los oligodendrocitos (cambios en los niveles de ARNm).

1. Se extrae ARN total de oligodendrocitos cultivados usando el reactivo Trizol.
2. Posteriormente, se trata el ARNm con DNasa libre de RNasa, se repurifica y luego se convierte al molde de ADNc usando una reacción RT (Clontech Advantage RT para Kit de PCR).
- 20 3. La expresión de transcripción de miembros de la vía de PPAR delta se cuantifica usando Sybr Green PCR Master Mix.
4. Se utiliza la mezcla de cebador de 18S ribosómico/sonda (producto 186 bp), suspendida en Taqman 2X PCR Master Mix como control interno.
5. Se lleva a cabo la PCR cuantitativa usando tecnología en tiempo real Taqman™ (Gibson, et al., 1996) con un Sistema Detector de Secuencias modelo 7700 (Applied Biosystems, Foster City, CA).
- 25 6. Los resultados se analizan usando los Sistemas de Detección de Secuencias, versión de software 1.91.

30 Ensayo ELISA en RATAS: Para evaluar la activación de la vía de PPAR delta inducida por el compuesto y el grado de maduración de los oligodendrocitos (cambios en las concentraciones de proteínas)

1. Se lavan las placas con PBS y luego se mantienen en hielo. Se añaden 200 µl de tampón de lisis usado (50mM Tris, pH7.4, MgCl₂ 2mM, EDTA 1mM, β-mercaptoetanol 5mM, Nonidet P-40 1%, cóctel inhibidor de proteasa (Roche): 1 comprimido/50 ml) a cada pocillo.
- 35

2. Se lisan las células usando una pipeta y se centrifugan las placas a 2000 rpm a 4°C durante 5 min. El sobrenadante está listo para usar.
 3. Se introducen con pipeta 50 μ l de controles y muestras patrón a los pocillos.
 4. Se añaden 50 μ l de Tampón de Ensayo MBP a cada pocillo.
 - 5 5. Se incuba el pocillo, agitando a 500-700 rpm en un agitador de microplacas orbital durante 2 h a temperatura ambiente.
 6. Se añaden 100 μ l de Conjugado de Biotina-Anticuerpo MBP a cada pocillo.
 7. Se incuba el pocillo, agitando a 500-700 rpm en un agitador de microplacas orbital durante 1 h a temperatura ambiente.
 - 10 8. Se lava el pocillo 5 veces con Disolución de Lavado. Se seca invirtiendo la placa en material absorbente.
 9. Se diluye el conjugado de estreptavidina-enzima a una concentración de 1:50 con tampón de ensayo Elisa MBP. (se debe diluir inmediatamente antes de usarse para el ensayo).
 - 15 10. Se añaden 100 μ l de disoluciones con conjugado de estreptavidina-enzima a cada pocillo.
 11. Se incuba el pocillo, se agita a 500-700 rpm en el agitador de microplacas orbital durante 30 min a temperatura ambiente.
 12. Se lava 5 veces con la Disolución de Lavado. Se seca invirtiendo la placa en material absorbente.
 - 20 13. Se añaden 100 μ l de disolución TMB Chromogen a cada pocillo.
 14. Se incuba el pocillo, se agita a 500-700 rpm en el agitador de microplacas orbital durante 10 -20 min a temperatura ambiente. Se evita la exposición a la luz solar directa.
 - 25 15. Se añaden 100 μ l de disolución Stopping a cada pocillo.
Se lee la absorbancia de la disolución en los pocillos dentro de los 30 min, usando una lectora de microplacas ajustada a 450 nm
- Prueba in vivo de los modelos conceptuales**
- Lesiones focales: (se utilizan para evaluar si los compuestos protegen la integridad de la mielina o aceleran/aumentan el índice de remielinización).**
- 30 1. A ratas de 7 semanas de vida se les provee acceso ilimitado a agua y alimento, y se las aclimata durante un mínimo de 4 días antes de ser usadas en los experimentos.
 2. Antes de la cirugía se pesa a cada animal. La rata luego se anestesia con cetamina (100 mg/ml) combinada con xilazina (20 mg/ml) en una relación de 1,8: 1. A
 - 35

