

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PC T
SOLICITUD DE



Organización y
Digitalización CSA Ltda

**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

21. EXPEDIENTE No.

08-33863

54. TITULO: N-[1,3,4]-TIADIAZOL-2-IL-BENCENSULFONAMIDAS
CÍCLICAS, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU
USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 285/12, A61K
31/433, A61P 3/10

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO: 174, Avenue de France, 75013 París, FRANCIA

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

22. BOGOTA, D.C.,

- 4 ABR. 2008

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-033863- -00000-0000

Fecha: 2008-04-04 11:55:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 117

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

SOLICITANTE (71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS

Dirección: 174, avenue de France
75013 Paris - FRANCIA

Domicilio: 75013 Paris - FRANCIA

Lugar de Constitución: FRANCIA

Teléfono: Fax:
E-mail:

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

3

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección: Carrera 11A No. 94-76, Of. 308

Teléfono: 616 1948 Fax: 616 3976

E-mail: GUSTAVO.HOLLMANN@etb.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 2.930.616 TPA 2698

4

INVENTOR(ES) (72)

VER ANEXO #1

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No: PCT/EP2006/009299

Fecha: 26/09/2006

Publicación Internacional No: WO-2007/039173-A1

Fecha: 12/04/2007

6

Título (54)

N-[1,3,4]-TIADIAZOL-2-IL-BENCENSULFONAMIDAS CICLICAS, PROCESOS PARA SU
PREPARACION Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACEUTICOS

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 285/12, A61K 31/433, A61P 3/10

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

EP

06/10/2005

05021785.0

9

Comprobante de pago No

08-26,695

Fecha

2 de abril de 2008

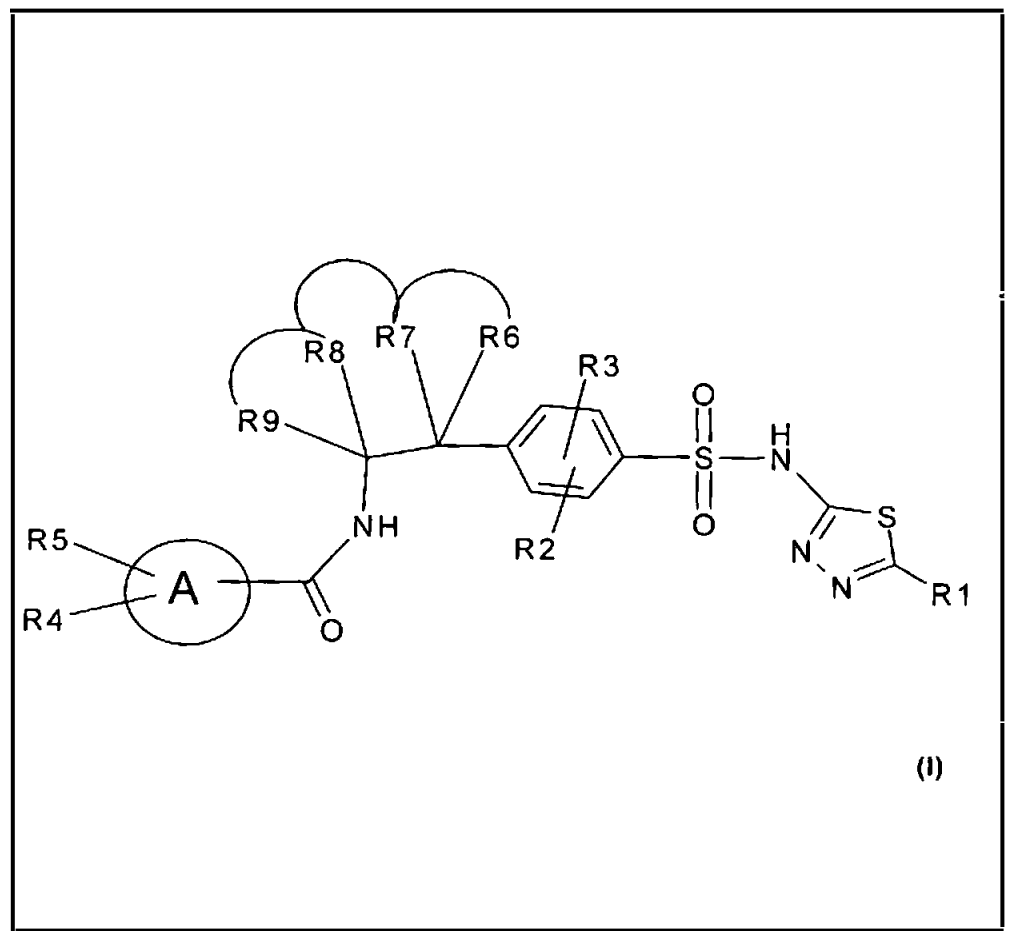
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ 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 Tarjeta de Propietario, Extracto para la publicación y Forma PCT/IB/306

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA: *[Handwritten Signature]*
C.C. No. 2'930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.

5 4 ABR. 2008

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.**

ANEXO # 1

INVENTORES

1. **DR. KARL SCHOENAFINGER**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main, ALEMANIA
2. **DR. STEFANIE KEIL**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main, ALEMANIA
3. **DR. MATTHIAS URMANN**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main, ALEMANIA
4. **DR. HANS MATTER**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main, ALEMANIA
5. **DR. MAIKE GLIEN**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main, ALEMANIA
6. **DR. WOLFGANG WENDLER**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main, ALEMANIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 26.695
FECHA : ABRIL 2 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-033863-00000-0000

Fecha: 2008-04-04 11:55:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 117

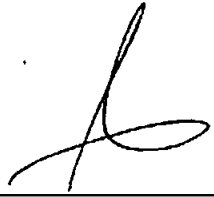
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
6 HOLLMAN RESTREPO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4638607	02/04/2008	1,208,000.00
6 HOLLMAN RESTREPO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4638608	02/04/2008	3,507,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned SANOFI AVENTIS... , acting on behalf of and representing of ... , domiciled in 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, hereby

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

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns 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 ensigns 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 notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Paris on this 14 day of December of 2006.

MERLIER Josiane, Director Patent Administration

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en nombro(amos) a LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, 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 traspasos, 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.

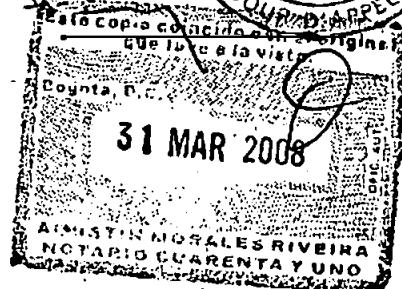
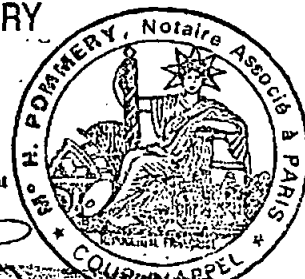
Firmado en París el de de

Je soussigné Me Hervé POMMERY

Notaire à Paris, certifie matériellement la signature de Madame

Josiane MERLIER apposée sur le présent document.

Cette certification ne comporte aucune vérification de l'exactitude des faits et actes mentionnés dans le présent document



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

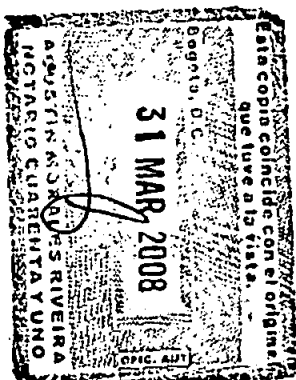
2. a été signé par Nathalie PONCERY
3. agissant en qualité de Natale
4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS
6. le 20/12/06
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS

8. sous n° 174190
9. Sceau : Mme TEPLIER 10. Signature :

Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
Sire sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
vrai.



CERTIFICATION

CERTIFICACIÓN

COMPANIES

SOCIEDADES

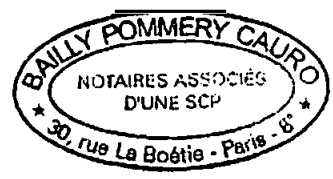
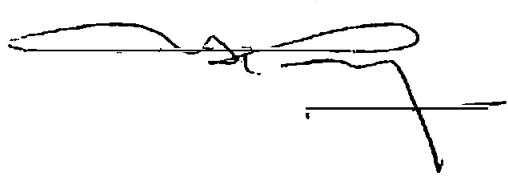
The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading Hervé POMMERY (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of Administrative he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in FRANCE in accordance with the Laws of FRANCE. All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

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

Signed in PARIS on this 19th day of February 2007.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

Hervé POMMERY
NOTAIRE



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Hervé POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/stamp de son étude

Attesté

5. à PARIS

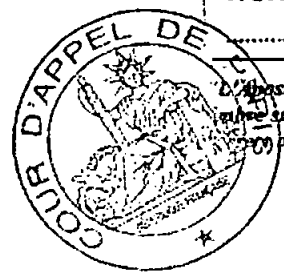
6. le 22/02/2007

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS

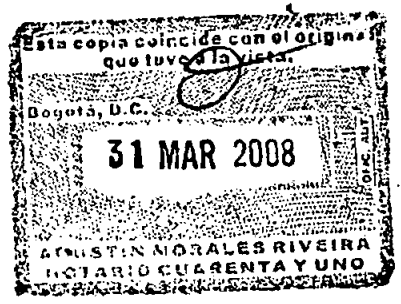
8. sous n° 17350

9. Sceau :

10. Signature :



L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est vrai ou que la République française en assume la responsabilité.



EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Francés
Français - Espagnol

Traducción oficial, parcial, de un documento que me fue presentado en lengua francesa, trabajo realizado en función de mi cargo de traductor oficial de esta ciudad de Santafé de Bogotá.

Contenido del documento:

PODER de SANOFI AVENTIS, 174, Avenue de France, 75013 París, Francia, para Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo.

Firma ilegible, Josiane Merlier.

El suscrito, Hervé Pommery, notario en París, autentico la firma de Josiane Merlier. Esta autenticación no implica aceptación del contenido del documento.

Firma ilegible y sello de la notaría. París, 19 de febrero de 2007.

Apostillas. (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. República Francesa. El presente documento público. 2. Fue firmado por el señor Pommery. 3. Actuando en calidad de notario. 4. Lleva el sello de la notaría.

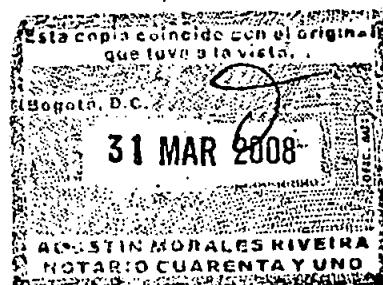
CERTIFICADO:

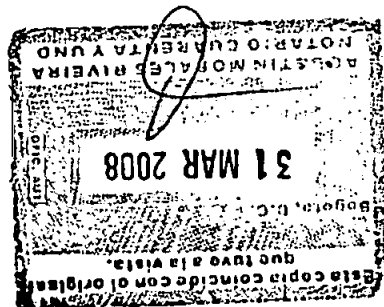
5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números 174190 y 173350. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

La apostille confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o estampilla que está sobre el documento. No significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa apruebe su contenido.

Era todo cuanto contenía el documento. Es una traducción fiel y parcial.

Edgar Hermes Paixão Pardo
Francés - Español
L. 1706 Minjusticia





MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

622036
Edgar Páez
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUN 28 A 11:35

Bam
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number

WO 2007/039173 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 285/12 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)(DE). GLIEN, Maïke [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).
WENDLER, Wolfgang [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/009299

(22) International Filing Date:

26 September 2006 (26.09.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

05021785.0 6 October 2005 (06.10.2005) EP

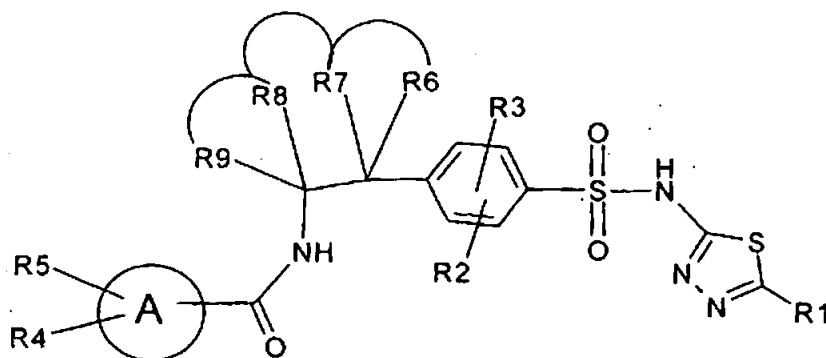
(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
[DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main
(DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SCHOENAFIN-
GER, Karl [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland
GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). KEIL, Stefanie
[DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926
Frankfurt am Main (DE). URMANN, Matthias [DE/DE];
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt
am Main (DE). MATTER, Hans [DE/DE]; c/o Sanofi
Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LV, 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).

Published:

— with international search report

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: CYCLIC N-[1,3,4]-THIADIAZOL-2-YL-BENZENE SULFONAMIDES, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION
AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS(57) Abstract: The invention relates to cyclic N-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl-benzene sulfonamides and to their physiologically accept-
able salts and physiologically functional derivatives showing PPARdelta or PPARdelta and PPARgamma agonist activity. What is
described are compounds of the formula (I) in which the radicals are as defined, and their physiologically acceptable salts and pro-
cesses for their preparations. The compounds are suitable for the treatment and/or prevention of disorders of fatty acid metabolism
and glucose utilization disorders as well as of disorders in which insulin resistance is involved and demyelinating and other neurode-
generative disorders of the central and peripheral nervous system.

Description

Cyclic N-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl-benzene sulfonamides, processes for their preparation and their use as pharmaceuticals

5

The invention relates to cyclic N-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl-benzene sulfonamides and to their physiologically acceptable salts and physiologically functional derivatives showing PPARdelta or PPARdelta and PPARgamma agonist activity.

10 Benzenesulfonamino compounds which bind to PPARs are described in WO 2005/005421. Sulfonamide compounds comprising showing hypoglycemic activity are disclosed in Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal (1987), 21(8), 965-8. From WO 97/40017 compounds having a phenyl group linked to heterocycles are known as modulators of molecules with phosphotyrosine recognition units.

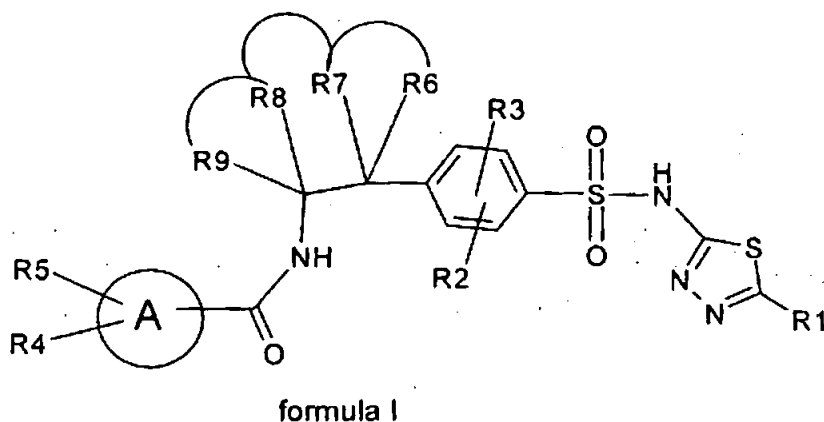
15

The invention is based on the object of providing compounds which permit therapeutically utilizable modulation of lipid and/or carbohydrate metabolism and are thus suitable for the prevention and/or treatment of diseases such as type 2 diabetes and atherosclerosis and the diverse sequelae thereof. Another purpose of the

20 invention is to treat demyelinating and other neurodegenerative disorders of the central and peripheral nervous systems.

A series of compounds which modulate the activity of PPA receptors has been found. The compounds are suitable in particular for activating PPARdelta or PPARdelta and
25 PPARgamma, however it is possible that the relative activation varies depending on the specific compounds.

Compounds of the present invention are described by formula I:



5 wherein

R1 is (C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene (C3-C6) cycloalkyl, (C0-C6) alkylene-O-(C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene-O-(C3-C6) cycloalkyl, (C0-C6) alkylene-(C6-C14) aryl, (C0-C6) alkylene-(C5-C15) heteroaryl, wherein alkyl, alkylene, aryl, heteroaryl and cycloalkyl can be unsubstituted or mono, di- or tri substituted by F, Cl, Br, (C1-C6) alkyl, O-(C1-C6) alkyl, CF₃, OCF₃, CN, CO-(C1-C6) alkyl, COO(C1-C6) alkyl, CON((C0-C6) alkylene-H)((C0-C6) alkylene-H), S(O)_m (C1-C6) alkyl;

15 R2, R3 are independently H, halogen, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, CN, COO(C1-C6) alkyl, CON((C0-C6)alkylene-H)((C0-C6)alkylene-H), S(O)_m(C1-C6) alkyl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by F;

20 A is (C6-C14) aryl or (C3-C12) heteroaryl;

R4, R5 are independently H, (C1-C6) alkyl, CN, CO-(C1-C6) alkyl, COO-(C1-C6) alkyl, CON((C0-C6) alkylene-H)((C0-C6) alkylene-H), S(O)_m(C1-C6) alkyl, N((C0-C6) alkylene-H)((C0-C6) alkylene-H), N((C0-C6) alkylene-H)-CO-(C1-C6) alkyl, N((C0-C6) alkylene-H)-CO-(C1-C6) alkyl, halogen, (C0-C6) alkylene-O-(C0-C6) alkylene-H, (C0-C6) alkylene-O-(C6-C14) aryl, SCF₃, S(O)₂CF₃,

NO₂, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by F;

R₆, R₇, R₈ and R₉ are independently H, (C₁-C₆) alkyl, (C₀-C₆) alkylene-(C₃-C₆) cycloalkyl, (C₀-C₆) alkylene-(C₆-C₁₄) aryl, (C₀-C₆) alkylene-(C₅-C₁₅) heteroaryl, (C₀-C₆) alkylene-(C₃-C₁₅) heterocycloalkyl, (C₀-C₆) alkylene-(C₃-C₁₅) heterocycloalkenyl, wherein alkyl, alkylene and cycloalkyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen, (C₁-C₆) alkyl, (C₀-C₆) alkylene-O-(C₀-C₆)-alkylene-H, CF₃, OCF₃, CN, CO-(C₁-C₆) alkyl, COO-(C₁-C₆) alkyl, CON((C₀-C₆)alkylene-H)((C₀-C₆)alkylene-H), S(O)_m(C₁-C₆) alkyl, and wherein aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl and heteroaryl are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen, CF₃, (C₁-C₆) alkyl and (C₀-C₄) alkylene-O-(C₀-C₄) alkylene-H

and wherein at least one pair of R₆ and R₇, R₈ and R₉, or R₇ and R₈ together with the C-atoms to which they are connected form a (C₃-C₁₃) cycloalkyl, a (C₃-C₉)-heterocycloalkyl or a (C₃-C₉)-heterocycloalkenyl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl and heterocycloalkenyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen, CF₃, (C₁-C₆) alkyl and (C₀-C₄) alkylene-O-(C₀-C₄) alkylene-H;

m is 0,1,2;

in all its stereoisomeric forms, enantiomeric forms and mixtures in any ratio, and its physiologically acceptable salts and tautomeric forms.

Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I, wherein

R₁ is (C₁-C₆) alkyl, (C₀-C₆) alkylene (C₃-C₆) cycloalkyl, (C₀-C₆) alkylene-O-(C₁-C₆) alkyl, (C₀-C₆) alkylene-(C₆-C₁₄) aryl, wherein alkyl, alkylene, aryl and cycloalkyl can be unsubstituted or mono, di- or tri substituted by F, Cl, Br, (C₁-

C6) alkyl, O-(C1-C6) alkyl, CF₃, OCF₃;

R₂, R₃ are independently H, halogen, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by F;

A is (C6-C14) aryl or (C3-C12) heteroaryl;

R₄, R₅ are independently H, (C1-C6) alkyl, CN, CO-(C1-C6) alkyl, COO-(C1-C6) alkyl, CON((C0-C6) alkylene-H((C0-C6) alkylene-H), halogen, (C0-C6) alkylene-O-(C0-C6) alkylene-H, SCF₃, S(O)2CF₃, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by F;

R₆, R₇, R₈ and R₉ are independently H, (C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl, (C0-C6) alkylene-(C6-C14) aryl, wherein alkyl, alkylene and cycloalkyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen, (C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene-O-(C0-C6)-alkylene-H, CF₃, and wherein aryl and cycloalkyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen, CF₃, (C1-C6) alkyl and (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H

and wherein at least one pair of R₆ and R₇, R₈ and R₉, or R₇ and R₈ together with the C-atoms to which they are connected form a (C3-C13) cycloalkyl or a (C3-C9)-heterocycloalkyl, wherein cycloalkyl and heterocycloalkyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen, CF₃, (C1-C6) alkyl and (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H;

in all its stereoisomeric forms, enantiomeric forms and mixtures in any ratio, and its physiologically acceptable salts and tautomeric forms.

Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I, wherein

R1 is (C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene (C3-C6) cycloalkyl, (C0-C6) alkylene-O-(C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene-(C6-C14) aryl, wherein alkyl, alkylene, aryl and cycloalkyl can be unsubstituted or mono, di- or tri substituted by F, Cl, Br, (C1-C6) alkyl, O-(C1-C6) alkyl, CF₃, OCF₃;

R2, R3 are independently H, halogen, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by F;

A is (C6-C14) aryl, (C5-C6) heteroaryl;

R4, R5 are independently H, (C1-C6) alkyl, halogen, (C0-C6) alkylene-O-(C0-C6) alkylene-H, SCF₃, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by F;

R6, R7, R8 and R9 are independently H, (C1-C6) alkyl, unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen,

and wherein at least one pair of R6 and R7, R8 and R9, or R7 and R8 together with the C-atoms to which they are connected form a (C3-C13) cycloalkyl or a (C3-C9)-heterocycloalkyl, wherein cycloalkyl and heterocycloalkyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen and (C1-C6) alkyl;

in all its stereoisomeric forms, enantiomeric forms and mixtures in any ratio, and its physiologically acceptable salts and tautomeric forms.

Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I, wherein

R1 is (C1-C6) alkyl, unsubstituted or mono, di- or tri substituted by F;

R2, R3 are independently H, halogen, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by F;

5 A is (C6-C10) aryl, (C5-C6) heteroaryl;

R4, R5 are independently H, (C1-C6) alkyl, halogen, (C0-C6) alkylene-O-(C0-C6) alkylene-H, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by F;

10

R6, R7, R8 and R9 are independently H, (C1-C6) alkyl, unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen,

and wherein at least one pair of R6 and R7, R8 and R9, or R7 and R8 together with the C-atoms to which they are connected form a (C3-C13) cycloalkyl or a (C3-C9)-heterocycloalkyl, wherein cycloalkyl and heterocycloalkyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen and (C1-C6) alkyl;

15

in all its stereoisomeric forms, enantiomeric forms and mixtures in any ratio, and its physiologically acceptable salts and tautomeric forms.

20

Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I, wherein

25

R1 is (C1-C6) alkyl, unsubstituted or mono, di- or tri substituted by F;

R2, R3 are independently H, halogen, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H;

30

A is phenyl, thiophene;

R4 is O(C1-C4)alkyl and in ortho position;

R5 is CF₃ and in para position;

5 two of R6, R7, R8 and R9 are H and at least one pair of R6 and R7 or R7 and R8
together with the C-atomes to which they are connected form a (C3-
C13) cycloalkyl;

in all its stereoisomeric forms, enantiomeric forms and mixtures in any ratio, and its
physiologically acceptable salts and tautomeric forms.

10

Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I,
wherein

15 R1 is (C1-C6) alkyl, CF₃;

R2, R3 are H;

A is phenyl;

20

R4 is O(C1-C4)alkyl and in ortho position;

R5 is CF₃ and in para position;

25 two of R6, R7, R8 and R9 are H and at least one pair of R6 and R7 or R7 and R8
together with the C-atomes to which they are connected form a (C5-C6)
cycloalkyl;

in all its stereoisomeric forms, enantiomeric forms and mixtures in any ratio, and its
physiologically acceptable salts and tautomeric forms.

30

Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I,
wherein

A is phenyl,
R4 is ethoxy and in ortho position.

5 Another embodiment according to the invention are the compounds:

2-Ethoxy-N-{1-[4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl]
-cyclohexylmethyl}-4-trifluoromethyl-benzamide

10 2-Ethoxy-N-{trans-2-[4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)
-phenyl]-cyclopentyl}-4-trifluoromethyl-benzamide

2-Ethoxy-N-{cis-2-[4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)
-phenyl]-cyclopentyl}-4-trifluoromethyl-benzamide

15 2-Ethoxy-N-{1-[4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl]
-cyclopentylmethyl}-4-trifluoromethyl-benzamide

2-Ethoxy-N-{trans-2-[4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)
20 -phenyl]-cyclopropyl}-4-trifluoromethyl-benzamide

2-Ethoxy-N-{1-[4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl]
-cyclobutylmethyl}-4-trifluoromethyl-benzamide

25 3-Ethoxy-5-trifluoromethyl-thiophene-2-carboxylic acid {1-[4-(5-isopropyl-
[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-cyclobutylmethyl}-amide

2-Ethoxy-4-trifluoromethyl-N-{1-[4-(5-trifluoromethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)-
phenyl]-cyclopentylmethyl}-benzamide.

30

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

As used herein, the term alkyl is to be understood in the broadest sense to mean
5 saturated hydrocarbon residues which can be linear, i. e. straight-chain, or branched. If not otherwise defined alkyl has 1 to 8 carbon atoms. Examples of "-(C1-C8)-alkyl" are alkyl residues containing 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms are methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl or octyl, the n-isomers of all these residues, isopropyl, isobutyl, 1-methylbutyl, isopentyl, neopentyl, 2,2-dimethylbutyl, 2-methylpentyl, 3-
10 methylpentyl, isohexyl, sec-butyl, tert-butyl or tert-pentyl. The term "-(C0-C8)-alkyl" is a hydrocarbon residue containing 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms, in which the term "-C0-alkyl" is a covalent bond. All these statements apply also to the term alkylene.

As used herein, the term alkenyl is to be understood in the broadest sense to mean
15 hydrocarbon residues which has 1 to 4 double bonds and can be linear, i. e. straight-chain, or branched. If not otherwise defined alkenyl has 2 to 8 carbon atoms. Examples of "-(C2-C8)-alkenyl" are alkenyl residues containing 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms are, for example vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl (= allyl), 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 5-hexenyl or 1,3-pentadienyl. All these
20 statements apply also to the term alkenylene.

As used herein, the term alkynyl is to be understood in the broadest sense to mean hydrocarbon residues, which has 1 to 4 triple bonds and can be linear, i. e. straight-chain, or branched. If not otherwise defined alkynyl has 2 to 8 carbon atoms. Examples
25 of "-(C2-C8)-alkynyl" are alkynyl residues containing 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms are, for example ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl (= propargyl) or 2-butyne. All these statements apply also to the term alkylidene.

All these statements also apply if an alkyl group occurs as a substituent on another
30 residue, for example in an alkyloxy residue, an alkyloxycarbonyl residue or an arylalkyl residue.

If not otherwise defined, alkyl, alkylene, alkenyl, alkenylene, alkynyl and alkynylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted independently of one another by suitable groups such as, for example: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, CO-O-(C1-C4) alkyl, CO-O-(C0-C4) alkylene-(C3-

- 5 C13)cycloalkyl, CO-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C15)heterocycle, CO-N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4) alkylene- (C6-C10) aryl, CO-N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4) alkylene-H, CO-N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4) alkylene- (C3-C13)cycloalkyl, CO-N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4) alkylene- (C3-C15) heterocycle, (C0-C4) alkylene-(C3-C6)cycloalkyl, (C0-C4) alkylene-(C6-C10)aryl, (C0-C4) alkylene-(C3-C15)heterocycle,
- 10 (C2-C6)-alkenyl, (C2-C6)-alkynyl, O-(C0-C6)-alkyl, O-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, O-(C0-C4) alkylene-(C3-C12)cycloalkyl, O-(C0-C4) alkylene-(C3-C15)heterocycle, O-CO-O-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, O-CO-O-(C1-C4) alkyl, O-CO-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, O-CO-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C15)heterocycle, S-(C1-C4)alkyl, S-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, S-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, S-
- 15 (C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycle, SO-(C1-C4)alkyl, SO-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, SO-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, SO-(C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycle, SO₂-(C1-C4)alkyl, SO₂-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, SO₂-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, SO₂-(C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycle, SO₂-N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C6-C10)aryl, SO₂-N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-
- 20 C4)alkylene-H, SO₂-N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, SO₂-N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C3-C15)heterocyclewhere the aryl ring or heterocyclic ring is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C1-C6)-alkyl, (C1-C6)-alkyl, N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-C4)-alkylene-H; N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-C4)-alkylene-H, N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-
- 25 H)-(C1-C6)cycloalkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C6-C12)-aryl, N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C3-C15)heterocycle, N((C0-C4) alkylene-H)-CO-(C0-C4)alkylene-(C6-C12)-aryl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-(C0-C4)alkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-(C0-C4)alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-(C0-C4)alkylene-(C3-C15)heterocycle, N((C0-C4) alkylene-H)-CO-O-(C0-
- 30 C4)alkylene-(C6-C12)-aryl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-O-(C0-C4)alkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-O-(C0-C4)alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-O-(C0-C4)alkylene-(C3-C15)heterocycle, N((C0-C4) alkylene-H)-CO-N((C0-C4)-

alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C6-C12)-aryl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-C4)alkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C3-C15)heterocycle, where the aryl ring or heterocyclic ring is
 5 unsubstituted or mono- or disubstituted by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C1-C6)-alkyl, (C1-C6)-alkyl, N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-C4)-alkylene-H, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C1-C6)-alkyl, SF₅, CONH₂.

The term cycloalkyl is to be understood to mean saturated hydrocarbon cycle
 10 containing from 3 to 13 carbon atoms in a mono- or bicyclic, fused, bridged or spirocyclic ring. Examples of (C3-C13)-cycloalkyl cyclic alkyl residues are cycloalkyl residues containing 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 or 13 ring carbon atoms like cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclodecyl, cycloundecyl or cyclododecyl. The term cycloalkyl also includes bicyclic
 15 groups in which any of the above cycloalkyl ring is fused to a benzene ring, for example indane and 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene.

The term cycloalkenyl is to be understood to mean unsaturated hydrocarbon cycle containing from 3 to 8 carbon atoms in a mono- or bicyclic, fused or bridged ring,
 20 wherein the one, two or three double bonds are not located within a cyclic alkyl group in such a manner that an aromatic system results. Examples of unsaturated cycloalkenyl groups are cyclopentenyl or cyclohexenyl, which can be bonded via any carbon atom. The term cycloalkenyl also includes bicyclic groups in which any of the above cycloalkenyl ring is fused to a benzene ring, for example 1,2-
 25 dihydronaphthalene, 1,4-dihydronaphthalene and 1H-indene.

If not otherwise defined cycloalkyl or cycloalkenyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted independently of one another by suitable groups such as, for example: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, CO-O-(C1-C4)
 30 alkyl, CO-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, CO-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C15)heterocycle., CO-N((C0-C4) alkylene-H)-(C1-C6)alkylene-H, CO-N((C0-C4) alkylene-H)-(C1-C6)cycloalkyl, CON((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C6-C12)-

aryl, (C0-C4) alkylene-(C3-C6)cycloalkyl, (C3-C6)alkyl, (C2-C6)-alkenyl, (C2-C6)-
 alkynyl, (C0-C4) alkylene-(C6-C10)aryl, (C0-C4) alkylene-(C3-C15)heterocycle, O-(C0-
 C6)-alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-
 (C3-C13)cycloalkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-(C6-C10)aryl, (C0-C4)
 5 alkylene-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C15)heterocycle, O-CO-O-(C0-C4) alkylene-(C6-
 C10) aryl, O-CO-O-(C1-C4) alkyl, O-CO-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, O-
 CO-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C15)heterocycle, O-CO-N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4)
 alkylene-(C6-C10) aryl, O-CO-N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4) alkylene-H, O-CO-
 N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, O-CO-N((C0-C4)
 10 alkylene-H)-(C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycle, S-(C1-C4)alkyl, S-(C0-C4)
 alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, S-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, S-(C0-C4) alkylene-
 (C3-C15) heterocycle, SO-(C1-C4)alkyl, SO-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, SO-
 (C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, SO-(C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycle, SO2-(C1-
 C4)alkyl, SO2-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, SO2-(C0-C4) alkylene-(C6-C10)
 15 aryl, SO2-(C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycle, SO2-N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-
 C4)alkylene-(C6-C10)aryl, SO2-N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-H, SO2-N((C0-
 C4) alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, SO2-N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-
 C4)alkylene-(C3-C15)heterocycle, where the aryl ring or heterocyclic ring is
 unsubstituted or mono- or disubstituted by F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-
 20 (C1-C6)-alkyl, (C1-C6)-alkyl, N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-C4)-alkylene-H;
 N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-C4)-alkylene-H, N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-
 H-(C1-C6)cycloalkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C6-C12)-aryl, N((C0-
 C4)alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C3-C15)heterocycle, N((C0-C4) alkylene-H)-CO-
 (C0-C4)alkylene-(C6-C12)-aryl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-(C0-C4)alkyl, N((C0-
 25 C4)alkylene-H)-CO-(C0-C4)alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-
 (C0-C4)alkylene-(C3-C15)heterocycle, N((C0-C4) alkylene-H)-CO-O-(C0-
 C4)alkylene-(C6-C12)-aryl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-O-(C0-C4)alkyl, N((C0-
 C4)alkylene-H)-CO-O-(C0-C4)alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-
 CO-O-(C0-C4)alkylene-(C3-C15)heterocycle, N((C0-C4) alkylene-H)-CO-N((C0-C4)-
 30 alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C6-C12)-aryl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-N((C0-C4)-
 alkylene-H)-(C0-C4)alkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-
 C4)alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-N((C0-C4)-alkylene-H)-

(C0-C4)alkylene-(C3-C15)heterocycle, where the aryl or heterocyclic ring is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C1-C6)-alkyl, (C1-C6)-alkyl, N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-C4)-alkylene-H, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C1-C6)-alkyl, SF₅, CONH₂.

5

The term "aryl" is understood to mean aromatic hydrocarbon ring containing from 6 to 14 carbon atoms in a mono- or bicyclic ring. Examples of (C6-C14)-aryl rings are phenyl, naphthyl, for example 1-naphthyl and 2-naphthyl, biphenyl, for example 2-biphenyl, 3-biphenyl and 4-biphenyl, anthryl or fluorenyl. Biphenyl rings, naphthyl ring and, in particular, phenyl ring are further embodiments of aryl ring.

The term heterocycle is understood to mean saturated (heterocycloalkyl), partly unsaturated (heterocycloalkenyl) or unsaturated (heteroaryl) hydrocarbon rings containing from 3 to 15 carbon atoms in a mono- or bicyclic, fused, bridged or spirocyclic ring in which 1 to 5 carbon atoms of the 3 to 15 ring carbon atoms are replaced by heteroatoms such as nitrogen, oxygen or sulfur in which further the heteroatoms can be oxidized, for example N=O, S=O, SO₂. Examples of heterocycles are acridinyl, azaindole (1H-pyrrolopyridinyl), azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxazolyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 3,3-dioxo[1,3,4]oxathiazinyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,4-oxazepinyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, oxetanyl, oxocanyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl,

phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinoliziny, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiomorpholinyl, thiophenolyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl.

The heterocyclic rings are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by suitable groups such as, for example: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, CO-O-(C1-C4) alkyl, CO-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, CO-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C15)heterocycle,, CO-N((C0-C4) alkylene-H)-(C1-C6)alkylene-H, CO-N((C0-C4) alkylene-H)-(C1-C6)cycloalkyl, CON((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C6-C12)-aryl, (C0-C4) alkylene-(C3-C6)cycloalkyl, (C3-C6)alkyl, (C2-C6)-alkenyl, (C2-C6)-alkinyl, (C0-C4) alkylene-(C6-C10)aryl, (C0-C4) alkylene-(C3-C15)heterocycle, O-(C0-C6)-alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-(C6-C10)aryl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C15)heterocycle, O-CO-O-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, O-CO-O-(C1-C4) alkyl, O-CO-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, O-CO-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C15)heterocycle, O-CO-N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4) alkylene- (C6-C10) aryl, O-CO-N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4) alkylene-H, O-CO-N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4) alkylene- (C3-C13)cycloalkyl, O-CO-N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4) alkylene- (C3-C15) heterocycle, S-(C1-C4)alkyl, S-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, S-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, S-(C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycle, SO-(C1-C4)alkyl, SO-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, SO-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, SO-(C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycle, SO₂-(C1-C4)alkyl, SO₂-(C0-C4) alkylene-(C3-

C13)cycloalkyl, SO₂-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, SO₂-(C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycle, SO₂-N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C6-C10)aryl, SO₂-N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-H, SO₂-N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, SO₂-N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C3-C15)heterocycle,
 5 where the aryl ring or heterocyclic ring is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C1-C6)-alkyl, (C1-C6)-alkyl, N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-C4)-alkylene-H,;
 N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-C4)-alkylene-H, N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-H)-(C1-C6)cycloalkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C6-C12)-aryl, N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C3-C15)heterocycle, N((C0-C4) alkylene-H)-CO-(C0-C4)alkylene-(C6-C12)-aryl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-(C0-C4)alkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-(C0-C4)alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-(C0-C4)alkylene-(C3-C15)heterocycle, N((C0-C4) alkylene-H)-CO-O-(C0-C4)alkylene-(C6-C12)-aryl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-O-(C0-C4)alkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-O-(C0-C4)alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-O-(C0-C4)alkylene-(C3-C15)heterocycle, N((C0-C4) alkylene-H)-CO-N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C6-C12)-aryl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-C4)alkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C3-C15)heterocycle, where the aryl or heterocyclic ring is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C1-C6)-alkyl, (C1-C6)-alkyl, N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-C4)-alkylene-H, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C1-C6)-alkyl, SF₅, CONH₂.

25 The term "oxo-residue" or "=O" refers to residues such as carbonyl (-CO-), nitroso (-N=O), sulfinyl (-SO- or sulfonyl (-SO₂-).

Halogen is fluorine, chlorine, bromine or iodine.

30 Optically active carbon atoms present in the compounds of the formula I can independently of each other have R configuration or S configuration. The compounds of the formula I can be present in the form of pure enantiomers or pure diastereomers

or in the form of mixtures of enantiomers and/or diastereomers, for example in the form of racemates. The present invention relates to pure enantiomers and mixtures of enantiomers as well as to pure diastereomers and mixtures of diastereomers. The invention comprises mixtures of two or of more than two stereoisomers of the formula I and it comprises all ratios of the stereoisomers in the mixtures. In case the compounds of the formula I can be present as E isomers or Z isomers (or cis isomers or trans isomers) the invention relates both to pure E isomers and pure Z isomers and to E/Z mixtures in all ratios. The invention also comprises all tautomeric forms of the compounds of the formula I.

10

Diastereomers, including E/Z isomers, can be separated into the individual isomers, for example, by chromatography. Racemates can be separated into the two enantiomers by customary methods, for example by chromatography on chiral phases or by resolution, for example by crystallization of diastereomeric salts obtained with optically active acids or bases. Stereochemically uniform compounds of the formula I can also be obtained by employing stereochemically uniform starting materials or by using stereoselective reactions.

15

20

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

25

Pharmaceutically acceptable salts are, because their solubility in water is greater than that of the initial or basic compounds, particularly suitable for medical applications. These salts must have a pharmaceutically acceptable anion or cation. Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the invention are salts of inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic, phosphoric, metaphosphoric, nitric and sulfuric acid, and of organic acids such as, for example, acetic acid, benzenesulfonic, benzoic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glycolic, isethionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, methanesulfonic, succinic,

30

p-toluenesulfonic and tartaric acid. Suitable pharmaceutically acceptable basic salts are ammonium salts, alkali metal salts (such as sodium and potassium salts), alkaline earth metal salts (such as magnesium and calcium salts), and salts of trometamol (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol), diethanolamine, lysine or
5 ethylenediamine.

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

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

Physiologically functional derivatives also include prodrugs of the compounds of the invention, as described, for example, in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42,
20 57-61. Such prodrugs can be metabolized in vivo to a compound of the invention. These prodrugs may themselves be active or not.