- las ratas se les inyecta 0,15ml/180 g peso corporal i.p. de la disolución anestésica antes del procedimiento quirúrgico. Se prepara al animal para la cirugía usando condiciones asépticas de acuerdo con las pautas IACUC. Todos los instrumentos quirúrgicos se esterilizan en autoclave. El pelo se recoge con una grapa entre las orejas y esta región se frota con Betadina, se lava con disolución salina estéril y finalmente se frota con un hisopo estéril embebido en alcohol.
3. Para el procedimiento quirúrgico, la rata se dispone en su superficie ventral en un instrumento estereotáxico para animales diseñado para sostener firme la cabeza. La barra de incisión está siempre regulada a $-3,9$ mm, ya que se ha demostrado que así se logra una posición plana del cráneo en ratas SD.
4. Se realiza una incisión en la piel previamente rasurada que cubre el cráneo entre las orejas.
5. Se perfora una pequeña área de hueso (0,7 5mm de diámetro) en las coordenadas AP $-1,8$, ML $-3,1$ de lambda.
6. Se extrae el hueso, y a las ratas se les inyectan 2µl de bromuro de etidio, Isolecítina o SIN-1 en el pedúnculo cerebeloso caudal derecho, DV $-7,1$ mm, durante un período de 2 min mediante jeringa y aguja Hamilton de µl. Alternativamente, las inyecciones se aplican en la médula espinal, el cuerpo calloso o la corteza.
7. Se deja allí la aguja durante los 2 min. subsiguientes.
8. Después de retirar la aguja, se sutura la incisión.
9. Cada rata recibe una inyección i.m. de 0,003 mg de buprenorfina en una de las patas traseras.
10. Se dispone a la rata en un amario de calentamiento hasta que vuelve en sí. En ese momento, se la transfiere nuevamente a su jaula. No se permiten más de 2 ratas por jaula, ya que se quitarán las suturas entre sí.
11. Se realizan procedimientos similares usando ratones.

Modelo de encefalomielitís alérgica experimental (EAE) en la rata:

- La encefalomielitís alérgica experimental (EAE) es una enfermedad autoinmunitaria mediada por las células T del sistema nervioso central que se desarrolla en animales susceptibles después de la sensibilización, sea con homogeneizados de la médula espinal total o solo un componente de ésta (proteína básica de mielina). El modelo de roedor de EAE es una herramienta apropiada para estudiar la inflamación del cerebro y la médula espinal, que se observa en pacientes con EM. En roedores, la inyección de la médula espinal total o algunos componentes de la médula espinal, tales como la proteína básica de mielina, induce una respuesta

autoinmunitaria que se basa en la activación de los linfocitos T. La enfermedad clínica típicamente se torna manifiesta alrededor del día 8-10 después de la inoculación, y se observa como un amplio espectro de anomalías del comportamiento que van desde una alteración leve en la marcha o atonía del rabo hasta parálisis completa y muerte.

- 5 Típicamente se produce una pérdida de peso. En los animales que sobreviven se produce una recuperación espontánea, acompañada de la recuperación variable de la mayor parte de la función motora. Dependiendo de la especie, el alérgeno y la metodología que se utilice, los animales ensayados por el modelo EAE podrán experimentar un solo ataque (EAE aguda) o diversos ataques (EAE crónica con
- 10 recidiva). Se pueden utilizar diversos paradigmas de tratamiento: el fármaco o el tratamiento de elección se puede administrar antes de la inmunización, durante el período asintomático o durante la enfermedad clínica.

Animales:

Ratas Lewis hembra, 160-220g (Charles River)

- 15 Antígeno:

Médula espinal de cobaya entera (Harlan Biosciences).

Adyuvante de Freund completo H37 Ra [1mg/ml Mycobacterium Tuberculosis H37 Ra] (Difco).

Antígeno adicional:

- 20 Mycobacterium Tuberculosis (Difco).

Bordetella Pertussis [exterminado por calor] (Difco).

Preparación de antígenos: (para aproximadamente 720 animales):

1. Se pesan 5 gramos de médula espinal congelada de cobaya.
2. Se añaden 5g de médula espinal a 5 ml de disolución salina al 0,9% (1g/ml)
- 25 un tubo centrífugo de fondo redondo
3. Se homogeneiza en hielo con Tissue-tech hasta que el tejido se rompe por completo (aproximadamente 5 minutos).
4. Se añaden 10 ml de adyuvante de Freund completo H37 Ra enriquecido con 200 mg de Mycobacterium Tuberculosis (20 mg / ml adyuvante de Freund completo
- 30 H37 Ra).
5. Se extrae el homogeneizado / adyuvante del tubo aspirándolo con una jeringa de 10 ml equipada con una aguja emulsionante de 18 gauge.
6. Se emulsiona entre dos jeringas de vidrio de 30 ml hasta que se toma difícil continuar pasando el material a través de la aguja. (Aproximadamente 5 minutos {no
- 35 debe haber separación entre la fase oleosa y la fase acuosa}).

7. Se usa de inmediato o se conserva en hielo hasta que se usa (no más de 30 min) (no congelar).

Protocolo

- 1. A ratas Lewis hembra (Charles River) se les provee acceso ilimitado a alimento y agua, y se aclimatan durante un mínimo de 3 días antes de usarse en los experimentos.
- 2. A las ratas que pesan 160 y 220 gramos se las induce inicialmente con isoflurano al 5% (Aerrane, Fort Dodge), O₂ al 30%, N₂O al 70% durante 2-5 minutos.
- 3. La rata se dispone luego en una manta de calentamiento con agua circulante (Gaymar) (superficie dorsal hacia arriba) y se le coloca un cono nasal para respiración espontánea de gases anestésicos. El isoflurano se reduce al 2%.
- 4. Se aplican dos inyecciones subcutáneas (0,1 ml cada una) bien de antígeno o de disolución salina normal en la superficie ventral de las garras traseras.
- 5. Se les retira el cono nasal, se pesan y se numeran.
- 6. Se permite que las ratas despierten de la anestesia y se disponen en jaulas individuales.
- 7. Los animales son observados diariamente para detectar signos de inducción de EAE (véanse criterios a continuación)

ETAPA 0 NORMAL

- ETAPA 1 Marcha anormal y atonía del rabo
- ETAPA 2 Debilidad leve pero concreta de una o ambas patas traseras
- ETAPA 3 Debilidad intensa de una o ambas patas traseras o ataxia leve
- ETAPA 4 Paraparesia intensa y movimientos mínimos de las patas traseras
- ETAPA 5 Ningún movimiento de las patas traseras y paraplegia
- ETAPA 6 Estado moribundo sin movimiento espontáneo y dificultad respiratoria. También puede haber un grado en aumento de la implicación de la pata delantera e incontinencia urinaria y fecal

ETAPA 7 MUERTE

El tratamiento comienza en el día 10 después de la inmunización. Ya que los síntomas de enfermedad en este modelo típicamente aparecen en los días 10-11 después de la inoculación, se puede considerar que este punto de tiempo representa la fase inicial de un episodio agudo de EM. Se juzga que esta demora en el inicio del tratamiento imita la situación clínica más precisamente que los protocolos tradicionalmente utilizados en los que los fármacos se administran al momento de la

Inoculación o incluso antes (Tettelbaum D. et al., Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 3842-3847 and Brod S. A., et al., Ann Neurol 2000; 47: 127-131).

Esta invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos de compuestos utilizados en la presente memoria, que se proveen con fines ilustrativos y no limitan en modo alguno el alcance de la presente invención.

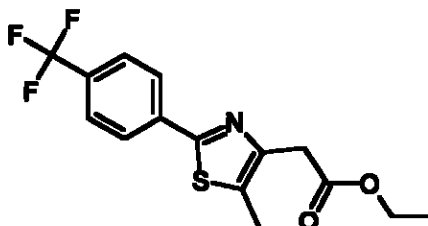
Ejemplos sintéticos

General

Los reactivos y disolventes comerciales se utilizaron tal como fueron recibidos.

Los espectros ^1H RMN se registraron en un espectrómetro Varian MercuryPlus-300 (300 MHz) o Varian Unity Inova (400 MHz), tal como se indica. Los desplazamientos químicos de protones se indican en δ ppm relativas a tetrametilsilano interno (0,0 ppm). Los datos de MS (LC-MS) se obtienen usando un espectrómetro de masas por tiempo de vuelo Micromass LCT con ionización por electropulverización y un tiempo de adquisición de datos de 5 min para m/z 100 a 1000. La LC (LC-MS) se efectúa usando una columna Hypersil C18 (4,6x50mm, 3,5 μ m con fase móvil de 0,1% TFA en H_2O (A) y 0,1% TFA en ACN (B) y un gradiente de 5% a 100% B durante 3 min seguido de 2 min a 100% B. Alternativamente, se puede utilizar LC-MS Platform con fuente de electropulverización con un sistema HP1100 LC que funciona a 2,0 ml/min, 200 μ L/min inyectado a la fuente ESI mediante un sistema con división de flujo con detección HP1100 DAD y detección SEDEX ELS. Se emplea una columna Luna C18(2) (30x4,6mm 3 μ m con un gradiente de 5% a 95% B durante 4,5 min con fase móvil de 0,1% ácido fórmico en H_2O y 0,1% ácido fórmico en ACN (B). La purificación por HPLC se realiza en un sistema Varian ProStar, usando una columna C18 de fase inversa con un gradiente lineal de ACN / H_2O que contiene 0,1% ácido trifluoroacético. Las síntesis de microondas se realizan usando un sistema de reacción de microondas Personal Chemistry Smithcreator que utiliza 2 ó 5 mL de recipientes reactores.

Ejemplo 1

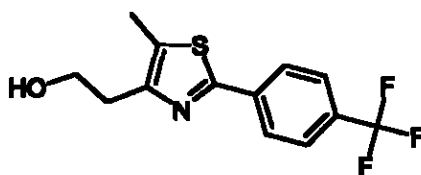


Intermedio: Éster etílico del ácido [5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-acético

A una disolución de 4-trifluorometil-benceno-tioamida (1,845g, 9mmol) en etanol (15 mL, 200 prueba) se le añade etil-4-bromo-3-oxo-pentanoato (2,07g, 9 mmol). Se sella esta disolución y se calienta hasta 170 °C en un horno de microondas Personal Chemistry® y se agita a esta temperatura durante 20 min. Se enfría la disolución resultante hasta temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de desarrollo rápido (se eluye con 30% acetato de etilo / 10% diclorometano en heptano) y se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (1,4g).