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

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

Use

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

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

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

30

Among the three PPAR-isoforms the physiological functions of PPARdelta have long remained an enigma. The first proposed pharmacological role for PPARdelta has been

the regulation of cholesterol homeostasis. It was shown that the somewhat selective PPARdelta ligand L-165041 raises plasma cholesterol in a diabetic animal model (Berger J. et al., J. Biol. Chem., 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D. et al., FEBS Lett., 2000, 473(3), 333-336). In obese, insulin resistant rhesus monkeys, the potent
5 and selective PPARdelta ligand GW501516 raises HDL-cholesterol, decreases plasma LDL-cholesterol, triglycerides and insulin levels (Oliver, W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2001, 98, 5306-5311). The dual PPARdelta/PPARalpha agonist YM-16638 significantly lowers plasma lipids in rhesus and cynomolgus monkeys (Goto, S. et al., Br. J. Pharm., 1996, 118, 174-178) and acts in a similar manner in two weeks clinical
10 trials in healthy volunteers (Shimokawa, T. et al., Drug Dev. Res., 1996, 38, 86-92). More recent publications underline that PPARdelta is an important target for the treatment of dyslipidemia, insulin resistance, type 2 diabetes, atherosclerosis and syndrom X (Wang, Y-X. et al., Cell, 2003, 113, 159-170; Luquet, S. et al., FASEB J., 2003, 17, 209-226 ; Tanaka, T. et al., PNAS, 2003, 100, 15924-15929 ; Holst, D. et al.,
15 BioChem. Biophys. Acta, 2003, 1633, 43-50; Dressel, U. et al., Mol. Endocrin., 2003, 17, 2477-2493 ; Lee, C.H. et al., Science, 2003, 302, 453-457).

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

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

PPARdelta appears to be significantly expressed in the CNS; however much of its function there still remains undiscovered. Of singular interest however, is the
30 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. The use of peroxisome proliferator activated receptor delta agonists for the treatment of MS and other demyelinating diseases can be shown as described in WO2005/097098.

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

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

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

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

1. - Disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders.
 - Disorders in which insulin resistance is involved

2. Diabetes mellitus, especially type 2 diabetes, including the prevention of the sequelae associated therewith.

Particular aspects in this connection are

- hyperglycemia,
- improvement in insulin resistance,
- improvement in glucose tolerance,
- protection of the pancreatic β cells
- prevention of macro- and microvascular disorders

3. Dyslipidemias and their sequelae such as, for example, atherosclerosis, coronary heart disease, cerebrovascular disorders etc, especially those (but not restricted thereto) which are characterized by one or more of the following factors:

- high plasma triglyceride concentrations, high postprandial plasma triglyceride concentrations,
- low HDL cholesterol concentrations
- low ApoA lipoprotein concentrations
- high LDL cholesterol concentrations
- small dense LDL cholesterol particles

- high ApoB lipoprotein concentrations

4. Various other conditions which may be associated with the metabolic syndrome, such as:

- 5 - 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

10

5. Disorders or conditions in which inflammatory reactions are involved:

- atherosclerosis such as, for example (but not restricted thereto), coronary sclerosis including angina pectoris or myocardial infarction, stroke
- vascular restenosis or reocclusion
- 15 - chronic inflammatory bowel diseases such as, for example, Crohn's disease and ulcerative colitis
- asthma
- lupus erythematosus (LE) or inflammatory rheumatic disorders such as, for example, rheumatoid arthritis
- 20 - other inflammatory states

6. Disorders of cell cycle or cell differentiation processes:

- adipose cell tumors
- lipomatous carcinomas such as, for example, liposarcomas
- 25 - 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
- 30 - angiogenesis

7. Demyelinating and other neurodegenerative disorders of the central and peripheral nervous systems including:

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

20

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

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

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

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

9. Other disorders

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

Formulations

The amount of a compound of formula I necessary to achieve the desired biological effect depends on a number of factors, for example the specific compound chosen, the intended use, the mode of administration and the clinical condition of the patient. The daily dose is generally in the range from 0.001 mg to 100 mg (typically from 0.01 mg to

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

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

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

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

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

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

5

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

10

from 0.1 to 15% by weight of the composition, for example from 0.5 to 2%.

Transdermal administration is also possible. Pharmaceutical compositions suitable for transdermal uses can be in the form of single plasters which are suitable for long-term close contact with the patient's epidermis. Such plasters suitably contain the active

15

ingredient in an aqueous solution which is buffered where appropriate, dissolved and/or dispersed in an adhesive or dispersed in a polymer. A suitable active ingredient concentration is about 1% to 35%, preferably about 3% to 15%. A particular possibility is for the active ingredient to be released by electrotransport or iontophoresis as described, for example, in *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

20

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

25

Combinations with other medicaments

The compounds of the invention can be administered alone or in combination with one or more further pharmacologically active substances. In particular, the compounds of the invention can be administered in combination with active ingredients having a

30

similar pharmacological action. For example, they can be administered in combination with active ingredients which have favorable effects on metabolic disturbances or

disorders frequently associated therewith. Examples of such medicaments are

1. medicaments which lower blood glucose, antidiabetics,
2. active ingredients for the treatment of dyslipidemias,
- 5 3. antiatherosclerotic medicaments,
4. antiobesity agents,
5. antiinflammatory active ingredients
6. active ingredients for the treatment of malignant tumors
7. antithrombotic active ingredients
- 10 8. active ingredients for the treatment of high blood pressure
9. active ingredients for the treatment of heart failure and
10. active ingredients for the treatment and/or prevention of complications caused by diabetes or associated with diabetes.
11. active ingredients for the treatment of neurodegenerative diseases
- 15 12. active ingredients for the treatment of disorders of the central nervous system
13. active ingredients for the treatment of drug, nicotine and alcohol addiction
14. analgesics

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

25 Particularly suitable further active ingredients for the combination preparations are:
All antidiabetics mentioned in the Rote Liste 2006, Chapter 12; all slimming agents/appetite suppressants mentioned in the Rote Liste 2006, Chapter 1; all lipid-lowering agents mentioned in the Rote Liste 2006, Chapter 58. They can be combined with the compound of the formula I according to the invention in particular for a synergistic enhancement of activity. The active compound combination can be administered either by separate administration of the active compounds to the patient or in the form of combination preparations in which a plurality of active compounds are

present in a pharmaceutical preparation. Most of the active compounds listed below are disclosed in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Antidiabetics include insulin and insulin derivatives, such as, for example, Lantus[®] (see
5 www.lantus.com) or HMR 1964 or those described in WO2005005477 (Novo Nordisk),
fast-acting insulins (see US 6,221,633), inhalable insulins, such as, for example,
Exubera[®] or oral insulins, such as, for example, IN-105 (Nobex) or Oral-lyn[™]
(Generex Biotechnology), GLP-1 derivatives, such as, for example, Exenatide,
Liraglutide or those disclosed in WO 98/08871 or WO2005027978 by Novo Nordisk
10 A/S, in WO 01/04156 by Zealand or in WO 00/34331 by Beaufour-Ipsen, pramlintide
acetate (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), and also orally effective hypoglycemic
active ingredients.

The active compounds preferably include
sulfonylureas,
15 biguanidines,
meglitinides,
oxadiazolidinediones,
thiazolidinediones,
glucosidase inhibitors,
20 inhibitors of glycogen phosphorylase,
glucagon antagonists,
glucokinase activators,
inhibitors of fructose-1,6-bisphosphatase,
modulators of the glucose transporter 4 (GLUT4),
25 inhibitors of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT),
GLP-1 agonists,
potassium channel openers, such as, for example, those disclosed in WO 97/26265
and WO 99/03861 by Novo Nordisk A/S,
inhibitors of dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV),
30 insulin sensitizers,

inhibitors of liver enzymes involved in the stimulation of gluconeogenesis and/or glycogenolysis,

modulators of glucose uptake, glucose transport and glucose backresorption,

inhibitors of 11 β -HSD1,

5 inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B),

modulators of the sodium/glucose cotransporter 1 or 2 (SGLT1, SGLT2),

compounds which alter lipid metabolism, such as antihyperlipidemic active ingredients and antilipidemic active ingredients,

compounds which reduce food intake or food absorption,

10 compounds which increase thermogenesis,

PPAR and RXR modulators and

active ingredients which act on the ATP-dependent potassium channel of the beta cells.

15 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a HMGCoA reductase inhibitor, such as simvastatin, fluvastatin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin or L-659699.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in
20 combination with a cholesterol resorption inhibitor, such as, for example, ezetimibe, tiqueside, pamaqueside, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbyl phosphate; Forbes Medi-Tech, WO2005042692), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497) or with compounds as described in WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), WO2005062824 (Merck & Co.) or WO2005061451 and WO2005061452 (AstraZeneca
25 AB).

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a PPAR gamma agonist, such as, for example, rosiglitazone, pioglitazone, JTT-501, GI 262570, R-483 or CS-011 (rivoglitazone).

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a PPAR alpha agonist, such as, for example, GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101 or DRF-10945.

- 5 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a mixed PPAR alpha/gamma agonist, such as, for example, muraglitazar, tesaglitazar, naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030 or as described in WO00/64888, WO00/64876, WO03/020269, WO2004075891, WO2004076402, WO2004075815, WO2004076447, WO2004076428,
10 WO2004076401, WO2004076426, WO2004076427, WO2006018118, WO2006018115, and WO2006018116 or in J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

- In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in
15 combination with a PPAR delta agonist, such as, for example, GW-501516 or as described in WO2005097762, WO2005097786, WO2005097763, and WO2006029699.

- In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in
20 combination with metaglidasen or with MBX-2044 or other partial PPAR gamma agonists/antagonists.

- In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in
25 combination with a fibrate, such as, for example, fenofibrate, clofibrate or bezafibrate.

- In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in
combination with an MTP inhibitor, such as, for example, implitapide, BMS-201038, R-
103757 or those described in WO2005085226.

- 30 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a CETP inhibitor, such as, for example, torcetrapib or JTT-705.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a bile acid resorption inhibitor (see, for example, US 6,245,744, US 6,221,897 or WO00/61568), such as, for example, HMR 1741 or those described in DE 10 2005 033099.1 and DE 10 2005 033100.9.

5

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a polymeric bile acid adsorber, such as, for example, cholestyramine or colestesvelam.

10 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an LDL receptor inducer (see US 6,342,512), such as, for example, HMR1171, HMR1586 or those described in WO2005097738.

15 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with Omacor® (omega-3 fatty acids; highly concentrated ethyl esters of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid).

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an ACAT inhibitor, such as, for example, avasimibe.

20 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an antioxidant, such as, for example, OPC-14117, probucol, tocopherol, ascorbic acid, β -carotene or selenium.

25 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a vitamin, such as, for example, vitamin B6 or vitamin B12.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a lipoprotein lipase modulator, such as, for example, ibrolipim (NO-1886).

30

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an ATP-citrate lyase inhibitor, such as, for example, SB-204990.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a squalene synthetase inhibitor, such as, for example, BMS-188494 or as described in WO2005077907.

- 5 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a lipoprotein(a) antagonist, such as, for example, gemcabene (CI-1027).

- 10 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an HM74A receptor agonists, such as, for example, nicotinic acid.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a lipase inhibitor, such as, for example, orlistat or cetilistat (ATL-962).

- 15 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with insulin.

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

- 20 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a biguanide, such as, for example, metformin.

In another embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a meglitinide, such as, for example, repaglinide or nateglinide.

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

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

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

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with more than one of the compounds mentioned above, for example in combination with a sulfonylurea and metformin, a sulfonylurea and acarbose,
10 repaglinide and metformin, insulin and a sulfonylurea, insulin and metformin, insulin and troglitazone, insulin and lovastatin, etc.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an inhibitor of glycogen phosphorylase, such as, for example, PSN-
15 357 or FR-258900 or those described in WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31 or WO2005067932.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with glucagon receptor antagonists, such as, for example, A-770077,
20 NNC-25-2504 or such as in WO2004100875 or WO2005065680.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with activators of glucokinase, such as, for example, RO-4389620, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 or those described, for
25 example, by Prosidion in WO2004072031, WO2004072066, WO 05103021 or WO 06016178, by Roche in WO 00058293, WO 00183465, WO 00183478, WO 00185706, WO 00185707, WO 01044216, GB 02385328, WO 02008209, WO 02014312, WO 0246173, WO 0248106, DE 10259786, WO 03095438, US 04067939 or WO 04052869, by Novo Nordisk in EP 1532980, WO 03055482, WO 04002481, WO
30 05049019, WO 05066145 or WO 05123132, by Merck/Banyu in WO 03080585, WO03097824, WO 04081001, WO 05063738 or WO 05090332, by Eli Lilly in WO

04063194, or by Astra Zeneca in WO 01020327, WO 03000262, WO 03000267, WO 03015774, WO 04045614, WO 04046139, WO 05044801, WO 05054200, WO 05054233, WO 05056530, WO 05080359, WO 05080360 or WO 05121110.

- 5 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an inhibitor of gluconeogenesis, such as, for example, FR-225654.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase), such as, for
10 example, CS-917.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of the glucose transporter 4 (GLUT4), such as, for example, KST-48 (D.-O. Lee et al.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004)).
15

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT), as described, for example, in WO2004101528.

- 20 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV), such as, for example, vildagliptin (LAF-237), sitagliptin (MK-0431), saxagliptin ((BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X or as described in WO2003074500, WO2003106456, WO200450658, WO2005058901,
25 WO2005012312, WO2005/012308, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2 or DE 10 2005 012873.4.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in
30 combination with inhibitors of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 (11 β -HSD1), such as, for example, BVT-2733 or those described, for example, in WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009,

WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784,
WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294,
WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251,
WO2004056744, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380,
5 WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877 or WO2005097759.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), as described, for example, in WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295,
10 PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/ or DE 10 2004 060542.4.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of the sodium/glucose cotransporter 1 or 2 (SGLT1,
15 SGLT2), such as, for example, KGA-2727, T-1095 and SGL-0010 or as described, for example, in WO2004007517, WO200452903, WO200452902, WO2005121161 , WO2005085237, JP2004359630 or by A. L. Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540.

20 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of hormone-sensitive lipase (HSL), such as those described, for example, in WO01/17981, WO01/66531, WO2004035550, WO2005073199 or WO03/051842.

25 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of acetyl-CoA carboxylase (ACC) such as those described, for example, in WO199946262, WO200372197, WO2003072197 or WO2005044814.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in
30 combination with an inhibitor of phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), such as those described, for example, in WO2004074288.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an inhibitor of glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 beta), such as those described, for example, in US2005222220, WO2004046117, WO2005085230, WO2005111018, WO2003078403, WO2004022544,

5 WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 or WO2004046117.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an inhibitor of protein kinase C beta (PKC beta), such as, for
10 example, ruboxistaurin.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an endothelin-A receptor antagonist, such as, for example, avosentan (SPP-301).

15

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of "I-kappaB kinase" (IKK inhibitors), such as those described, for example, in WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553 or WO2005097129.

20

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of the glucocorticoid receptor as described, for example, in WO2005090336.

25 In a further embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with CART modulators (see "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558); NPY antagonists such as, for example, {4-[(4-aminoquinazolin-2-ylamino)methyl]-
30 cyclohexylmethyl}naphthalene-1-sulfonamide hydrochloride (CGP 71683A); peptide YY 3-36 (PYY3-36) or analogous compounds, such as, for example, CJC-1682 (PYY3-36 conjugated with human serum albumin via Cys34), CJC-1643 (derivative of

PYY3-36 which conjugates in vivo to serum albumin) or those described in WO2005080424;

cannabinoid receptor 1 antagonists, such as, for example, rimonabant, SR147778 or those described, for example, in EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949,

5 WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120,

10 WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870,

15 WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509 or WO2005077897;

MC4 agonists (for example [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]-1-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene-2-carboxamide; (WO 01/91752)) or LB53280, LB53279, LB53278 or

20 THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 or those described in WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077 or WO2006024390;

orexin receptor antagonists (for example 1-(2-methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-ylurea hydrochloride (SB-334867-A) or those described, for

30 example, in WO200196302, WO200185693, WO2004085403 or WO2005075458);

histamine H3 receptor agonists (for example 3-cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-one oxalic acid salt (WO 00/63208) or those described in WO200064884, WO2005082893);

CRF antagonists (for example [2-methyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl)-9H-1,3,9-

5 triazafluoren-4-yl]dipropylamine (WO 00/66585));

CRF BP antagonists (for example urocortin);

urocortin agonists;

β 3 agonists (such as, for example, 1-(4-chloro-3-methanesulfonylmethylphenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)ethylamino]ethanol hydrochloride (WO 01/83451));

10 MSH (melanocyte-stimulating hormone) agonists;

MCH (melanin-concentrating hormone) receptor antagonists (such as, for example, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 or those compounds described in WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240,

WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025,

15 WO2005070898, WO2005070925, WO2006018280, WO2006018279,

WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002002744,

WO2003004027 or FR2868780);

CCK-A agonists (such as, for example, {2-[4-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethylindol-1-yl}acetic acid trifluoroacetic acid salt (WO 99/15525), SR-146131 (WO 0244150) or SSR-125180);

20 serotonin reuptake inhibitors (for example dexfenfluramine);

mixed serotonin- and noradrenergic compounds (for example WO 00/71549);

5-HT receptor agonists, for example 1-(3-ethylbenzofuran-7-yl)piperazine oxalic acid

salt (WO 01/09111);

25 5-HT_{2C} receptor agonists (such as, for example, APD-356, BVT-933 or those

described in WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304 or WO2005082859);

5-HT₆ receptor antagonists, such as described, for example, in WO2005058858;

bombesin receptor agonists (BRS-3 agonists);

30 galanin receptor antagonists;

growth hormone (for example human growth hormone or AOD-9604);

growth hormone releasing compounds (tert-butyl 6-benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylate (WO 01/85695));

growth hormone secretagog receptor antagonists (ghrelin antagonists) such as, for example, A-778193 or those described in WO2005030734;

5 TRH agonists (see, for example, EP 0 462 884);

uncoupling protein 2 or 3 modulators;

leptin agonists (see for example Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);

10 DA agonists (bromocriptine or Doprexin);

lipase/amylase inhibitors (as described, for example, in WO 00/40569);

inhibitors of diacylglycerol O-acyltransferases (DGATs) such as described, for example, in US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492 or WO2005013907;

15 inhibitors of fatty acid synthase (FAS) such as, for example, C75 or those described in WO2004005277;

oxyntomodulin;

oleoyl-estrone

20 or thyroid hormone receptor agonists, such as, for example, KB-2115 or those described in WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421 or WO2005092316.

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

25 see for example "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

In one embodiment of the invention, the further active ingredient is dexamphetamine or
30 amphetamine.

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

In another embodiment of the invention, the further active ingredient is sibutramine.

In one embodiment of the invention, the further active ingredient is mazindol or
5 phentermine.

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

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with PDE (phosphodiesterase) inhibitors, as described, for example, in
20 WO2003/077949 or WO2005012485.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with NAR-1 (nicotinic acid receptor) agonists as described, for example, in
WO2004094429.

25 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with CB2 (cannabinoid receptor) agonists as described, for example, in US2005/143448.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in
30 combination with histamine 1 agonists as described, for example, in WO2005101979.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with bupropion, as described in WO2006017504.

5 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with opioid antagonists as described, for example, in WO2005107806 or WO2004094429.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with neutral endopeptidase inhibitors as described, for example, in
10 WO200202513, WO2002/06492, WO 2002040008, WO2002040022 or WO2002047670.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with NPY inhibitors (neuropeptide Y) as described, for example, in
15 WO2002047670.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with sodium/hydrogen exchange inhibitors as described, for example, in
20 WO2003092694.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of the glucocorticoid receptor as described, for example, in WO2005090336.

25 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with nicotine receptor agonists as described, for example, in WO2004094429.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with NRIs (norepinephrine reuptake inhibitors) as described, for example,
30 in WO2002053140.

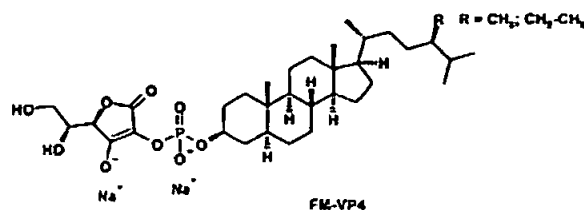
In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with MOA (E-beta-methoxyacrylate), such as, for example, segeline, or as described, for example, in WO2002053140.

- 5 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with antithrombotic active ingredients, such as, for example, clopidrogel.

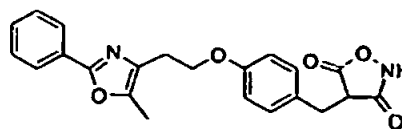
- 10 It is to be understood that each suitable combination of the compounds according to the invention with one or more of the compounds mentioned above and optionally one or more further pharmacologically active substances is meant to be included in the scope of the present invention.

The formulae for some of the development codes mentioned above are given below.