MS (ESI) m/z 330 (M+H); 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,87 (bs, 1H), 2,49 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 7,67 (d, J = 8Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8Hz, 2H).

Ejemplo 2

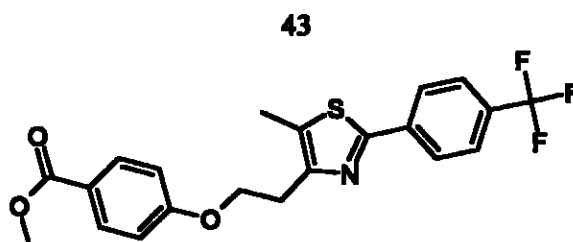


Producto Intermedio: 4-(2-hidroxi-etil)-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)tiazol

Se enfría (0 °C) una disolución de hidruro de aluminio y litio (5,3 mL, 1M en THF) y se añade una disolución de éster etílico del ácido [5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-acético (Ejemplo 1, 1,4g, 4,25 mmol) en THF (15 mL). Tras completar la adición, se elimina el baño de frío y se agita durante 2 h. Se enfría esta disolución hasta 5 °C, y luego se añade agua (0,2 mL), gota a gota, seguida de disolución de NaOH (0,2 mL, 5M en agua) y agua (0,2 mL). Se diluye la mezcla resultante con acetato de etilo y luego se filtra a través de un lecho de celita. Se lavan los sólidos con diclorometano y luego se concentran los filtrados combinados a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de desarrollo rápido (se eluye con 30% acetato de etilo 40% diclorometano en heptano) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0,879 g). Se usa el compuesto del Ejemplo 1 como el material de partida para obtener el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 288 (M+H); 1H RMN ($CDCl_3$) δ 2,44 (s, 3H), 2,91 (t, J = 7Hz, 2H), 3,62 (t, J = 6Hz, 1H), 4,01 (dt, J = 7, 6Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8Hz, 2H).

Ejemplo 3

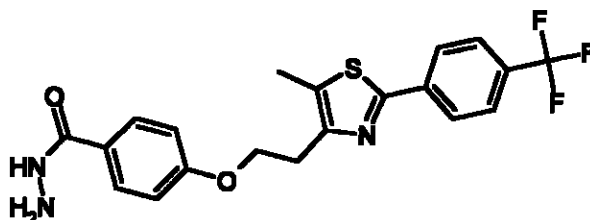


Producto Intermedio: Éster metílico del ácido 4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-iletoxi]-benzoico

A una disolución de 4-(2-hidroxi-etil)-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)tiazol
 5 (Ejemplo 3, 288 mg, 1,0 mmol) en THF (3 mL) se le añade éster metílico del ácido 4-hidroxi-benzoico (167 mg, 1,1 mmol) seguido de trietilfosfina (288 mg, 1,1 mmol). A esta disolución se le añade, gota a gota, azodicarboxilato de dietilo (174 μ L, 1,1 mmol). Al completar la adición, se agita la disolución roja resultante durante 20 min., se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía de desarrollo rápido (se eluye con 15% acetato de etilo / 15% diclorometano en heptano) para producir el
 10 compuesto del título como un sólido blanco. (410 mg).

MS (ESI) m/z 422 (M+H); 1H RMN (DMSO) δ 2,51 (s, 3H), 3,19 (t, J = 7Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,40 (t, J = 7Hz, 2H), 7,05 (d, J = 9Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8Hz, 2H) 8,05 (d, J = 8Hz, 2H).

15 **Ejemplo 4**

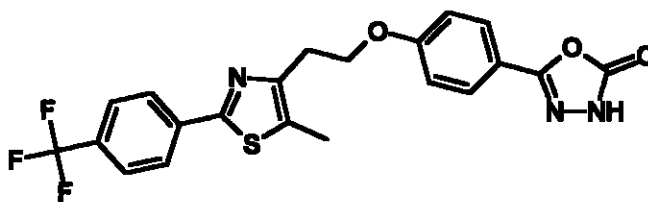


Producto Intermedio: Hidrazida del ácido 4-[2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi]-benzoico

A una suspensión de éster metílico del ácido 4-[5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-iletoxi]-benzoico (Ejemplo 4, 410 mg, 1 mmol) en metanol (3 mL) se le añadió hidrazina anhidra (0,32 mL, 10 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 60°C y se agitó a esta temperatura durante 66 horas. Se enfrió la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se añadieron 3 gotas de agua. Se filtró el precipitado y se lavó con éter para producir el compuesto del título (279 mg).

25 MS (ESI) m/z 422 (M+H); 1H RMN (DMSO) δ 2,51 (s, 3H), 3,17 (t, J = 7Hz, 2H), 4,36 (t, J = 7Hz, 2H), 4,38 (bs, 2H), 6,98 (d, J = 9Hz, 2H), 7,77 (d, J = 9Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8Hz, 2H) 8,06 (d, J = 8Hz, 2H) 9,58 (bs, 1H).

Ejemplo 5

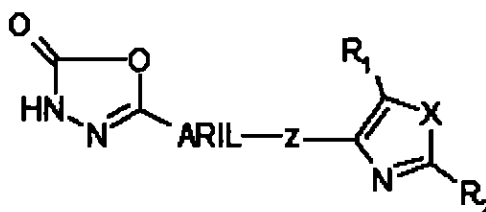


5-(4-(2-(5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il)-etoxi)-fenil)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona

- 5 A una suspensión de: hidrazida del ácido 4-(2-(5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il)-etoxi)-benzoico (Ejemplo 4, 278 mg, 0,65 mmol) en diclorometano (4 mL) se le añadió piridina (104 μ L, 1,3 mmol) seguida de fenilcloroformato (0,88 μ L, 0,71 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta que se había consumido todo el material de partida (por análisis TLC). Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con agua, luego con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en acetonitrilo (5 mL). A esta mezcla se le añadió DBU (106 μ L, 0,71 mmol). Se selló la disolución resultante; se calentó hasta 170 $^{\circ}\text{C}$ en un horno de microondas Personal Chemistry® y se agitó a esta temperatura durante 120 min. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente,
- 10 se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución de HCl 1 M (o disolución saturada de NaH_2PO_4), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. Se trituró el residuo resultante con diclorometano varias veces para producir el compuesto del título como un sólido de color tostado (137 mg). (se recristalizó a partir de acetato de etilo en un tubo sellado a 140 $^{\circ}\text{C}$).
- 15
- 20 MS (ESI) m/z 448 (M+H); ^1H RMN (DMSO) δ 2,51 (s, 3H), 3,19 (t, J = 7Hz, 2H), 4,40 (t, J = 7Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8Hz, 2H) 8,05 (d, J = 8Hz, 2H) 12,41 (bs, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

en la que

ARIL es fenilo o piridinilo, en el que dicho fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₄, nitro, cloro, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y alcoxycarbonilo C₁₋₆;

Z es -O(CH₂)_n-, -SO₂(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -O(CH₂)_n-CO-,

o -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-CO- en el que Y es NR₃, O o S, y R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆ y bencilo, y n es independientemente un entero entre 1 y 5;

X es NR₃, O o S, en el que R₃ es tal como se definió anteriormente;

R₁ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆; hidroxilo-alquilo C₁₋₆, nitro, cloro y alquilamino C₁₋₆; y

R₂ es fenilo sustituido o sin sustituir, piridinilo o tienilo, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₄, nitro, cloro, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y alcoxycarbonilo C₁₋₆;

con la salvedad que cuando Z es -O(CH₂)_n- o -SO₂(CH₂)_n-, y ARIL es fenilo, entonces R₂ es distinto de fenilo;

o su estereoisómero, tautómero o solvato, o su sal farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que ARIL es fenilo; y

X es O o S

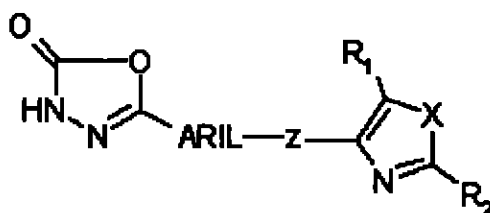
3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que X es O.

4. Un compuesto que es 5-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-fenil)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona.

5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Un método para tratar una enfermedad en un mamífero, en el que la enfermedad es capaz de ser modulada por la actividad de unión del ligando del PPARdelta, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I:

5



I

en la que

ARIL es fenilo o piridinilo, en el que dicho fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₆, aciloxil C₁₋₆, nitró, ciano, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y alcoxicarbonilo C₁₋₆;

Z es -O(CH₂)_n-, -SO₂(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -O(CH₂)_n-CO- o -(CH₂)_n-Y-(CH₂)_n-CO- en el que Y es NR₃, O o S, y R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆ y bencilo, y n es independientemente un entero entre 1 y 5;

X es NR₃, O o S, en el que R₃ es tal como se definió anteriormente;

R₁ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆; hidroxil-alquilo C₁₋₆, nitró, ciano y alquilamino C₁₋₆; y

R₂ es fenilo sustituido o sin sustituir, piridinilo o tienilo, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₆, aciloxil C₁₋₆, nitró, ciano, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆ y alcoxicarbonilo C₁₋₆; o su estereoisómero, tautómero o solvato, o su sal farmacéuticamente aceptable.

7. El método según la reivindicación 6, en el que ARIL es fenilo.

8. El método según la reivindicación 6, en el que ARIL es fenilo; y R₂ es fenilo.

9. El método según la reivindicación 6, en el que ARIL es fenilo;

Z es -O(CH₂)_n-; y

R₂ es fenilo.

10. El método según la reivindicación 6, en el que ARIL es fenilo;

Z es $-O(CH_2)_n$;

X es O o S; y

R₂ es fenilo.

5 11. El método según la reivindicación 6, en el que ARIL es fenilo;

Z es $-O(CH_2)_n$;

X es O o S; y

R₁ es alquilo C₁₋₆; y

R₂ es fenilo.