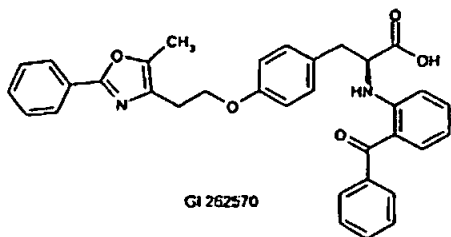
15



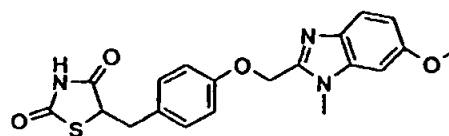
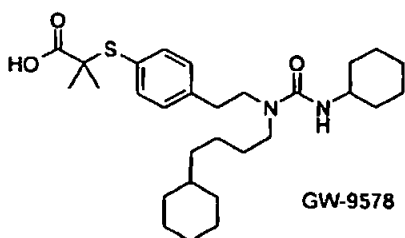
FM-VP4



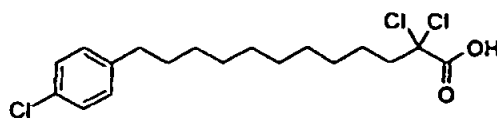
JTT-501



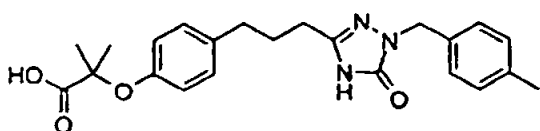
GI 262570

CS-011
Rivoglitazone

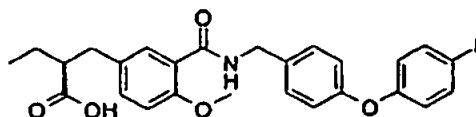
GW-9578



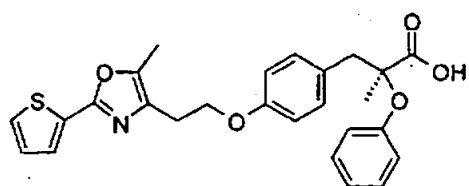
K-111



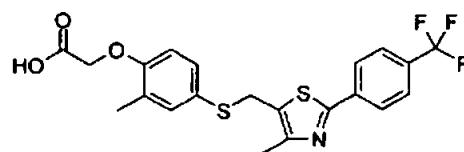
LY-674



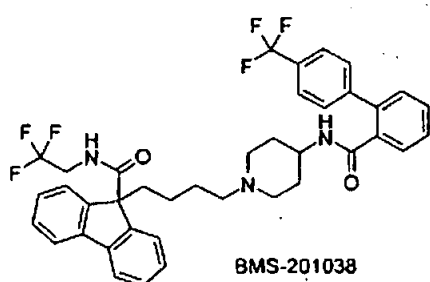
KRP-101



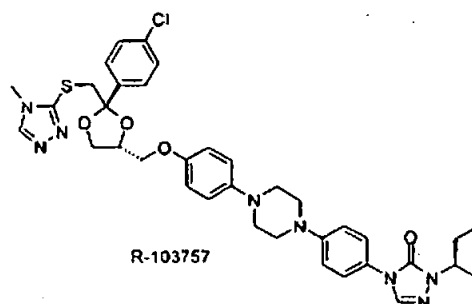
LY-510929



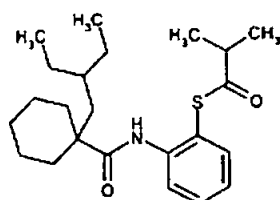
GW-501516



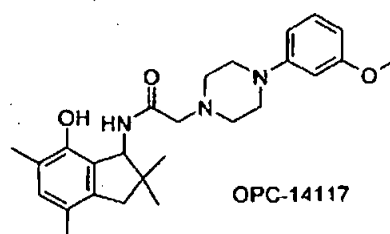
BMS-201038



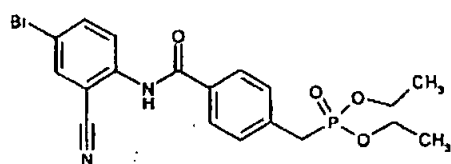
R-103757



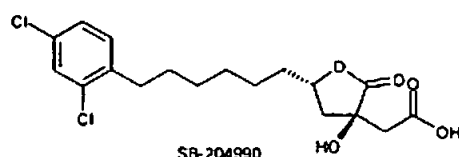
JTT-705



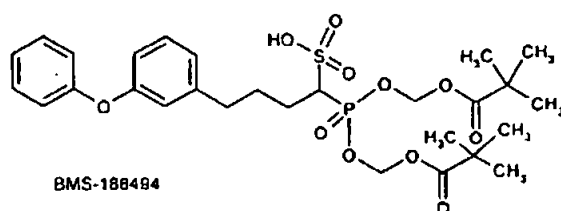
OPC-14117



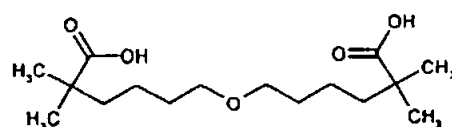
NO-1886



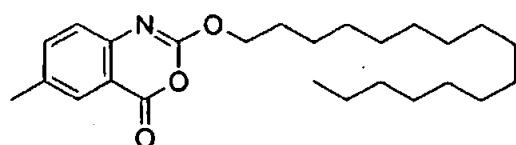
SB-204990



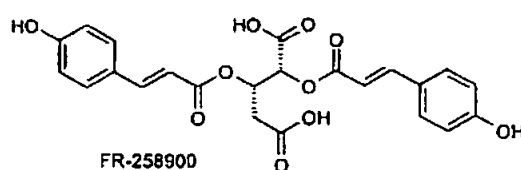
BMS-188494



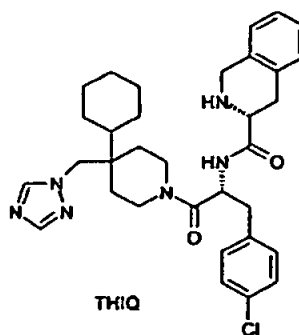
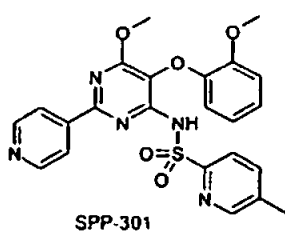
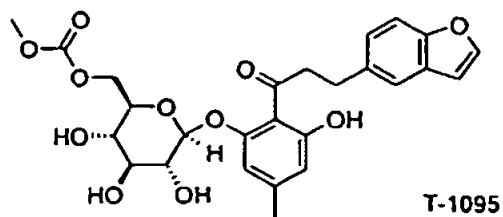
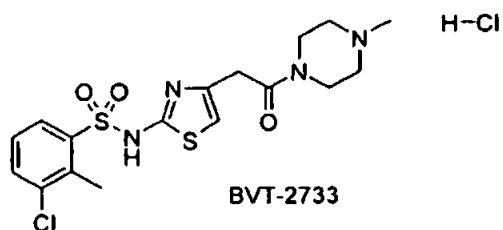
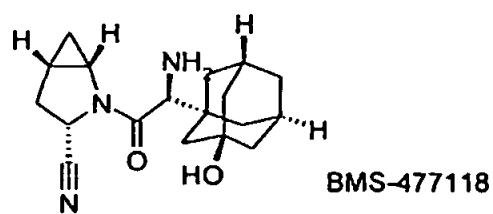
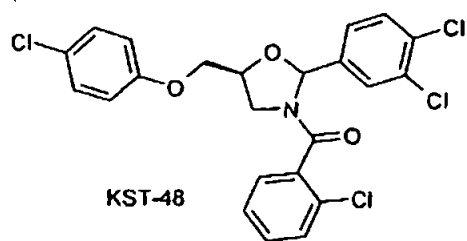
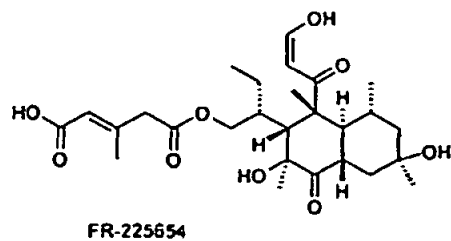
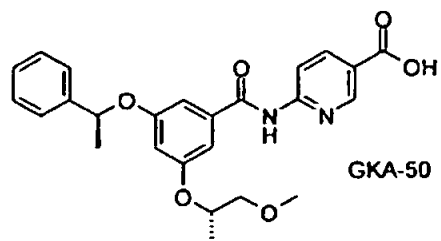
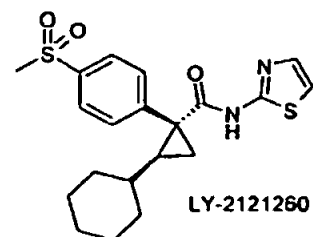
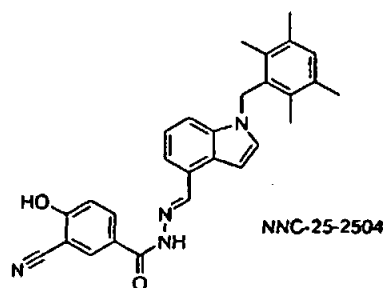
CI-1027

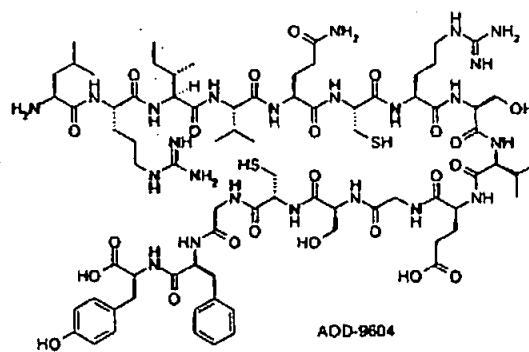
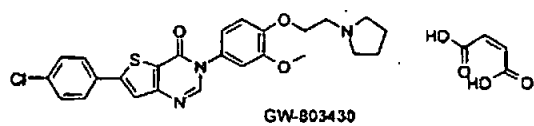
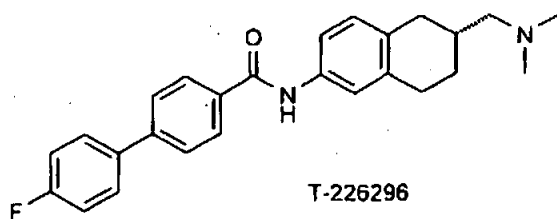
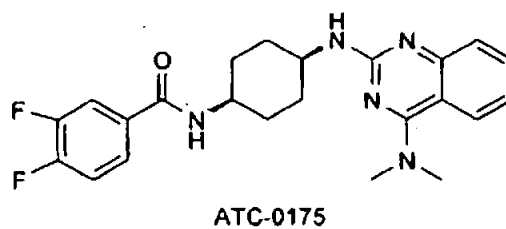
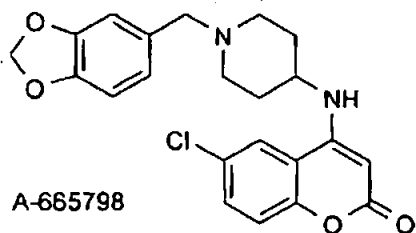
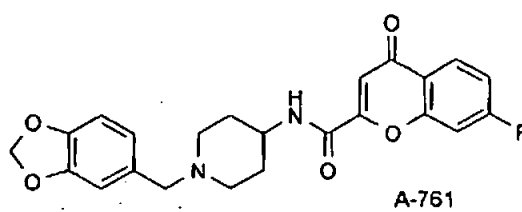
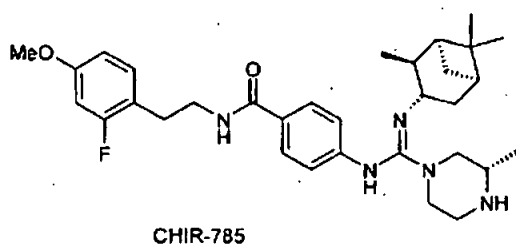
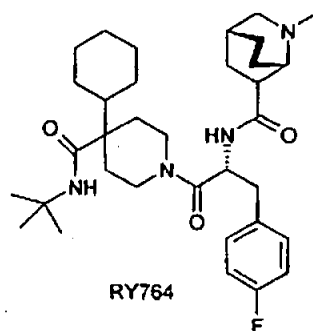
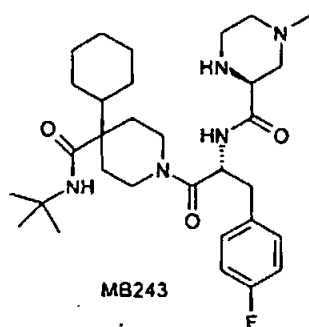


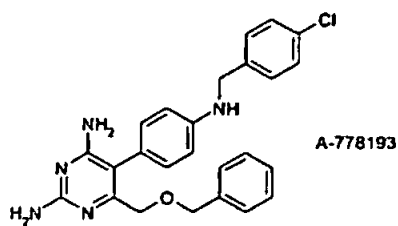
ATL-962



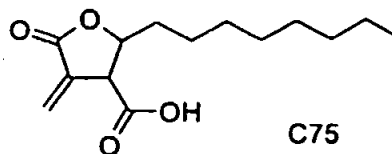
FR-258900



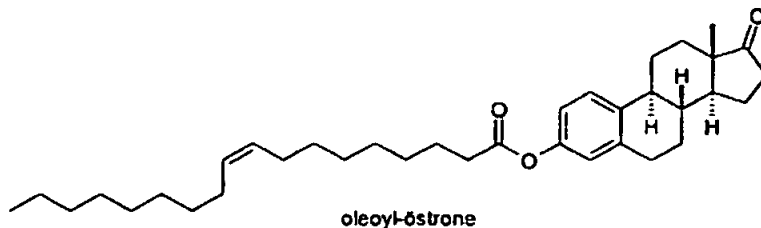




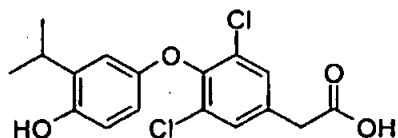
A-778193



C75



oleoyl-estrone



KB-2115

5

The activity of the compounds was tested as follows:

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

10

Principle

The potency of substances which bind to human PPAR α 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 α reporter cell line. It contains two genetic elements, a luciferase reporter element (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) and a PPAR α fusion protein (GR-GAL4-humanPPAR α -LBD) which mediates expression of the luciferase reporter element depending on a PPAR α ligand. The stably and constitutively expressed fusion protein GR-GAL4-humanPPAR α -LBD binds in the cell nucleus of the PPAR α reporter cell line via the GAL4 protein portion to the GAL4 DNA binding motifs 5'-upstream of the luciferase reporter element

15

20

which is stably integrated in the genome of the cell line. There is only weak expression of the luciferase reporter gene in the absence of a PPARalpha ligand if fatty acid-depleted fetal calf serum (cs-FCS) is used in the assay. PPARalpha ligands bind and activate the PPARalpha fusion protein and thereby stimulate the expression of the luciferase reporter gene. The luciferase which is formed can be detected by means of chemiluminescence via an appropriate substrate.

Construction of the PPARalpha reporter cell line

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

In a second step, the PPARalpha fusion protein (GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD) was introduced into the stable cell clone described. For this purpose, initially the cDNA coding for the N-terminal 76 amino acids of the glucocorticoid receptor (Accession # P04150) was linked to the cDNA section coding for amino acids 1-147 of the yeast transcription factor GAL4 (Accession # P04386). The cDNA of the ligand-binding domain of the human PPARalpha receptor (amino acids S167-Y468; Accession #

S74349) was cloned in at the 3'-end of this GR-GAL4 construct. The fusion construct prepared in this way (GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD) was recloned into the plasmid pcDNA3 (Invitrogen) in order to enable constitutive expression therein by the cytomegalovirus promoter. This plasmid was linearized with a restriction endonuclease and stably transfected into the previously described cell clone containing the luciferase reporter element. The finished PPARalpha reporter cell line which contains a luciferase reporter element and constitutively expresses the PPARalpha fusion protein (GR-GAL4-human PPARalpha-LBD) was isolated by selection with zeocin (0.5 mg/ml) and G418 (0.5 mg/ml).

Assay procedure

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

Day 1

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

Day 2

PPARalpha agonists to be tested are dissolved in DMSO in a concentration of 10 mM.

This stock solution is diluted in DMEM (#41965-039, Invitrogen) which is mixed with 5% cs-FCS (#SH-30068.03, Hyclone), 2 mM L-glutamine (#25030-024, Invitrogen) and the previously described antibiotics (zeocin, G418, penicillin and streptomycin).

Test substances are tested in 11 different concentrations in the range from 10 μ M to 100 μ M. More potent compounds are tested in concentration ranges from 1 μ M to 10 μ M or between 100 nM and 1 μ M.

The medium of the PPARalpha reporter cell line seeded on day 1 is completely removed by aspiration, and the test substances diluted in medium are immediately added to the cells. The dilution and addition of the substances is carried out by a robot (Beckman FX). The final volume of the test substances diluted in medium is 100 μ l per well of a 96 well microtiter plate. The DMSO concentration in the assay is less than 0.1 % v/v in order to avoid cytotoxic effects of the solvent.

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

Day 3

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

25

Evaluation

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

30

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

Principle

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

Construction of the PPARdelta reporter cell line

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

(Invitrogen) in order to enable constitutive expression by the cytomegalovirus promoter. This plasmid was linearized with a restriction endonuclease and stably transfected into the previously described cell clone containing the luciferase reporter element. The resulting PPARdelta reporter cell line which contains a luciferase reporter
5 element and constitutively expresses the PPARdelta fusion protein (GR-GAL4-human PPARdelta-LBD) was isolated by selection with zeocin (0.5 mg/ml) and G418 (0.5 mg/ml).

Assay procedure and evaluation

10

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

15

PPARdelta EC50 values in the range from 1 nM to >10 µM were measured for the PPAR agonists of Examples 1 to 8 described in this application. Compounds of the invention of the formula I activate the PPARdelta receptor.

20 Determination of EC50 values of PPAR agonists in the cellular PPARGamma assay

Principle

25 A transient transfection system is employed to determine the cellular PPARGamma activity of PPAR agonists. It is based on the use of a luciferase reporter plasmid (pGL3basic-5xGAL4-TK) and of a PPARGamma expression plasmid (pcDNA3-GAL4-humanPPARGammaLBD). Both plasmids are transiently transfected into human embryonic kidney cells (HEK cells). There is then expression in these cells of the
30 fusion protein GAL4-humanPPARGammaLBD which binds to the GAL4 binding sites of the reporter plasmid. In the presence of a PPARGamma-active ligand, the activated fusion protein GAL4-humanPPARGammaLBD induces expression of the luciferase

reporter gene, which can be detected in the form of a chemiluminescence signal after addition of a luciferase substrate. As a difference from the stably transfected PPARalpha reporter cell line, in the cellular PPARgamma assay the two components (luciferase reporter plasmid and PPARgamma expression plasmid) are transiently
5 transfected into HEK cells because stable and permanent expression of the PPARgamma fusion protein is cytotoxic.

Construction of the plasmids

- 10 The luciferase reporter plasmid pGL3basic-5xGAL4-TK is based on the vector pGL3basic from Promega. The reporter plasmid is prepared by cloning five binding sites of the yeast transcription factor GAL4 (each binding site with the sequence 5'-CTCGGAGGACAGTACTCCG-3'), together with a 160 bp-long thymidine kinase promoter section (Genbank Accession # AF027128) 5'-upstream into pGL3basic. 3'-
15 downstream of the thymidine kinase promoter is the complete luciferase gene from Photinus pyralis (Genbank Accession # M15077) which is already a constituent of the plasmid pGL3basic used. The cloning and sequencing of the reporter plasmid pGL3basic-5xGAL4-TK took place in analogy to the description in Sambrook J. et. al. (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989).
- 20 The PPARgamma expression plasmid pcDNA3-GAL4-humanPPARgammaLBD was prepared by first cloning the cDNA coding for amino acids 1-147 of the yeast transcription factor GAL4 (Genbank Accession # P04386) into the plasmid pcDNA3 (from Invitrogen) 3'-downstream of the cytomegalovirus promoter. Subsequently, the cDNA of the ligand-binding domain (LBD) of the human PPARgamma receptor (amino
25 acids I152-Y475; Accession # g1480099) 3'-downstream of the GAL4 DNA binding domain. Cloning and sequencing of the PPARgamma expression plasmid pcDNA3-GAL4-humanPPARgammaLBD again took place in analogy to the description in Sambrook J. et. al. (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Besides the luciferase reporter plasmid pGL3basic-5xGAL4-TK and the PPARgamma
30 expression plasmid pcDNA3-GAL4-humanPPARgammaLBD, also used for the cellular PPARgamma assay are the reference plasmid pRL-CMV (from Promega) and the plasmid pBluescript SK(+) from Stratagene. All four plasmids were prepared using a

plasmid preparation kit from Qiagen, which ensured a plasmid quality with a minimal endotoxin content, before transfection into HEK cells.

Assay procedure

5

The activity of PPARgamma agonists is determined in a 4-day assay which is described below. Before the transfection, HEK cells are cultivated in DMEM (# 41965-039, Invitrogen) which is mixed with the following additions: 10% FCS (#16000-044, Invitrogen), 1% penicillin-streptomycin solution (#15140-122, Invitrogen) and 2 mM L-glutamine (#25030-024, Invitrogen).

10

Day 1

Firstly, solution A, a transfection mixture which contains all four plasmids previously described in addition to DMEM, is prepared. The following amounts are used to make up 3 ml of solution A for each 96 well microtiter plate for an assay: 2622 µl of antibiotic- and serum-free DMEM (# 41965-039, Invitrogen), 100 µl of reference plasmid pRL-CMV (1 ng/µl), 100 µl of luciferase reporter plasmid pGL3basic-5xGAL4-TK (10 ng/µl), 100 µl of PPARgamma expression plasmid pcDNA3-GAL4-humanPPARgammaLBD (100 ng/µl) and 78 µl of plasmid pBluescript SK(+) (500 ng/µl). Then 2 ml of solution B are prepared by mixing 1.9 ml of DMEM (# 41965-039, Invitrogen) with 100 µl of PolyFect transfection reagent (from Qiagen) for each 96 well microtiter plate.

15

20

Subsequently, 3 ml of solution A are mixed with 2 ml of solution B to give 5 ml of solution C, which is thoroughly mixed by multiple pipetting and incubated at room temperature for 10 min.

25

80%-confluent HEK cells from a cell culture bottle with a capacity of 175 cm² are washed once with 15 ml of PBS (#14190-094, Invitrogen) and treated with 3 ml of trypsin solution (#25300-054, Invitrogen) at 37°C for 2 min. The cells are then taken up in 15 ml of DMEM (# 41965-039, Invitrogen) which is mixed with 10% FCS (# 16000-044, Invitrogen), 1% penicillin-streptomycin solution (#15140-122, Invitrogen) and 2 mM L-glutamine (#25030-024, Invitrogen). After the cell suspension has been counted in a cell counter, the suspension is diluted to 250,000 cells/ml. 15 ml of this cell suspension are mixed with 5 ml of solution C for one microtiter plate. 200 µl of the

30

suspension are seeded in each well of a 96 well microtiter plate with a clear plastic base (#3610, Corning Costar). The plates are incubated in a cell culture incubator at 37°C and 5% CO₂ for 24 h.

5 Day 2

PPAR 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 2% Ultrosor (#12039-012, Biosepra), 1% penicillin-streptomycin solution (#15140-122, Invitrogen) and 2 mM L-glutamine (#25030-024, Invitrogen). Test substances are
10 tested in a total of 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.
The medium of the HEK cells transfected and seeded on day 1 is completely removed by aspiration, and the test substances diluted in medium are immediately added to the cells. The dilution and addition of the substances is carried out by a robot (Beckman
15 FX). The final volume of the test substances diluted in medium is 100 µl per well of a 96 well microtiter plate. Each plate is charged with a standard PPARgamma agonist, which is 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.

20

Day 4

After removal of the medium by aspiration, 50 µl of Dual-Glo™ reagent (Dual-Glo™ Luciferase Assay System; Promega) are added to each well in accordance with the manufacturer's instructions in order to lyse the cells and provide the substrate for the
25 firefly luciferase (*Photinus pyralis*) formed in the cells. After incubation at room temperature in the dark for 10 minutes, the firefly luciferase-mediated chemiluminescence is measured in a measuring instrument (measuring time/well 1 sec; Trilux from Wallac). Then 50 µl of the Dual-Glo™ Stop & Glo reagent (Dual-Glo™ Luciferase Assay System; Promega) is added to each well in order to stop the
30 activity of the firefly luciferase and provide the substrate for the Renilla luciferase expressed by the reference plasmid pRL-CMV. After incubation at room temperature in the dark for a further 10 minutes, a chemiluminescence mediated by the Renilla

luciferase is again measured for 1 sec/well in the measuring instrument.

Evaluation

- 5 The crude data from the luminometer are transferred into a Microsoft Excel file. The firefly/Renilla luciferase activity ratio is determined for each measurement derived from one well of the microtiter plate. The dose-effect plots and EC50 values of PPAR agonists are calculated from the ratios by the XL.Fit program as specified by the manufacturer (IDBS).

10

PPARgamma EC50 values in the range from 1 nM to >10 µM were measured for the PPAR agonists of Examples 1 to 8 described in this application. Compounds of the invention of the formula I activate the PPARgamma receptor.

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

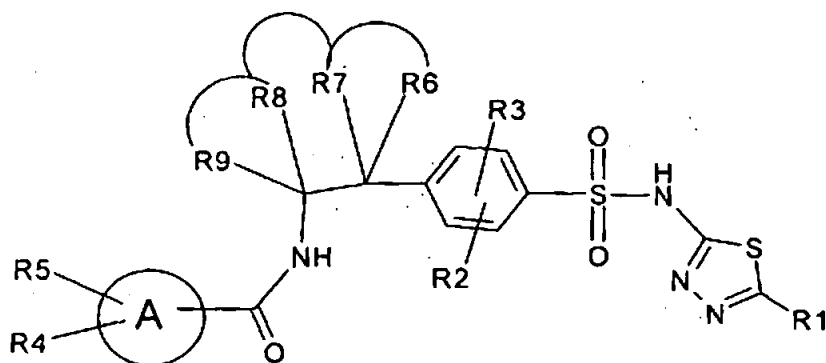


Table I

- 20 where R2, R3, R9 = H,
and a dotted line means the point of attachment to the amide.

Example	R1	A	R4	R5	R6	R7	R8
1	-CH(CH ₃) ₂		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	-(CH ₂) ₅ -		H
2	-CH(CH ₃) ₂		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	H	-(CH ₂) ₄ - trans	
3	-CH(CH ₃) ₂		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	H	-(CH ₂) ₄ - cis	
4	-CH(CH ₃) ₂		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	-(CH ₂) ₄ -		H
5	-CH(CH ₃) ₂		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	H	-CH ₂ - trans	
6	-CH(CH ₃) ₂		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	-(CH ₂) ₃ -		H
7	-CH(CH ₃) ₂		3-OCH ₂ CH ₃	5-CF ₃	-(CH ₂) ₃ -		H
8	-CF ₃		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	-(CH ₂) ₄ -		H

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

5

Example	PPARdelta EC ₅₀ (μM)	PPARgamma EC ₅₀ (μM)
1	0,12	>10
2	0,026	0,43
3	0,24	0,23
4	0,021	0,007

Processes

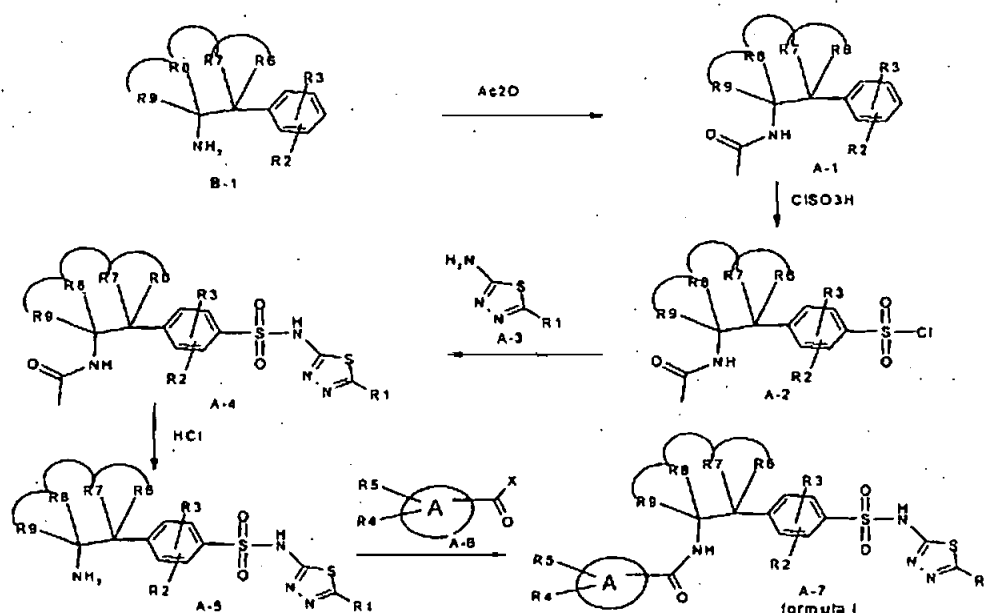
The compounds of the general formula I according to the invention can be obtained as outlined to the reaction schemes below:

5

Process A

This process is used for synthesizing compounds of general formula A-7, where A, n, R1, R3, R4, R5, R6, R7, R8 and R9 are as defined above.

10



An acetamide of general formula A-1 where R2, R3, R6, R7, R8 and R9 are as defined above, prepared from the amine of the general formula B-1, is treated with chlorosulfonic acid to obtain the benzenesulfonyl chloride of general formula A-2. The benzenesulfonyl chloride of general formula A-2 is coupled with the [1,3,4]thiadiazol-2-ylamine of general formula A-3, where R1 is as defined above in pyridine with a catalytic amount of N,N-dimethylaminopyridine to obtain the sulfonyl amide of general formula A-4. Upon refluxing in 2N hydrochloric acid the N-acetyl group is removed to obtain the amine of general formula A-5 as its hydrochloric acid salt.

The amine of general formula A-5 is coupled with a carboxylic acid of general formula

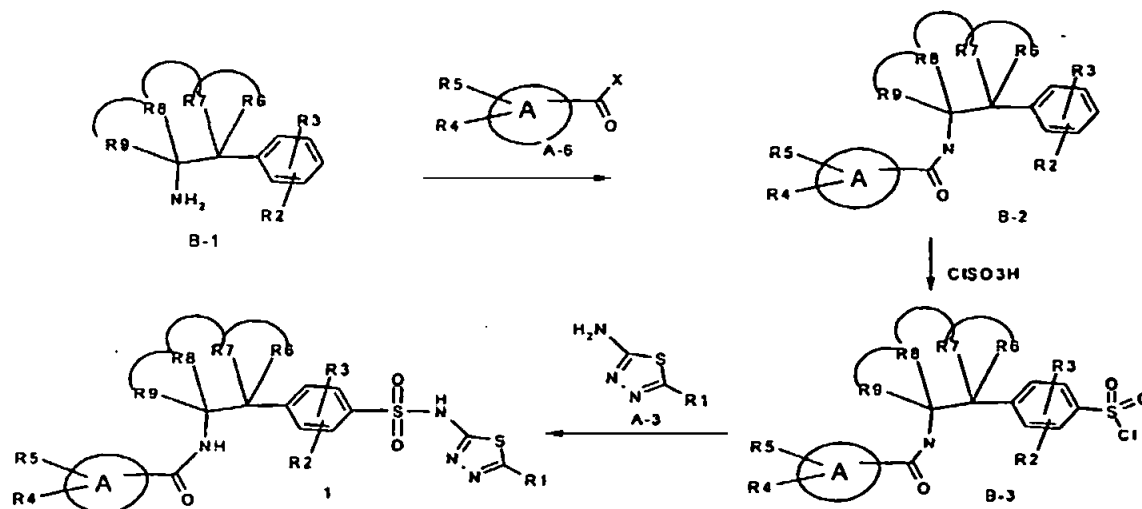
A-6, where X = OH and A, R4, R5 are as defined above, with a coupling reagent as O-
 ((ethoxycarbonyl)cyanomethyleneamino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium
 tetrafluoroborat in the presence of a base like triethylamine in a solvent such as
 dimethylformamide to obtain a compound of general formula I. Alternatively the amine
 5 of general formula A-5 is coupled with a carbonyl chloride of general formula A-6,
 where X = Cl in a solvent such as dichloromethane to obtain a compound of general
 formula I.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

10

Process B:

This process can be used alternatively for synthesizing compounds of general formula
 I, where A, n, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 and R9 are as defined above.



15

An amine of general formula B-1, where R2, R3, R6, R7, R8 and R9 are as defined
 above is coupled with a carboxylic acid of general formula A-6, where X = OH and A,
 R4, R5 are as defined above, with a coupling reagent such as O-
 ((ethoxycarbonyl)cyanomethyleneamino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium -

20

tetrafluoroborat in the presence of a base as triethylamine in a solvent as
 dimethylformamide to obtain a compound of general formula B-2. Alternatively the
 amine of general formula B-1 is coupled with a carbonyl chloride of general formula A-
 6, where X = Cl and A, R4, R5 are as defined above in a solvent as dichloromethane to

- 5 obtain a compound of general formula B-2. The compound of general formula B-2 is treated with chlorosulfonic acid to obtain the benzenesulfonyl chloride of general formula B-3. The benzenesulfonyl chloride of general formula B-3 is coupled with the [1,3,4]thiadiazol-2-ylamine of general formula A-3, where R1 is as defined above, in pyridine with a catalytic amount of N,N-dimethylaminopyridine to obtain the compound of the general formula I.

List of abbreviation:

10

Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azobis(2-methylpropionitrile)
Bn	benzyl
BOC	tert-butyl-oxy-carbonyl
iBu	isobutyl
tBu	tert-butyl
BuLi	n-butyllithium
Bz	benzoyl
Cy	cyclohexyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCI	direct chemical ionization (MS)
DCM	dichloromethane
DMAP	N,N-dimethylaminopyridine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
EE	ethyl acetate

eq	equivalents
ESI	electrospray-ionisation (MS)
FG	leaving group
GC	gas chromatography
Hal	halogen
HPLC	high performance liquid chromatography
LC-MS	liquid chromatography coupled with mass-spectroscopy
Me	methyl
MeCN	acetonitrile
MS	mass-spectroscopy
MS 4A	molecular sieves four angström
MsCl	methansulfonylchloride
MW	micro wave
NBS	N-bromosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
p	para
Pd/C	palladium on carbon
iPr	isopropyl
nPr	n-propyl
R _f	retention factor (TLC)
tert	tertiary
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran

TLC	thin layer chromatography
TOTU	O-((ethoxycarbonyl)cyanomethyleneamino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat

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

5

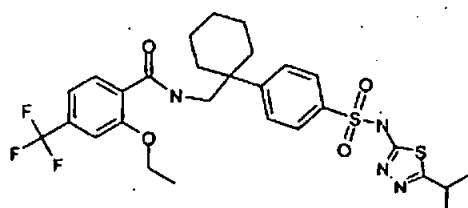
The experimental procedures for preparing the examples mentioned above are described below:

The following examples were prepared according to process A:

10

Example 1

2-Ethoxy-N-{1-[4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-cyclohexylmethyl}-4-trifluoromethyl-benzamide



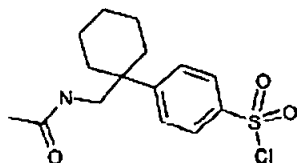
15

1a) N-(1-Phenyl-cyclohexylmethyl)-acetamide

was prepared from 1-phenyl-cyclohexyl-methylamine by reaction with acetic anhydride in ethyl acetate as solvent and in the presence of triethylamine.

20

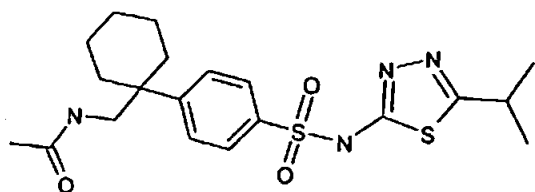
1b) 4-[1-(Acetylamino-methyl)-cyclohexyl]-benzenesulfonyl chloride



4,5 g of N-(1-Phenyl-cyclohexylmethyl)-acetamide were dissolved in 80ml of methylenchloride and 3,8 ml of chlorosulfonic acid were added. The reaction mixture was stirred at 50°C for 10 hours and was poured on ice water. The organic layer was separated, washed twice with 50 ml brine and then dried over MgSO₄. The solvent
5 was removed in vacuo to obtain 1,5 g of a light yellow oil.

MS(ESI): 330 (M+H⁺).

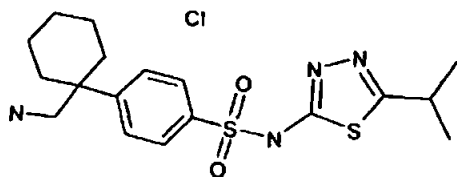
1c) N-{1-[4-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-cyclohexylmethyl}-acetamide



10

600 mg of 5-isopropyl-(1,3,4-thiadiazol-2-ylamine were dissolved in 2 ml of pyridine. 1400 mg of 4-[1-(acetyl-amino-methyl)-cyclohexyl]-benzenesulfonyl chloride were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The
15 pyridine was removed in vacuo and the residue coevaporated three times with portions of 100 ml toluene. The residue was purified by chromatography on silica gel with the eluents dichloromethane : methanol = 95 : 5 to obtain 1,0 g of a light yellow oil.
MS(ESI): 437 (M+H⁺)

20 1d) 4-(1-Aminomethyl-cyclohexyl)-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride



25 1 g of N-{1-[4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-cyclohexylmethyl}-acetamide was suspended in 25 ml five molar hydrochloric acid and heated under reflux for 20 hours. The cooled reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue

was purified by chromatography on silica gel with the eluents dichloromethane : methanol = 95 : 5 to obtain 0,78 g of a with solid.

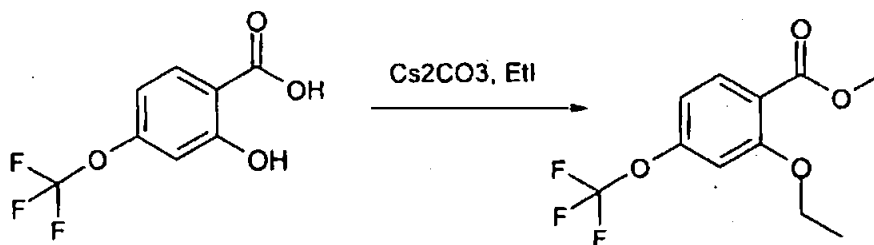
MS(ESI): 395 (M+H+)

- 5 1e) 2-Ethoxy-N-{1-[4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)sulfamoyl]-phenyl}-cyclohexylmethyl}-4-trifluoromethyl-benzamide

55 mg of 2-ethoxy-4-trifluoromethyl-benzoic acid (example 1g), 85 mg Totu and 100 mg N,N-diisopropylethylamine were dissolved in cold dimethylformamide. After 30
10 minutes 100 mg of 4-(1-aminomethyl-cyclohexyl)-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride were added and the mixture stirred over night. After evaporation of the solvent the residue was purified by chromatography on silica gel with the eluents dichloromethane : methanol = 98 : 2 to obtain 134 mg of an oily product.

15 MS(ESI): 597 (M+H+)

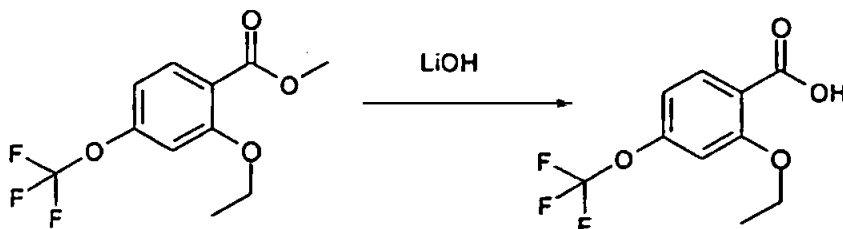
- 1f) 2-Ethoxy-4-trifluoromethoxy-benzoic acid methyl ester



1.0 g 2-hydroxy-(trifluoromethoxy)benzoic acid were dissolved in 30 ml
20 dimethylformamide. 640 mg iodoethane and 4.70 g cesium carbonate were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for three hours. The reaction mixture was diluted by addition of 100 ml ethyl acetate, washed with 30 ml water and brine and then dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo to obtain 590 mg 2-ethoxy-4-trifluoromethoxy-benzoic acid methyl ester.