10 12. El método según la reivindicación 11, en el que X es O.

13. El método según la reivindicación 12, en el que X es S.

14. El método según la reivindicación 6, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de desmielinización seleccionada del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Pollzeus-Merzbacher, 15 encefalomielit, neuromielitis óptica, adrenoleucodistrofia, síndrome de Guillan-Barre y trastornos en los que son dañadas las células gliales que forman la mielina, incluyendo lesiones de la médula espinal, neuropatías y lesiones nerviosas.

15. El método según la reivindicación 14, en el que la enfermedad de desmielinización es la esclerosis múltiple.

20 16. El método según la reivindicación 6, en el que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en obesidad, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, Síndrome X, diabetes mellitus de tipo II y sus complicaciones seleccionadas del grupo que consiste en neuropatía, nefropatía, retinopatía y cataratas, hiperinsulinemia, intolerancia a la 25 glucosa, resistencia a la insulina, aterosclerosis, hipertensión, cardiopatía coronaria, vasculopatía periférica o insuficiencia cardíaca congestiva.

US20040059WO

1/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.169)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	US20040059WO
I	Title of invention	1,3,4-OXADIAZOL-2-ONES AS PPAR DELTA MODULATORS AND THEIR USE THEREOF
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
II-5	Address	300 Somerset Corporate Boulevard Bridgewater, New Jersey 08807-2854 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	(908) 231-3800
II-9	Facsimile No.	(908) 231-2626
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	MCGARRY, Daniel, G.
III-1-5	Address	205 Carol Jean Way Branchburg, New Jersey 08876 United States of America
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	US

US20040059WO

2/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	GOERLITZER, Jochen
III-2-5	Address	Stegstrasse 60 D-60594 Frankfurt am Main Germany
III-2-6	State of nationality	DE
III-2-7	State of residence	DE
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	KEIL, Stefanie
III-3-5	Address	Am Kreishaus 12 65719 Hofheim Germany
III-3-6	State of nationality	DE
III-3-7	State of residence	DE
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	CHANDROSS, Karen
III-4-5	Address	13 Staudt Court Somerset, NJ 08873 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	MERRILL, Jean
III-5-5	Address	101 Alpine Lane Whippany, New Jersey 07981 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

US20040059WO

3/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-8	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only WENDLER, Wolfgang Haintchener Str. 12a 65618 Selters Germany DE DE
III-8-1	This person is	
III-8-2	Applicant for	
III-8-4	Name (LAST, First)	
III-8-5	Address	
III-8-6	State of nationality	
III-8-7	State of residence	
IV-1	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 STRUPCZEWSKI, Joseph sanofi-aventis Route 202-206 P. O. Box 6800 Bridgewater, NJ 08807-0800 United States of America (908) 231-2387 (908) 231-2626 joseph.strupczewski@sanofi-aventis.com 50903
IV-1-1	Name (LAST, First)	
IV-1-2	Address	
IV-1-3	Telephone No.	
IV-1-4	Facsimile No.	
IV-1-5	e-mail	
IV-1-6	Agent's registration No.	
IV-2	Additional agent(s)	
IV-2-1	Name(s)	additional agent(s) with same address as first named agent BARNEY,Charlotte, L.(35060); BENDER,Kelly(52610); BOLCSAK,James, W.(39912); COPPOLA,William, C.(41686); DAHLING,Gerald, V.(29632); DARKES,Paul, R.(33862); DOLAN,Peter, L.(46307); GERMAN,Joel, B.(48676); GUPTA,Balaram(40009); KIRK,Joseph, P., Jr.(36844); KNIGHT,Julie, Anne(48867); KRUPEN,Karen, I.(34647); KURYS,Barbara, E.(34650); LIN,Jiang(51065); MOON,Carolyn, D.(33022); NELLIGAN,Mark, C.(36389); NEWMAN,Irving(22638); OEHLER,Ross, J.(33270); ORT,Ronald, G.(36969); PARKER,Raymond, S., III(34893); ROSSI,Joseph(47038)

US20040059WO

4/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

V	DESIGNATIONS		
V-1	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.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	01 April 2004 (01.04.2004)	
VI-1-2	Number	60/558,420	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VI-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VII	Declarations	Number of declarations	
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	1	
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	

US20040059WO

6/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1-1-1	Name (LAST, First)	MCGARRY, Daniel, G.
VIII-4-1-1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Branchburg, New Jersey
VIII-4-1-1-3	Mailing address:	205 Carol Jean Way Branchburg, NJ 08876
VIII-4-1-1-4	Citizenship:	United States of America
VIII-4-1-1-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the International application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	GB
VIII-4-1-1-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the International application)	

US20040059WO

7/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-4-1-2-1	Name (LAST, First)	GOERLITZER, Jochen
VIII-4-1-2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Frankfurt am Main, Germany
VIII-4-1-2-3	Mailing address:	Stegstrasse 60 D-60594 Frankfurt am Main Germany
VIII-4-1-2-4	Citizenship:	DE
VIII-4-1-2-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-2-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application)	
VIII-4-1-3-1	Name (LAST, First)	KEIL, Stefanie
VIII-4-1-3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Hofheim, Germany
VIII-4-1-3-3	Mailing address:	Am Kreishaus 12 65719 Hofheim Germany
VIII-4-1-3-4	Citizenship:	DE
VIII-4-1-3-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-3-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application)	

US20040059WO

8/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-4-1-4-1	Name (LAST, First)	CHANDROSS, Karen
VIII-4-1-4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Somerset,
VIII-4-1-4-3	Mailing address:	13 Staudt Court Somerset, NJ 08873 United States of America
VIII-4-1-4-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-4-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the International application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-4-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the International application)	
VIII-4-1-5-1	Name (LAST, First)	MERRILL, Jean
VIII-4-1-5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Whippany, New Jersey
VIII-4-1-5-3	Mailing address:	101 Alpine Lane Whippany, NJ 07981 United States of America
VIII-4-1-5-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-5-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the International application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-5-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the International application)	

US20040058WO

9/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-4-1- 8-1	Name (LAST, First)	WENDLER, Wolfgang
VIII-4-1- 8-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Selters, Germany
VIII-4-1- 8-3	Mailing address:	Haintchener Str. 12a 65618 Selters Germany
VIII-4-1- 8-4	Citizenship:	DE
VIII-4-1- 8-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the International application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1- 8-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the International application)	

US20040056WO

10/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	10	✓
IX-2	Description	45	-
IX-3	Claims	4	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	60	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	STRUPCZEWSKI, Joseph	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PATENT COOPERATION TREATY 09/30/05 ✓ 98

COMPUTER ENTERED
9/29/05

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

STRUPCZEWSKI, Joseph
sanofi-aventis
Route 202-206
P. O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
United States of America

Date of mailing (day/month/year)

20 September 2005 (20.09.2005)

Applicant's or agent's file reference

US20040059WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2005/010855

International filing date (day/month/year)

30 March 2005 (30.03.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐

the applicant

☐

the inventor

☒

the agent

☐

the common representative

Name and Address

ROSSI, Joseph
sanofi-aventis
Route 202-206
P. O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
United States of America

State of Nationality

State of Residence

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

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The agent indicated in Box 1 has been revoked. Other agents remain in the record.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒

the receiving Office

☒

the International Searching Authority

☐

the International Preliminary Examining Authority

☐

the designated Offices concerned

☐

the elected Offices concerned

☐

other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Akiko KOYAMA (Fax 338 7010)

Facsimile No. (41-22) 338.70.10

Telephone No. (41-22) 338 8023

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

STRUPCZEWSKI, Joseph
sanofi-aventis
Route 202-206
P. O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year)

30 September 2005 (30.09.2005)

Applicant's or agent's file reference

US20040059WO

COMPUTER ENTERED

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2005/010855

International filing date (day/month/year)

30 March 2005 (30.03.2005)

International publication date (day/month/year)

Priority date (day/month/year)

01 April 2004 (01.04.2004)

Applicant

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. 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.

(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 OfficeDate of receipt
of priority document

01 April 2004 (01.04.2004)

80/558,420

US

12 August 2005 (12.08.2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Emmanuel BERROD (Fax 338 7010)

Facsimile No. (41-22) 338.70.10

Telephone No. +41 22 338 8389

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (January 2004)

CLLWA8UV

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2005/010855

International filing date (day/month/year)
30.03.2005

Priority date (day/month/year)
01.04.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D417/12, C07D413/12, A61K31/4245, A61P3/10, A61P3/08

Applicant
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
☐ 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 Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 68.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA220.

DUE DATE
DUE BY

ATTY

Authorized Officer

Herz, C

Telephone No. +49 89 2399-8275

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399-4485

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2005/010855

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation 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)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

 International application No.
PCT/US2005/010855

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and Industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 6-16

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 6-16 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- the written form ☐ has not been furnished
- ☐ does not comply with the standard
- the computer readable form ☐ has not been furnished
- ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/010855

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(I) with regard to novelty, inventive step or
Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-5
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-5
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-5
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the International application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/010855

1. Claims 6 to 16 are directed to a therapeutical method performed on humans. Under the terms of Rule 67.1 (iv) PCT, the International Preliminary Examination Authority is not required to carry out an examination on such claims.

2. Due to the invariable presence of an 1,3,4-oxadiazol-2-one moiety the compounds claimed are considered to be novel vis-à-vis the state of the art as represented by the documents cited in the International Search Report (ISER).

With regard to the presence of inventive step reference is made to the documents classified "Y" in the ISER wherein similar compounds possessing PPAR δ modulating activity have been disclosed. Substituents therein are the same as or similar to those given in the present application.

Taking into account these facts the man skilled in the art would have to expect the PPAR δ modulating activity without affecting their fundamental capabilities when modifying the basic moiety and/or the substituents of the groups of compounds disclosed in the state of the art. Thus representing only predictable effects the compounds claimed are considered to be obvious.