25 MS: (M+1) = 265

1g) 2-Ethoxy-4-trifluoromethoxy-benzoic acid

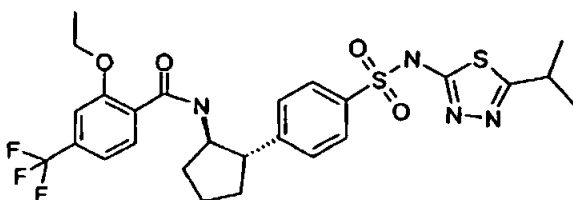


590 mg 2-Ethoxy-4-trifluoromethoxy-benzoic acid methyl ester was dissolved in a mixture of 30 ml tetrahydrofuran and 10 ml water. 367 mg lithium hydroxide were added and the reaction mixture stirred at 60°C for two hours. The cooled reaction mixture was acidified by dropwise addition of concentrated hydrochloric acid, then the mixture was extracted three times with portions of 80 ml ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo to obtain 518 mg 2-ethoxy-4-trifluoromethoxy-benzoic acid.

10 MS: $(M+1) = 251$

Example 2

2-Ethoxy-N-(trans-2-[4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)sulfamoyl]-phenyl)-cyclopentyl)-4-trifluoromethyl-benzamide

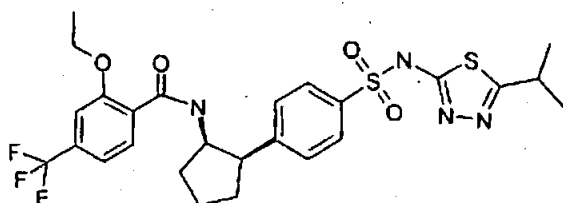


MS(ESI): 583 (M+H⁺)

was prepared by a procedure similar to the preparation described in example 1 starting from trans-2-phenyl-cyclopentylamine

Example 3

2-Ethoxy-N-{cis-2-[4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-cyclopentyl}-4-trifluoromethyl-benzamide



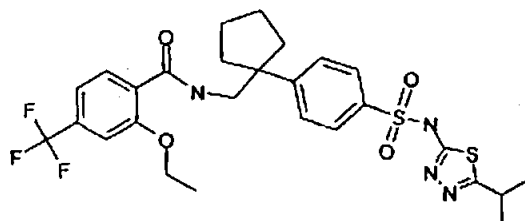
5

MS(ESI): 583 (M+H+)

was prepared by a procedure similar to the preparation described in example 1 starting from cis-2-phenyl-cyclopentylamine

10 Example 4

2-Ethoxy-N-{1-[4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-cyclopentylmethyl}-4-trifluoromethyl-benzamide



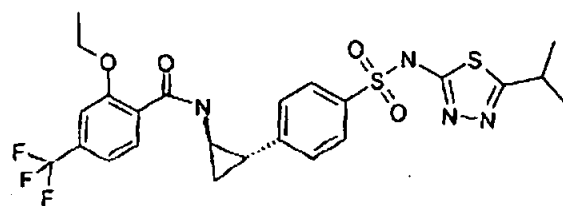
MS(ESI): 597(M+H+)

15 was prepared by a procedure similar to the preparation described in example 1 starting from (1-phenyl-cyclopentyl)-methylamine.

Example 5

2-Ethoxy-N-{trans-2-[4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-cyclopropyl}-4-trifluoromethyl-benzamide

20

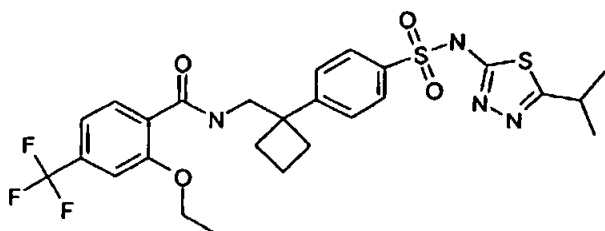


MS(ESI): 555 (M+H⁺)

was prepared by a procedure similar to the preparation described in example 1 starting from trans-2-phenyl-cyclopropylamine.

5 Example 6

2-Ethoxy-N-{1-[4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-cyclobutylmethyl}-4-trifluoromethyl-benzamide

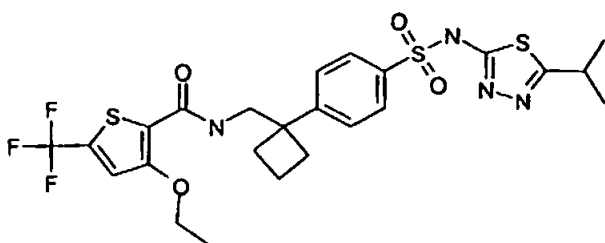


10 MS(ESI): 583 (M+H⁺)

was prepared by a procedure similar to the preparation described in example 1 starting from 1-phenylcyclobutyl-methylamine.

Example 7

15 3-Ethoxy-5-trifluoromethyl-thiophene-2-carboxylic acid {1-[4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-cyclobutylmethyl}-amide



MS(ESI): 589 (M+H⁺)

was prepared by a procedure similar to the preparation described in example 1 starting from 1-phenylcyclobutyl-methylamine and 3-ethoxy-5-trifluoromethyl-thiophene.

20

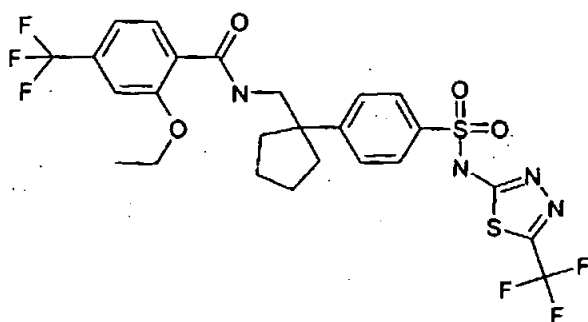
7a) 3-Ethoxy-5-trifluoromethyl-thiophene-2-carboxylic acid (mp.: 143,7°C) was obtained from 3-ethoxy-5-trifluoromethyl-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester by hydrolysis with lithium hydroxide in water/methanol.

7b) 3-Ethoxy-5-trifluoromethyl-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (mp.: 93,6°C) was prepared from the known 3-hydroxy-5-trifluoromethyl-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (Synthesis 2000, No.8, 1078-1080) by alkylation with ethyliodide in the presence of cesium carbonate in DMF as solvent.

5

Example 8

2-Ethoxy-4-trifluoromethyl-N-{1-[4-(5-trifluoromethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-cyclopentylmethyl}-benzamide



10

MS(ESI): 623 (M+H⁺)

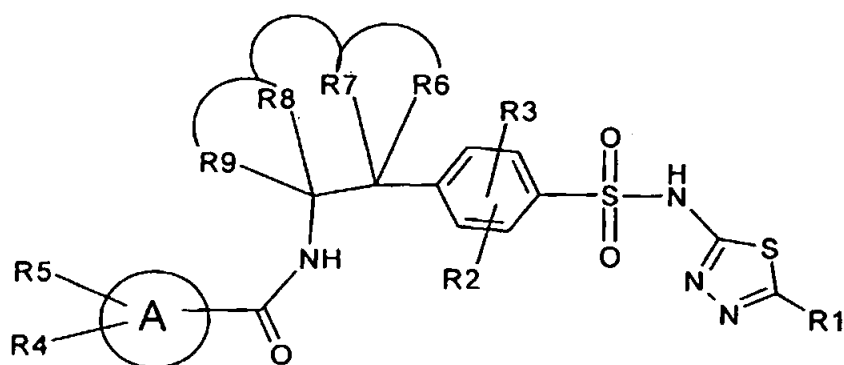
was prepared by a procedure similar to the preparation described in example 1 starting from (1-Phenyl-cyclopentyl)-methylaniline and 5-Trifluoromethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamine.

15

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Claims

5 1. Compounds of the formula I:



wherein

10

R1 is (C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene (C3-C6) cycloalkyl, (C0-C6) alkylene-O-(C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene-O-(C3-C6) cycloalkyl, (C0-C6) alkylene-(C6-C14) aryl, (C0-C6) alkylene-(C5-C15) heteroaryl, wherein alkyl, alkylene, aryl, heteroaryl and cycloalkyl can be unsubstituted or mono, di- or tri substituted by F, Cl, Br, (C1-C6) alkyl, O-(C1-C6) alkyl, CF₃, OCF₃, CN, CO-(C1-C6) alkyl, COO(C1-C6) alkyl, CON((C0-C6) alkylene-H)((C0-C6) alkylene-H), S(O)_m (C1-C6) alkyl;

15

20

R2, R3 are independently H, halogen, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, CN, COO(C1-C6) alkyl, CON((C0-C6)alkylene-H)((C0-C6)alkylene-H), S(O)_m(C1-C6) alkyl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by F;

25

A is (C6-C14) aryl or (C3-C12) heteroaryl;

R4, R5 are independently H, (C1-C6) alkyl, CN, CO-(C1-C6) alkyl, COO-(C1-C6) alkyl,

CON((C0-C6) alkylene-H((C0-C6) alkylene-H), S(O)_m(C1-C6) alkyl, N((C0-C6) alkylene-H)((C0-C6) alkylene-H), N((C0-C6) alkylene-H)-CO-(C1-C6) alkyl, N((C0-C6) alkylene-H)-CO-(C1-C6) alkyl, halogen, (C0-C6) alkylene-O-(C0-C6) alkylene-H, (C0-C6) alkylene-O-(C6-C14) aryl, SCF₃, S(O)₂CF₃,
 5 NO₂, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by F;

R₆, R₇, R₈ and R₉ are independently H, (C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl, (C0-C6) alkylene-(C6-C14) aryl, (C0-C6) alkylene-(C5-C15) heteroaryl, (C0-C6) alkylene-(C3-C15) heterocycloalkyl, (C0-C6) alkylene-(C3-C15) heterocycloalkenyl, wherein alkyl, alkylene and cycloalkyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen, (C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene-O-(C0-C6)-alkylene-H, CF₃, OCF₃, CN, CO-(C1-C6) alkyl, COO-(C1-C6) alkyl, CON((C0-C6)alkylene-H)((C0-C6)alkylene-H),
 10 S(O)_m(C1-C6) alkyl, and wherein aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl and heteroaryl are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen, CF₃, (C1-C6) alkyl and (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H

20 and wherein at least one pair of R₆ and R₇, R₈ and R₉, or R₇ and R₈ together with the C-atoms to which they are connected form a (C3-C13) cycloalkyl, a (C3-C9)-heterocycloalkyl or a (C3-C9)-heterocycloalkenyl, wherein cycloalkyl, heterocycloalkyl and heterocycloalkenyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen, CF₃, (C1-C6) alkyl and (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H;
 25

m is 0,1,2;

in all its stereoisomeric forms, enantiomeric forms and mixtures in any ratio, and its
 30 physiologically acceptable salts and tautomeric forms.

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

R1 is (C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene (C3-C6) cycloalkyl, (C0-C6) alkylene-O-(C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene-(C6-C14) aryl, wherein alkyl, alkylene, aryl and cycloalkyl can be unsubstituted or mono, di- or tri substituted by F, Cl, Br, (C1-C6) alkyl, O-(C1-C6) alkyl, CF₃, OCF₃;

R2, R3 are independently H, halogen, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by F;

A is (C6-C14) aryl or (C3-C12) heteroaryl;

R4, R5 are independently H, (C1-C6) alkyl, CN, CO-(C1-C6) alkyl, COO-(C1-C6) alkyl, CON((C0-C6) alkylene-H((C0-C6) alkylene-H), halogen, (C0-C6) alkylene-O-(C0-C6) alkylene-H, SCF₃, S(O)₂CF₃, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by F;

R6, R7, R8 and R9 are independently H, (C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl, (C0-C6) alkylene-(C6-C14) aryl, wherein alkyl, alkylene and cycloalkyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen, (C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene-O-(C0-C6)-alkylene-H, CF₃, and wherein aryl and cycloalkyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen, CF₃, (C1-C6) alkyl and (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H

and wherein at least one pair of R6 and R7, R8 and R9, or R7 and R8 together with the C-atoms to which they are connected form a (C3-C13) cycloalkyl or a (C3-C9)-heterocycloalkyl, wherein cycloalkyl and heterocycloalkyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen, CF₃, (C1-C6) alkyl and (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H;

in all its stereoisomeric forms, enantiomeric forms and mixtures in any ratio, and its

physiologically acceptable salts and tautomeric forms.

3. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 or 2, wherein

5

R₁ is (C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene (C3-C6) cycloalkyl, (C0-C6) alkylene-O-(C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene-(C6-C14) aryl, wherein alkyl, alkylene, aryl and cycloalkyl can be unsubstituted or mono, di- or tri substituted by F, Cl, Br, (C1-C6) alkyl, O-(C1-C6) alkyl, CF₃, OCF₃;

10

R₂, R₃ are independently H, halogen, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by F;

15

A is (C6-C14) aryl, (C5-C6) heteroaryl;

R₄, R₅ are independently H, (C1-C6) alkyl, halogen, (C0-C6) alkylene-O-(C0-C6) alkylene-H, SCF₃, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by F;

20

R₆, R₇, R₈ and R₉ are independently H, (C1-C6) alkyl, unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen,

25

and wherein at least one pair of R₆ and R₇, R₈ and R₉, or R₇ and R₈ together with the C-atoms to which they are connected form a (C3-C13) cycloalkyl or a (C3-C9)-heterocycloalkyl, wherein cycloalkyl and heterocycloalkyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen and (C1-C6) alkyl;

30

in all its stereoisomeric forms, enantiomeric forms and mixtures in any ratio, and its physiologically acceptable salts and tautomeric forms.

4. Compounds of the formula I as claimed in claim 1, 2 or 3, wherein

R1 is (C1-C6) alkyl, unsubstituted or mono, di- or tri substituted by F;

5 R2, R3 are independently H, halogen, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by F;

A is (C6-C10) aryl, (C5-C6) heteroaryl;

10 R4, R5 are independently H, (C1-C6) alkyl, halogen, (C0-C6) alkylene-O-(C0-C6) alkylene-H, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by F;

15 R6, R7, R8 and R9 are independently H, (C1-C6) alkyl, unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen,

and wherein at least one pair of R6 and R7, R8 and R9, or R7 and R8 together with the C-atomes to which they are connected form a (C3-C13) cycloalkyl or a (C3-C9)-heterocycloalkyl, wherein cycloalkyl and heterocycloalkyl are
20 unsubstituted or mono, di- or trisubstituted by halogen and (C1-C6) alkyl;

in all its stereoisomeric forms, enantiomeric forms and mixtures in any ratio, and its physiologically acceptable salts and tautomeric forms.

25 5. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 4, wherein

R1 is (C1-C6) alkyl, unsubstituted or mono, di- or tri substituted by F;

30 R2, R3 are independently H, halogen, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H;

A is phenyl, thiophene;

R4 is O(C1-C4)alkyl and in ortho position;

R5 is CF₃ and in para position;

5 two of R6, R7, R8 and R9 are H and at least one pair of R6 and R7 or R7 and R8
together with the C-atomes to which they are connected form a (C3-
C13) cycloalkyl;

in all its stereoisomeric forms, enantiomeric forms and mixtures in any ratio, and its
physiologically acceptable salts and tautomeric forms.

10

6. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 5, wherein

R1 is (C1-C6) alkyl, CF₃;

15 R2, R3 are H;

A is phenyl;

R4 is O(C1-C4)alkyl and in ortho position;

20 R5 is CF₃ and in para position;

two of R6, R7, R8 and R9 are H and at least one pair of R6 and R7 or R7 and R8
together with the C-atomes to which they are connected form a (C5-C6)
cycloalkyl;

25

in all its stereoisomeric forms, enantiomeric forms and mixtures in any ratio, and its
physiologically acceptable salts and tautomeric forms.

7. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 6, wherein

30 A is phenyl,

R4 is ethoxy and in ortho position

in all its stereoisomeric forms, enantiomeric forms and mixtures in any ratio, and its physiologically acceptable salts and tautomeric forms.

8. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as
5 claimed in one or more of claims 1 to 7.

9. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as
claimed in one or more of claims 1 to 7 and one or more active substances which have
favorable effects on metabolic disturbances or disorders frequently associated
10 therewith.

10. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as
claimed in one or more of claims 1 to 7 and one or more antidiabetics.

11. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as
15 claimed in one or more of claims 1 to 7 and one or more lipid modulators.

12. Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 7 for use
in the treatment and/or prevention of disorders of fatty acid metabolism and glucose
20 utilization disorders.

13. Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 7 for use
in the treatment and/or prevention of disorders in which insulin resistance is involved.

14. Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 7 for use
25 in the treatment and/or prevention of diabetes mellitus including the prevention of the
sequelae associated therewith.

15. Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 7 for use
30 in the treatment and/or prevention of dyslipidemias and their sequelae.

16. Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 7 for use in the treatment and/or prevention of conditions which may be associated with the metabolic syndrome.
- 5 17. Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 7 for use in the treatment and/or prevention of demyelinating and other neurodegenerative disorders of the central and peripheral nervous system.
- 10 18. Compounds as claimed in one or more of claims 1 to 7 in combination with at least one further active compound for use in the treatment of disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders.
- 15 19. Compounds as claimed in one or more of claims 1 to 7 in combination with at least one further active compound for use in the treatment of disorders in which insulin resistance is involved.
20. A process for preparing a pharmaceutical comprising one or more of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 7, which comprises mixing the active compound with a pharmaceutically suitable carrier and bringing this mixture into a form suitable for administration.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/009299

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D285/12 A61K31/433 A61P3/10 A61P25/28

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)

C07D A61P A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 277 729 A1 (SANKYO CO [JP]) 22 January 2003 (2003-01-22) claim 1 and example 101 in page 27	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 December 2006

Date of mailing of the international search report

12/12/2006

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

SAHAGUN KRAUSE, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009299

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1277729	A1	22-01-2003	AU 5261201 A	12-11-2001
			BR 0110428 A	17-06-2003
			CA 2407587 A1	08-11-2001
			CN 1440383 A	03-09-2003
			CZ 20023562 A3	12-03-2003
			HU 0301146 A2	28-08-2003
			WO 0183427 A1	08-11-2001
			MX PA02010651 A	10-03-2003
			NO 20025142 A	27-12-2002
			PL 357678 A1	26-07-2004
			US 2003134859 A1	17-07-2003

N-[1,3,4]-tiadiazol-2-il-bencensulfonamidas cíclicas, procesos para su preparación y su uso como productos farmacéuticos

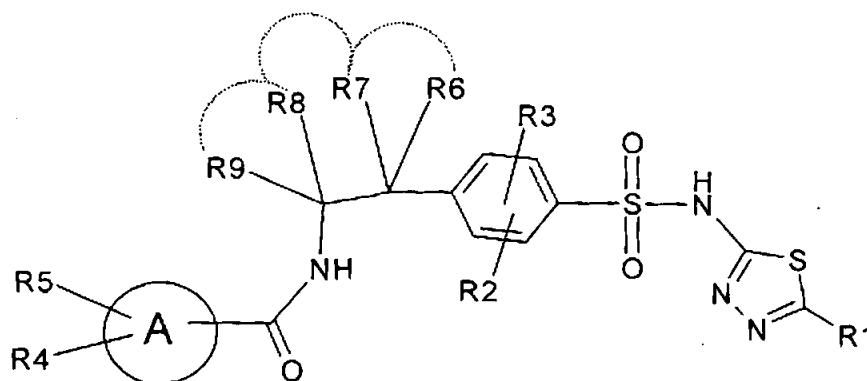
La invención se refiere a N-[1,3,4]-tiadiazol-2-il-bencensulfonamidas cíclicas y a sus sales fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales que muestran actividad agonista de PPARdelta o PPARdelta y PPARgamma.

Los compuestos de bencensulfonamino que se unen con PPARs se describen en el documento WO 2005/005421. Los compuestos de sulfonamida que comprenden la presentación de la actividad hipoglucémica se describen en Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal (1987), 21(8), 965-8. Del documento WO 97/40017, se conocen compuestos con un grupo fenilo unido con heterociclos como moduladores de moléculas con unidades de reconocimiento de fosfotirosina.

La invención se basa en el objeto de proveer compuestos que permiten la modulación que se puede usar terapéuticamente del metabolismo de lípidos y/o hidratos de carbono y, por eso, son apropiados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tales como diabetes de tipo 2 y aterosclerosis y sus diversas secuelas. Otro fin de la invención es tratar trastornos desmielinizantes y otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso central y periférico.

Se ha encontrado una serie de compuestos que modulan la actividad de los receptores de PPA. Los compuestos son apropiados, en particular, para activar PPARdelta o PPARdelta y PPARgamma, sin embargo, es posible que la activación relativa varíe según los compuestos específicos.

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



fórmula I

en la que

R1 es alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6) cicloalquilo (C3-C6), alquilen (C0-C6)-O-alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-O-cicloalquilo (C3-C6), alquilen (C0-C6)-arilo

- (C6-C14), alquilen (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), en donde alquilo, alquilen, arilo, heteroarilo y cicloalquilo pueden estar no sustituidos o pueden estar mono-, di- o trisustituidos con F, Cl, Br, alquilo (C1-C6), O-alquilo (C1-C6), CF₃, OCF₃, CN, CO-alquilo (C1-C6), COOalquilo (C1-C6), CON(alquilen (C0-C6)-H)(alquilen (C0-C6)-H), S(O)_m alquilo (C1-C6);
- 5 R2, R3 son, de modo independiente, H, halógeno, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H, CN, COOalquilo (C1-C6), CON(alquilen (C0-C6)-H)(alquilen (C0-C6)-H), S(O)_malquilo (C1-C6), en donde alquilo y alquilen son no sustituidos o mono-, di- o trisustituidos con F;
- 10 A es arilo (C6-C14) o heteroarilo (C3-C12);
- R4, R5 son, de modo independiente, H, alquilo (C1-C6), CN, CO-alquilo (C1-C6), COO-alquilo (C1-C6), CON(alquilen (C0-C6)-H)(alquilen (C0-C6)-H), S(O)_malquilo (C1-C6), N(alquilen (C0-C6)-H)(alquilen (C0-C6)-H), N(alquilen (C0-C6)-H)-CO-alquilo (C1-C6), N(alquilen (C0-C6)-H)-CO-alquilo (C1-C6),
- 15 halógeno, alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-H, alquilen (C0-C6)-O-arilo (C6-C14), SCF₃, S(O)2CF₃, NO₂, en donde alquilo y alquilen son no sustituidos o mono-, di- o trisustituidos con F;
- R6, R7, R8 y R9 son, de modo independiente, H, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C6), alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14), alquilen (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), alquilen (C0-C6)-heterocicloalquilo (C5-C15), alquilen (C0-C6)-heterocicloalquilenilo (C3-C15), en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con halógeno, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-H, CF₃, OCF₃, CN, CO-alquilo (C1-C6), COO-alquilo (C1-C6), CON(alquilen (C0-C6)-H)(alquilen (C0-C6)-H), S(O)_malquilo (C1-C6), y en donde arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilenilo y heteroarilo no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con halógeno, CF₃, alquilo (C1-C6) y alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H
- 20 y en donde al menos un par de R6 y R7, R8 y R9 o R7 y R8 junto con los átomos de C a los que están conectados forman un cicloalquilo (C3-C13), un heterocicloalquilo (C3-C9) o un heterocicloalquilenilo (C3-C9), en donde cicloalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilenilo no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con halógeno, CF₃, alquilo (C1-C6) y alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H;
- 25 m es 0, 1, 2;
- 30
- 35

en todas sus formas estereoisoméricas, enantioméricas y sus mezclas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y formas tautoméricas.

Otra forma de realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I, en donde

- 5 R1 es alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C6), alquilen (C0-C6)-O-alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14), en donde alquilo, alquilen, arilo y cicloalquilo pueden no ser sustituidos o pueden ser mono-, di- o trisustituidos con F, Cl, Br, alquilo (C1-C6), O-alquilo (C1-C6), CF₃, OCF₃;
- R2, R3 son, de modo independiente, H, halógeno, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C4)-O-
- 10 alquilen (C0-C4)-H, en donde alquilo y alquilen no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con F;
- A es arilo (C6-C14) o heteroarilo (C3-C12);
- R4, R5 son, de modo independiente, H, alquilo (C1-C6), CN, CO-alquilo (C1-C6), COO-alquilo (C1-C6), CON(alquilen (C0-C6)-H(alquilen (C0-C6)-H),
- 15 halógeno, alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-H, SCF₃, S(O)₂CF₃, en donde alquilo y alquilen no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con F;
- R6, R7, R8 y R9 son, de modo independiente, H, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C6), alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14), en donde alquilo,
- 20 alquilen y cicloalquilo no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con halógeno, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-H, CF₃, y en donde arilo y cicloalquilo no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con halógeno, CF₃, alquilo (C1-C6) y alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H
- 25 y en donde al menos un par de R6 y R7, R8 y R9 o R7 y R8, junto con los átomos de C a los que están conectados, forman un cicloalquilo (C3-C13) o un heterocicloalquilo (C3-C9), en donde cicloalquilo y heterocicloalquilo no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con halógeno, CF₃, alquilo (C1-C6) y alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H;
- 30 en todas sus formas estereoisoméricas, enantioméricas y sus mezclas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y formas tautoméricas.

Otra forma de realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I, en donde

- 35 R1 es alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C6), alquilen (C0-C6)-O-alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14), en donde alquilo, alquilen,

- arilo y cicloalquilo pueden no ser sustituidos o pueden ser mono-, di- o trisustituidos con F, Cl, Br, alquilo (C1-C6), O-alquilo (C1-C6), CF₃, OCF₃;
- R2, R3 son, de modo independiente, H, halógeno, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H, en donde alquilo y alquilen no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con F;
- A es arilo (C6-C14), heteroarilo (C5-C6);
- R4, R5 son, de modo independiente, H, alquilo (C1-C6), halógeno, alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-H, SCF₃, en donde alquilo y alquilen no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con F;
- R6, R7, R8 y R9 son, de modo independiente, H, alquilo (C1-C6), no sustituido o mono-, di- o trisustituido con halógeno, y en donde al menos un par de R6 y R7, R8 y R9 o R7 y R8, junto con los átomos de C a los que están conectados, forman un cicloalquilo (C3-C13) o un heterocicloalquilo (C3-C9), en donde cicloalquilo y heterocicloalquilo no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con halógeno y alquilo (C1-C6); en todas sus formas estereoisoméricas, enantioméricas y sus mezclas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y formas tautoméricas.
- Otra forma de realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I, en donde
- R1 es alquilo (C1-C6), no sustituido o mono-, di- o trisustituido con F;
- R2, R3 son, de modo independiente, H, halógeno, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H, en donde alquilo y alquilen no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con F;
- A es arilo (C6-C10), heteroarilo (C5-C6);
- R4, R5 son, de modo independiente, H, alquilo (C1-C6), halógeno, alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-H, en donde alquilo y alquilen no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con F;
- R6, R7, R8 y R9 son, de modo independiente, H, alquilo (C1-C6), no sustituido o mono-, di- o trisustituido con halógeno, y en donde al menos un par de R6 y R7, R8 y R9 o R7 y R8, junto con los átomos de C a los que están conectados, forman un cicloalquilo (C3-C13) o un heterocicloalquilo (C3-C9), en donde cicloalquilo y heterocicloalquilo no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con halógeno y alquilo (C1-C6); en todas sus formas estereoisoméricas, enantioméricas y sus mezclas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y formas tautoméricas.

Otra forma de realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I, en donde

R1 es alquilo (C1-C6), no sustituido o mono, di- o trisustituido con F;

R2, R3 son, de modo independiente, H, halógeno, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C4)-O-
alquilen (C0-C4)-H;

A es fenilo, tiofeno;

R4 es Oalquilo (C1-C4) y está en posición orto;

R5 es CF3 y está en posición para;

dos de R6, R7, R8 y R9 son H y al menos un par de R6 y R7 o R7 y R8, junto con los
átomos de C a los que están conectados, forman un cicloalquilo (C3-C13);
en todas sus formas estereoisoméricas, enantioméricas y sus mezclas en cualquier
relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y formas tautoméricas.

Otra forma de realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I, en donde

R1 es alquilo (C1-C6), CF3;

R2, R3 son H;

A es fenilo;

R4 es Oalquilo (C1-C4) y está en posición orto;

R5 es CF3 y está en posición para;

dos de R6, R7, R8 y R9 son H y al menos un par de R6 y R7 o R7 y R8 junto con los
átomos de C a los que están conectados forman un cicloalquilo (C5-C6);
en todas sus formas estereoisoméricas, enantioméricas y sus mezclas en cualquier
relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y formas tautoméricas.

Otra forma de realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I, en donde

A es fenilo,

R4 es etoxi y está en posición orto.

Otra forma de realización de acuerdo con la invención son los compuestos:

2-Etoxi-N-{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]

-ciclohexilmetil}-4-trifluorometil-benzamida

2-Etoxi-N-{trans-2-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)

-fenil]-ciclopentil}-4-trifluorometil-benzamida

2-Etoxi-N-{cis-2-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)

-fenil]-ciclopentil}-4-trifluorometil-benzamida

2-Etoxi-N-{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]

- ciclopentilmetil}-4-trifluorometil-benzamida
 2-Etoxi-N-{trans-2-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-
 -fenil]-ciclopropil}-4-trifluorometil-benzamida
 2-Etoxi-N-{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]
 5 -ciclobutilmetil}-4-trifluorometil-benzamida
 {1-[4-(5-Isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclobutilmetil}-amida del ácido 3-
 etoxi-5-trifluorometil-tiofen-2-carboxílico
 2-Etoxi-4-trifluorometil-N-{1-[4-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-
 ciclopentilmetil}-benzamida.
- 10 Esta invención también abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención descritas en esta memoria.

Tal como se usa en la presente memoria, el término alquilo se debe entender en el sentido más amplio como residuos hidrocarbonados saturados que pueden ser lineales, es decir, de cadena lineal, o ramificados. Si no se define de otra manera, el

15 alquilo tiene 1 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de "-alquilo (C1-C8)" son residuos de alquilo que contienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono y son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo, los n-isómeros de estos residuos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, sec-butilo, terc-butilo o terc-pentilo. El término "

20 alquilo (C0-C8)" es un residuo hidrocarbonado que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, en el que el término "-alquilo C0" es un enlace covalente. Todas estas afirmaciones se aplican también al término alquileno.

Tal como se usa en la presente memoria, el término alquenilo se debe entender en el sentido más amplio como residuos hidrocarbonados que tienen 1 a 4

25 enlaces dobles y que pueden ser lineales, es decir, de cadena lineal, o ramificados. Si no se define de otra manera, el alquenilo tiene 2 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de "-alquenilo (C2-C8)" son residuos de alquenilo que contienen 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (= alilo), 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 5-hexenilo o 1,3-pentadienilo. Todas

30 estas afirmaciones se aplican también al término alquenileno.

Tal como se usa en la presente memoria, el término alquinilo se debe entender en el sentido más amplio como residuos hidrocarbonados que tienen 1 a 4 enlaces triples y que pueden ser lineales, es decir, de cadena lineal, o ramificados. Si no se define de otra manera, el alquinilo tiene 2 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de "

35 alquinilo (C2-C8)" son residuos de alquinilo que contienen 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos

de carbono, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (= propargilo) o 2-butinilo. Todas estas afirmaciones se aplican también al término alquilideno.

Todos estos enunciados se aplican también si aparece un grupo alquilo como sustituyente en otro residuo, por ejemplo en un residuo alquiloxi, un residuo alquiloxicarbonilo o un residuo arilalquilo.

Si no se define de otro modo, alquilo, alquilen, alquenilo, alquenileno, alquinilo y alquinileno son no sustituidos o mono-, di- o trisustituidos de modo independiente entre sí con grupos apropiados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), CO-O-alquilo (C1-C4), CO-O-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), CO-O-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H, CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), alquenilo (C2-C6), alquinilo (C2-C6), O-alquilo (C0-C6), O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), O-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C12), O-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-CO-O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), O-CO-O-alquilo (C1-C4), O-CO-O-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), O-CO-O-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), S-alquilo (C1-C4), S-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), S-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), S-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO-alquilo (C1-C4), SO-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO₂-alquilo (C1-C4), SO₂-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO₂-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO₂-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO₂-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO₂-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H, SO₂-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO₂-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), donde el anillo arilo o heterocíclico es no sustituido o mono- o disustituido con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C1-C6), alquilo (C1-C6), N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H; N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H, N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-alquilo (C0-C4), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-O-

alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-O-alquilo (C0-C4), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-O-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-O-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilo (C0-C4), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), donde el anillo arilo o heterocíclico es no sustituido o mono- o disustituido con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C1-C6), alquilo (C1-C6), N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C1-C6), SF₅, CONH₂.

El término cicloalquilo se debe entender como ciclo hidrocarbonado saturado que contiene de 3 a 13 átomos de carbono en un anillo mono- o bicíclico, fusionado, en puente o espirocíclico. Ejemplos de residuos de alquilo cíclico cicloalquilo (C3-C13) son residuos cicloalquilo que contienen 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 átomos de carbono del anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, cicloundecilo o ciclododecilo. El término cicloalquilo también incluye grupos bicíclicos en donde cualquiera de los anillos cicloalquilo anteriores está fusionado con un anillo benceno, por ejemplo, indano y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

El término cicloalqueno se debe entender como ciclo hidrocarbonado insaturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono en un anillo mono- o bicíclico, fusionado o en puente, en donde uno, dos o tres enlaces dobles no están ubicados dentro de un grupo alquilo cíclico de tal manera que resulta un sistema aromático. Ejemplos de grupos cicloalqueno insaturados son ciclopentenilo o ciclohexenilo, que pueden estar unidos por medio de cualquier átomo de carbono. El término cicloalqueno también incluye grupos bicíclicos en donde cualquiera de los anillos cicloalqueno anteriores está fusionado con un anillo benceno, por ejemplo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,4-dihidronaftaleno y 1H-indeno.

Si no se define de otro modo, cicloalquilo o cicloalqueno son no sustituidos o mono-, di- o trisustituidos de modo independiente entre sí con grupos apropiados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), CO-O-alquilo (C1-C4), CO-O-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), CO-O-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C1-C6)-H, CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), CON(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquilo (C3-C6), alqueno

- (C2-C6), alquínilo (C2-C6), alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-alquilo (C0-C6), alquilen (C0-C4)-O-alquilo (C0-C4), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-CO-O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), O-CO-O-alquilo (C1-C4), O-CO-O-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), O-CO-O-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), O-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H, O-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), O-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), S-alquilo (C1-C4), S-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), S-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), S-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO-alquilo (C1-C4), SO-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO₂-alquilo (C1-C4), SO₂-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO₂-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO₂-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO₂-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO₂-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H, SO₂-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO₂-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), donde el anillo arilo o heterocíclico es no sustituido o mono- o disustituido con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C1-C6), (C1-C6)-alquilo, N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H;
- N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H, N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-alquilo (C0-C4), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-O-alquilo (C0-C4), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-O-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-O-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilo (C0-C4), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), donde el anillo arilo o heterocíclico es no sustituido o mono- o disustituido con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-

alquilo (C1-C6), N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C1-C6), SF₅, CONH₂.

El término "arilo" se entiende como anillo hidrocarbonado aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono en un anillo mono- o bicíclico. Ejemplos de
 5 anillos arilo (C6-C14) son fenilo, naftilo, por ejemplo, 1-naftilo y 2-naftilo, bifenililo, por ejemplo, 2-bifenililo, 3-bifenililo y 4-bifenililo, antrilo o fluorenilo. Los anillos bifenililo, anillo naftilo y, en particular, anillo fenilo son también formas de realización del anillo arilo.

Los términos heterociclo significan anillos hidrocarbonados (heterocicloalquilo)
 10 saturados, (heterocicloalqueno) parcialmente insaturados o (heteroarilo) insaturados que contienen de 3 a 15 átomos de carbono en un anillo mono- o bicíclico, fusionado, en puente o espirocíclico, en donde 1 a 5 átomos de carbono de los 3 a 15 átomos de carbono del anillo están reemplazados por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde también los heteroátomos pueden estar oxidados, por
 15 ejemplo, N=O, S=O, SO₂. Ejemplos de heterociclos son acridinilo, azaíndol (1H-pirrolopiridinilo), azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo,
 20 cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 3,3-dioxo[1,3,4]oxatiazinilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo,
 25 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxatienpanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, oxetanilo, oxocanilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, pira, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo,
 30 quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo,

tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidropiridino, tetrahidrotiofeno, tetrazino, tetrazolo, 6H-1,2,5-tiadiazino, 1,2,3-tiadiazolo, 1,2,4-tiadiazolo, 1,2,5-tiadiazolo, 1,3,4-tiadiazolo, tiantreno, 1,2-tiazino, 1,3-tiazino, 1,4-tiazino, 1,3-tiazolo, tiazolo, tiazolidino, tiazolino, tieno, tietano, tienotiazolo, tienooxazolo, tienoimidazolo, tiomorfolino, tiofeno, tiofeno, tiopirano, 1,2,3-triazino, 1,2,4-triazino, 1,3,5-triazino, 1,2,3-triazolo, 1,2,3-triazolo, 1,2,4-triazolo, 1,2,5-triazolo, 1,3,4-triazolo y xanteno.

Los anillos heterocíclicos son no sustituidos o mono-, di- o trisustituidos con grupos apropiados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-

10 alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), CO-O-alquilo (C1-C4), CO-O-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), CO-O-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C1-C6)-H, CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), CON(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquilo (C3-C6), alqueno (C2-C6), alquino (C2-C6), alquilen (C0-C4)-arilo

15 (C6-C10), alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-alquilo (C0-C6), alquilen (C0-C4)-O-alquilo (C0-C4), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-CO-O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), O-CO-O-alquilo (C1-C4), O-CO-O-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), O-CO-O-alquilen (C0-C4)-

20 heterociclo (C3-C15), O-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), O-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H, O-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), O-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), S-alquilo (C1-C4), S-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), S-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), S-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO-alquilo

25 (C1-C4), SO-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO₂-alquilo (C1-C4), SO₂-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO₂-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO₂-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO₂-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO₂-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H, SO₂-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen

30 (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO₂-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), donde el anillo arilo o heterocíclico es no sustituido o mono- o disustituido con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C1-C6), (C1-C6)-alquilo, N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H;

N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H, N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H)-

35 cicloalquilo (C1-C6), N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilen

(C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-alquilo (C0-C4), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-O-alquilo (C0-C4), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-O-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-O-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilo (C0-C4), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), donde el anillo arilo o heterocíclico es no sustituido o mono- o disustituido con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C1-C6), alquilo (C1-C6), N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C1-C6), SF₅, CONH₂.

El término "residuo oxo" u "O=" se refiere a residuos tales como carbonilo (-CO-), nitroso (-N=O), sulfinilo (-SO- o sulfonilo (-SO₂-).

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

Los átomos de carbono ópticamente activos, presentes en los compuestos de la fórmula I, pueden tener cada uno, de modo independiente entre sí, la configuración R o la configuración S. Los compuestos de fórmula I pueden estar presentes en forma de enantiómeros puros o diastereoisómeros puros o en forma de mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, por ejemplo, en forma de racematos. La presente invención se refiere a enantiómeros puros y a mezclas de enantiómeros, así como a diastereoisómeros puros y a mezclas de diastereoisómeros. La invención comprende mezclas de dos o más de dos estereoisómeros de la fórmula I y comprende todas las relaciones de los estereoisómeros en las mezclas. En el caso en el que los compuestos de fórmula I puedan estar presentes en forma de isómeros E o isómeros Z (o isómeros cis o isómeros trans) la invención se refiere tanto a isómeros E puros como a isómeros Z puros como a mezclas E/Z en todas las proporciones. La invención comprende también todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I.

Los diastereómeros, que incluyen isómeros E/Z, se pueden separar en isómeros individuales, por ejemplo, por cromatografía. Los racematos pueden separarse en los dos enantiómeros por los métodos habituales, por ejemplo por cromatografía en fases quirales o por resolución, por ejemplo, por cristalización de sales diastereoméricas obtenidas con ácidos o bases ópticamente activos. Los compuestos

estereoquímicamente uniformes de la fórmula I también se pueden obtener empleando materiales de inicio estereoquímicamente uniformes o usando reacciones estereoselectivas.

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

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

Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, tal como, por ejemplo, el trifluoroacetato, pertenecen igualmente al marco de esta invención como productos intermedios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para ser empleadas en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones *in vitro*.

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

Los derivados fisiológicamente funcionales también incluyen profármacos de los compuestos de la invención, como se describen, por ejemplo, H. Okada et al., en

Chem. Pharm. Bull, 1994, 42, 57-61. Dichos profármacos se pueden metabolizar in vivo a un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser ellos mismos activos o no serlo.

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

Todas las referencias al "compuesto o compuestos de la fórmula I" en lo sucesivo se refieren al compuesto o a los compuestos de la fórmula I tal como han sido descritos anteriormente, y a sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales tal como se describe en esta memoria.