Consequently, at present, Claims 1 to 5 are lacking inventive step under Article 33 (3) PCT.

Accordingly it is to be demonstrated wherein the inventive step lies in the compounds claimed, e.g. by showing a significant improvement in the property relevant to the solution of the stated problem. If it is chosen to give evidence using comparative tests, these must be carried out in respect of the closest state of the art.

3. The reason for the disclaimer in Claim 1 is unclear; in the case where the disclaimer has been introduced to avoid a novelty objection and according to Rule 5 PCT the corresponding prior art should be included with the specification.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference US20040059WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/010855	International filing date (day/month/year) 30/03/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/04/2004
Applicant AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

1,3,4-OXADIAZOL-2-ONES AS PPAR DELTA MODULATORS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

106

International Application No

PC., JS2005/010855

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/12 C07D413/12 A61K31/4245 A61P3/10 A61P3/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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, 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.
Y	S. S. KULKARNI ET AL.: "Three-Dimensional Quantitative Structure Activity Relationship (3-D-QSAR) of Antihyperglycemic Agents" BIOORG. MED. CHEM., vol. 7, 1999, pages 1475-1485, XP002345584 figure 1	1-16
Y	WO 00/78313 A (MERCK & CO., INC.) 28 December 2000 (2000-12-28) claims 1-30	1-16
A	WO 01/00603 A (GLAXO GROUP LTD.) 4 January 2001 (2001-01-04) claims 1-50	1-16
	----- -/-	



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.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 2005

Date of mailing of the international search report

29/09/2005

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

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC., JS2005/010855

107

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/17994 A (GLAXO GROUP LTD.) 15 March 2001 (2001-03-15) claims 1-20 -----	1-16
A	B. R. HENKE ET AL.: "N-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosine PPAR. γ . Agonists. 1. Discovery of a Novel Series of Potent Antihyperglycemic and Antihyperlipidemic Agents" J. MED. CHEM., vol. 41, no. 25, 11 November 1998 (1998-11-11), pages 5020-5036, XP000864731 table 3 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/JP2005/010855

108

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0078313	A	28-12-2000	AU 770870 B2	04-03-2004
			AU 5746800 A	09-01-2001
			CA 2377246 A1	28-12-2000
			EP 1194147 A1	10-04-2002
			JP 2003502370 T	21-01-2003
WO 0100603	A	04-01-2001	AT 297384 T	15-06-2005
			AU 765347 B2	18-09-2003
			AU 5817100 A	31-01-2001
			BR 0011891 A	05-03-2002
			CA 2377126 A1	04-01-2001
			CN 1358179 A	10-07-2002
			CZ 20014664 A3	13-03-2002
			DE 60020701 D1	14-07-2005
			EP 1189895 A1	27-03-2002
			HU 0201858 A2	28-09-2002
			JP 3490704 B2	26-01-2004
			JP 2003503399 T	28-01-2003
			JP 2003313141 A	06-11-2003
			MX PA01013244 A	02-07-2002
			NO 20016078 A	13-12-2001
			NZ 515676 A	28-05-2004
			PL 353135 A1	20-10-2003
			TR 200103612 T2	21-05-2002
			US 6710063 B1	23-03-2004
			ZA 200109804 A	28-02-2003
WO 0117994	A	15-03-2001	AT 260912 T	15-03-2004
			AU 7115300 A	10-04-2001
			DE 60008763 D1	08-04-2004
			DE 60008763 T2	10-02-2005
			EP 1210345 A1	05-06-2002
			ES 2215719 T3	16-10-2004
			JP 2003508529 T	04-03-2003

RECEIVED

AUG 09 2006

PATENT DEPT.

PCT

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE
INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES
WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME
LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

Scanned ✓
WO 2005/097763
PCT/US2005/010855

109

To:

STRUPCZEWSKI, Joseph
sanofi-aventis
Route 202-206
P. O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

I.N. marg
Bell

Date of mailing (day/month/year)

03 August 2006 (03.08.2006)

Applicant's or agent's file reference

US20040059WO

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/US2005/010855

International filing date (day/month/year)

30 March 2005 (30.03.2005)

Priority date (day/month/year)

01 April 2004 (01.04.2004)

Applicant

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. et al

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does not apply, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.
2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
30 October 2005 (20.10.2005)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, PG, RU, SY, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CF, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SG, SK, SL, SM, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS for entry into the national phase**

For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For regular updates on the applicable time limits (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

COMPUTER ENTERED

I.N.
Jes 8/10/06

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Masashi Honda

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail: pt08@wipo.int

Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (January 2004)



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rol: 06-098503-00000-0000

Fec: 2006-09-29 16:19:35 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTE Y

Ene: 379 FASE NACIONAL II

Act 411 PRESENTACION

Folios: 108

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Descripción de la invención.	()	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que 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:

Fernando B

Fecha:

29- Sep. 6