Uso

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

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

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

actividad de los diferentes PPAR puede ser modulada por diferentes ácidos grasos y derivados de ácidos grasos y compuestos sintéticos en diferentes grados. Para revisiones relevantes sobre las funciones, efectos fisiológicos y fisiopatología, véase: Berger, J. et al., *Annu. Rev. Med.*, 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., *J. Med. Chem.*, 2000, 43(4), 527-550; Kliewer, S. et al., *Recent Prog. Horm. Res.*, 2001, 56, 239-63; Moller, D.E. y Berger, J.P., *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003, 27 Suppl 3, 17-21; Ram, V.J., *Drugs Today*, 2003, 39(8), 609-32).

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

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

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

Numerosas publicaciones demuestran que el PPAR-delta provoca la
35 proliferación y diferenciación de los queratinocitos, lo cual indica su papel en trastornos

de la piel y curación de heridas (Di-Poi, N. et al., J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., 2003, 85(2-5), 257-65; Tan, N.S. et al., Am. J. Clin. Dermatol., 2003,4(8), 523-30; Wahli, W., Swiss Med Wkly., 2002, 132(7-8), 83-91).

Parece que el PPAR-delta es expresado significativamente en el SNC; sin embargo sigue sin descubrirse la mayor parte de su función en éste. Sin embargo, tiene un interés particular el descubrimiento de que el PPAR-delta era expresado en oligodendrocitos de roedores, las principales células productoras de lípidos del SNC (J. Granneman, et al., J. Neurosci. Res., 1998, 51, 563-573). Además, también se encontró que un agonista selectivo del PPAR-delta aumentaba significativamente la expresión génica de mielina oligodendroglial y el diámetro de la vaina de mielina en cultivos de ratón (I. Saluja et al., Glia, 2001, 33, 194-204). Por lo tanto, los activadores del PPAR-delta se pueden usar para el tratamiento de enfermedades de desmielinización y dismielinización. El uso de agonistas del receptor delta activados por proliferadores de peroxisomas para el tratamiento de MS y otras enfermedades desmielinizantes se pueden mostrar según se describe en el documento WO2005/097098.

Los estados de desmielinización se ponen de manifiesto por la pérdida de mielina, las múltiples capas densas de lípidos y proteína que cubren muchas fibras nerviosas. Estas capas son proporcionadas por la oligodendroglia en el sistema nervioso central (SNC), y las células Schwann en el sistema nervioso periférico (SNP). En pacientes con estados de desmielinización, la desmielinización puede ser irreversible; normalmente va acompañada o seguida de degeneración axonal, y a menudo de degeneración celular. La desmielinización se puede producir como resultado de daño neuronal o daño a la propia mielina, sea debido a respuestas inmunitarias aberrantes, lesión local, isquemia, trastornos metabólicos, agentes tóxicos, o infecciones víricas (Prineas y McDonald, Demyelinating Diseases. In Greenfield's Neuropathology, 6.sup.t ed. (Edward Arnold: New York, 1997) 813-811, Beers y Berkow, eds., The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17.sup.t 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

5 encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA) y encefalitis vírica aguda. Además, la mielitis transversa aguda, que es un síndrome en el que una transección aguda de la médula espinal de causa desconocida afecta tanto a la materia gris como a la blanca en uno o más segmentos torácicos adyacentes, puede dar como resultado la desmielinización. También, los trastornos en los que las células gliales formadoras de

10 mielina son dañadas, incluyendo lesiones de la médula espinal, neuropatías y lesión nerviosa.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I adecuados para modular la actividad de los PPAR, especialmente la actividad de los PPAR-delta y PPAR-alfa. Dependiendo del perfil de modulación, los compuestos de fórmula I son

15 adecuados para el tratamiento, control y profilaxis de las indicaciones descritas en lo sucesivo, y para una serie de aplicaciones farmacéuticas diferentes relacionadas con éstas (véase, por ejemplo, Berger, J., et al., Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., J. Med. Chem., 2000, 43(4), 527-550; Kliewer, S. et al., Recent Prog. Horm. Res., 2001, 56, 239-63; Fruchart, J.C. et al., 2001, Pharmacological Research, 44(5), 345-52; Kersten, S. et al., Nature, 2000, 405, 421-424; Torra, I.P. et al., Curr Opin Lipidol, 2001, 12, 245-254).

20

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

1. - Trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de uso de la glucosa.
 - 25 - Trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina
 2. Diabetes mellitus, especialmente la diabetes de tipo 2, incluyendo la prevención de las secuelas asociadas con ésta.
- Son aspectos particulares a este respecto:
- 30 - hiperglucemia,
- mejora de la resistencia a la insulina,
- mejora de la tolerancia a la glucosa
- protección de las células β pancreáticas
- prevención de trastornos macro y microvasculares
- 35 3. Dislipidemias y sus secuelas tales como, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad

cardíaca coronaria, trastornos cerebrovasculares etc., especialmente (pero sin limitarse a éstos) aquellos caracterizados por uno o más de los siguientes factores:

- altas concentraciones de triglicéridos en el plasma, altas concentraciones de triglicéridos en el plasma posprandial,
- 5 - 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
- 10 4. 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
 - 15 - insuficiencia cardíaca, tal como por ejemplo (pero no limitada a estos), después de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca hipertensiva o cardiomiopatía
- 5. Trastornos o estados en los que están implicadas reacciones inflamatorias:
 - aterosclerosis, tal como, por ejemplo (pero sin limitarse a estas), esclerosis coronaria incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, ictus
 - 20 - restenosis o reoclusión vascular
 - enfermedades inflamatorias del intestino crónicas, por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa
 - asma
 - lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios tales como, por ejemplo, artritis reumatoidea
 - 25 - otros trastornos inflamatorios
- 6. Trastornos del ciclo celular o de procesos de diferenciación celular
 - tumores de células adiposas
 - carcinomas lipomatosos tales como, por ejemplo, liposarcomas
 - 30 - 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
 - 35 - angiogénesis

7. Trastornos desmielinizantes y otros trastornos neurodegenerativos de los sistemas nervioso central y periférico, incluyendo:
- enfermedad de Alzheimer
 - esclerosis múltiple
 - 5 - enfermedad de Parkinson
 - adrenoleucodistrofia (ALD)
 - adrenomieloneuropatía
 - mielopatía vacuolar asociada con el SIDA
 - mielopatía asociada con HTLV
 - 10 - atrofia óptica hereditaria de Leber
 - leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
 - panencefalitis esclerosante subaguda
 - síndrome de Guillian-Barre
 - paraparesia espástica tropical
 - 15 - encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA)
 - encefalitis vírica aguda
 - miелitis transversa aguda
 - trauma de la médula espinal y cerebral
 - enfermedad de Charcot-Marie-Toot
 - 20 8. Trastornos de la piel y/o trastornos de los procesos de curación de heridas:
 - dermatosis eritematoescamosas, tales como, por ejemplo, psoriasis
 - acné vulgar
 - otros trastornos de la piel y estados dermatológicos que son modulados por el PPAR
 - 25 - eczemas y neurodermatitis
 - dermatitis tales como, por ejemplo, dermatitis seborreica o fotodermatitis
 - queratitis y queratosis, tales como por ejemplo, queratosis seborreica, queratosis senil, queratosis actínica, queratosis fotoinducida o queratosis folicular
 - 30 - queloides y profilaxis queloides
 - verrugas, entre ellas condiloma o condiloma acuminata
 - infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) tales como, por ejemplo, papilomatosis venéreas, verrugas víricas, tales como, por ejemplo, molusco contagioso, leucoplasia
 - 35 - dermatosis papular, por ejemplo, liquen plano

- cáncer de piel tales como, por ejemplo, carcinomas de células basales, melanomas o linfomas cutáneos de células T
- tumores epidérmicos benignos localizados tales como, por ejemplo, queratoderma, nevo epidérmico
- 5 - sabañones
- curación de heridas
- 9. Otros trastornos
- hipertensión arterial
- pancreatitis
- 10 - síndrome X
- síndrome del ovario poliquístico (SOP)
- asma
- artrosis
- lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
- 15 - vasculitis
- síndrome de Wasting (caquexia)
- gota
- síndrome de isquemia/reperfusión
- 20 - síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA)

Formulaciones

- La cantidad de un compuesto de fórmula I necesaria para lograr el efecto biológico deseado, depende de una serie de factores, por ejemplo, del compuesto específico elegido, del empleo pretendido, del modo de administración y del estado clínico del paciente. Generalmente la dosis diaria está en el intervalo de 0,001 mg a 100 mg (típicamente de 0,01 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo, 0,1-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,001 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar adecuadamente en forma de infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones adecuadas para infusión para estos propósitos, pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis solas pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. Por lo tanto, las ampollas para inyectables pueden contener, por ejemplo, 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de una sola dosis que se pueden administrar por vía oral, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos, pueden contener, por ejemplo, de 0,05 a 1000 mg, típicamente de 0,5 a

600 mg. Para la terapia de los estados antes mencionados, los compuestos de fórmula I se pueden usar como el propio compuesto, pero preferiblemente están en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable, en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la
5 composición, y no ser dañino para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una dosis única, por ejemplo, en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso de ingrediente activo. Del mismo modo, puede haber presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos de la
10 fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son las adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por
15 ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque la vía de administración más adecuada depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad del trastorno que se va a tratar, y de la naturaleza del compuesto de fórmula I usado en cada caso. Las formulaciones revestidas y formulaciones revestidas de liberación lenta también están dentro del marco de la invención. Se prefieren las
20 formulaciones resistentes a ácidos y a jugo gástrico. Revestimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden
25 estar en forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, sellos, comprimidos para chupar o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula I; en forma de polvos o gránulos, en forma de disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite en agua o agua en aceite. Estas composiciones, como ya se ha
30 mencionado, se pueden preparar por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que el principio activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales) se ponen en contacto. En general, las composiciones se producen por mezcla uniforme y homogénea del ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual el producto se moldea si es
35 necesario. Por lo tanto, se puede preparar un comprimido, por ejemplo, por

compresión o moldeo de un polvo o gránulos del compuesto, según sea adecuado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos se pueden producir por compresión del compuesto en forma fluida tal como, por ejemplo, un polvo o gránulos, cuando sea adecuado, mezclado con un aglutinante, deslizante, diluyente inerte y/o uno (o más) agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s), en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeo del compuesto, que está en forma de polvo y se humedece con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración peroral (sublingual) comprenden comprimidos para chupar que contienen un compuesto de fórmula I con un aroma, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábica.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula I, que preferiblemente son isotónicas con la sangre del receptor al que van dirigidas. Estas preparaciones preferiblemente se administran por vía intravenosa, aunque la administración también puede ser por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones se pueden preparar preferiblemente mezclando el compuesto con agua y haciendo que la solución resultante sea estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de la invención contienen generalmente de 0,1 a 5 % en peso del compuesto activo.

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

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

También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos pueden estar en forma de una escayola que es adecuada para un contacto con la epidermis del paciente a largo

plazo. Dichas escayolas, contienen adecuadamente el ingrediente activo en una solución acuosa que está tamponada, cuando es adecuado, disuelta y/o dispersa en un adhesivo o dispersa en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo es de aproximadamente 1 % a 35 %, preferiblemente de aproximadamente 3 % a 15 %. Una posibilidad es que el ingrediente activo sea liberado por electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

Los compuestos de la fórmula I se distinguen por los efectos favorables en trastornos metabólicos. Influyen de forma beneficiosa en el metabolismo de lípidos y azúcar, en particular disminuyen el nivel de triglicéridos y son adecuados para la prevención y tratamiento de la diabetes de tipo II y la aterosclerosis y sus diversas secuelas.

Combinaciones con otros medicamentos

Los compuestos de la invención pueden ser administrados de forma individual o en combinación con una o varias otras sustancias farmacológicamente activas. En particular, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con ingredientes activos con una acción farmacológica similar. Por ejemplo, se pueden administrar en combinación con ingredientes activos que tienen efectos favorables sobre los trastornos metabólicos o trastornos frecuentemente asociados con ellos.

Ejemplos de dichos medicamentos son

1. medicamentos que disminuyen la glucosa en sangre, antidiabéticos,
2. principios activos para el tratamiento de dislipidemias,
3. medicamentos antiateroscleróticos,
4. agentes antiobesidad,
5. ingredientes activos antiinflamatorios
6. principios activos para el tratamiento de tumores malignos
7. ingredientes activos antitrombóticos,
8. ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión arterial,
9. ingredientes activos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y
10. ingredientes activos para el tratamiento y/o prevención de complicaciones causadas por la diabetes o asociadas con la diabetes.
11. ingredientes activos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas
12. ingredientes activos para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central
13. ingredientes activos para el tratamiento de adicción a las drogas, la nicotina y el

alcohol

14. analgésicos

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

Los otros ingredientes activos también particularmente apropiados para las preparaciones combinadas son:

10 Todos los productos antidiabéticos mencionados en la Rote Liste 2006, capítulo 12; todos los agentes reductores/supresores del apetito mencionados en la Rote Liste 2006, capítulo 1; todos los agentes reductores de lípidos mencionados en la Rote Liste 2006, capítulo 58. Se pueden combinar con el compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención, en particular, para una mejora sinérgica de la actividad. La combinación de compuesto activo se puede administrar ya sea por administración separada de los compuestos activos al paciente o en forma de preparaciones combinadas en las que está presente una pluralidad de compuestos activos en una preparación farmacéutica. La mayoría de los compuestos activos enumerados más abajo se describen en USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US
15 Pharmacopeia, Rockville 2001.

Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados insulínicos, tales como, por ejemplo, Lantus® (see www.lantus.com) o HMR 1964 o los descritos en WO2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de acción rápida (ver documento US 6,221,633), insulinas inhalables, tales como, por ejemplo, Exubera® o insulinas orales, tales como, por ejemplo, IN-105 (Nobex) u Oral-lyn™ (Generex Biotechnology),
25 derivados de GLP-1 tales como, por ejemplo, Exenatide, Liraglutide o los descritos en el documento WO 98/08871 o WO2005027978 por Novo Nordisk A/S, en el documento WO 01/04156 por Zealand o en el documento WO 00/34331 por Beaufour-Ipsen, pramlintida acetato (Symlin; Amilin Pharmaceuticals), y también ingredientes
30 activos hipoglucemiantes de acción oral.

Los compuestos activos incluyen, con preferencia,
sulfonilureas,
biguanidinas,
meglitinidas,
35 oxadiazolidindionas,

- tiazolidindionas,
 inhibidores de glucosidasa,
 inhibidores de glucógeno-fosforilasa,
 antagonistas de glucagón,
 5 activadores de glucoquinasa,
 inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa,
 moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4),
 inhibidores de glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT),
 agonistas de GLP-1,
 10 abridores del canal de potasio, tales como, por ejemplo, los descritos en los
 documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 por Novo Nordisk A/S,
 inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV),
 sensibilizadores de insulina,
 inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis
 15 y/o glucogenólisis,
 moduladores de la captación de glucosa, el transporte de glucosa y la retroresorción
 de glucosa,
 inhibidores de 11 β -HSD1,
 inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B),
 20 moduladores del cotransportador de sodio/glucosa 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2),
 compuestos que alteran el metabolismo de los lípidos tales como ingredientes activos
 antihiperlipidémicos e ingredientes activos antilipidémicos,
 compuestos que reducen la ingesta de alimentos o la absorción de alimentos,
 compuestos que incrementan la termogénesis,
 25 moduladores de PPAR y RXR e
 ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las
 células beta.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se
 administra en combinación con un inhibidor de la HMGCoA reductasa, tales como
 30 simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina,
 rosuvastatina o L-659699.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se
 administra en combinación con un inhibidor de la resorción del colesterol, tales como,
 por ejemplo, ezetimibe, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (sitostanol/campesterol
 35 ascorbil fosfato; Forbes Medi-Tech, WO2005042692), MD-0727 (Microbia Inc.,

WO2005021497) o con compuestos tal como se describen en los documentos WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), WO2005062824 (Merck & Co.) o WO2005061451 y WO2005061452 (AstraZeneca AB).

5 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR gamma, tales como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570, R-483 o CS-011 (rivoglitazona).

10 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR alfa, tales como, por ejemplo, GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101 o DRF-10945.

15 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma, tales como, por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar, naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030 o como se describe en los documentos WO00/64888, WO00/64876, WO03/020269, WO2004075891, WO2004076402, WO2004075815, WO2004076447, WO2004076428, WO2004076401, WO2004076426, WO2004076427, WO2006018118, WO2006018115 y WO2006018116 o en J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

20 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR delta, tales como, por ejemplo, GW-501516 o tal como se describió en los documentos WO2005097762, WO2005097786, WO2005097763 y WO2006029699.

25 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con metaglidazas o con MBX-2044 u otros agonistas/antagonistas parciales de PPAR gamma.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un fibrato, tales como, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato o bezafibrato.

30 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de MTP, tales como, por ejemplo, implitapida, BMS-201038, R-103757 o los descritos en el documento WO2005085226.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de CETP, tales como, por ejemplo, torcetrapib o JTT-705.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la resorción de ácido biliar (ver, por ejemplo, los documentos US 6,245,744, US 6,221,897 o WO00/61568), tales como, por ejemplo, HMR 1741 o los descritos en los documentos DE 10 2005 033099,1 y DE 5 10 2005 033100,9.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un absorbedor polimérico del ácido biliar, tales como, por ejemplo, colestiramina o colesevelam.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inducidor del receptor LDL (ver el documento US 10 6,342,512), tales como, por ejemplo, HMR1171, HMR1586 o los descritos en el documento WO2005097738.

En una forma de realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Omacor® (ácidos grasos omega-3; ésteres etílicos altamente concentrados de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico). 15

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como, por ejemplo, avasimibe.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antioxidante, tales como, por ejemplo, OPC-14117, 20 probucol, tocoferol, ácido ascórbico, β -caroteno o selenio.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una vitamina, tales como, por ejemplo, vitamina B6 o vitamina B12.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un modulador de lipoproteína lipasa, tal como, por ejemplo, ibrolipim (NO-1886). 25

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ATP-citrato liasa, tal como, por ejemplo, SB-204990. 30

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de escualeno sintetasa, tal como, por ejemplo, BMS-188494 o tal como se describió en el documento WO2005077907.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista de lipoproteína(s), tal como, por ejemplo, gemcabeno (CI-1027).

5 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista de receptor HM74A, tal como, por ejemplo, ácido nicotínico.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de lipasa, tales como, por ejemplo, orlistato o cetilistato (ATL-962).

10 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con insulina.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una sulfonilurea, tales como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida.

15 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una biguanida, tal como, por ejemplo, metformina.

En otra forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una meglitinida, tales como, por ejemplo, repaglinida o nateglinida.

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

25 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa, tales como, por ejemplo, miglitol o acarbosa.

30 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un ingrediente activo que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, tales como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con más de uno de los compuestos mencionados con anterioridad, por ejemplo, en combinación con una sulfonilurea y metformina, una

sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de glucógeno fosforilasa, tales como, por ejemplo, PSN-357 o FR-258900 o los descritos en los documentos WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31 o WO2005067932.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con antagonistas del receptor de glucagón, tales como, por ejemplo, A-770077, NNC-25-2504 o tales como los descritos en los documentos WO2004100875 o WO2005065680.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con activadores de la glucoquinasa, tales como, por ejemplo, RO-4389620, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 o los descritos, por ejemplo, por Prosidion en los documentos WO2004072031, WO2004072066, WO 05103021 o WO 06016178, por Roche en los documentos WO 00058293, WO 00183465, WO 00183478, WO 00185706, WO 00185707, WO 01044216, GB 02385328, WO 02008209, WO 02014312, WO 0246173, WO 0248106, DE 10259786, WO 03095438, US 04067939 o WO 04052869, por Novo Nordisk en los documentos EP 1532980, WO 03055482, WO 04002481, WO 05049019, WO 05066145 o WO 05123132, por Merck/Banyu en los documentos WO 03080585, WO03097824, WO 04081001, WO 05063738 o WO 05090332, por Eli Lilly en el documento WO 04063194, o por Astra Zeneca en los documentos WO 01020327, WO 03000262, WO 03000267, WO 03015774, WO 04045614, WO 04046139, WO 05044801, WO 05054200, WO 05054233, WO 05056530, WO 05080359, WO 05080360 o WO 05121110.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la gluconeogénesis, tal como, por ejemplo, FR-225654.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa), tal como, por ejemplo, CS-917.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4), tal como, por ejemplo, KST-48 (D.-O. Lee et al.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004)).

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO2004101528.

- 5 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), tales como, por ejemplo, vildagliptina (LAF-237), sitagliptina (MK-0431), saxagliptina ((BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X o tal como se describió en los documentos WO2003074500,
10 WO2003106456, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874,2 o DE 10 2005 012873,4.

- En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se
15 administra en combinación con inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa-1 (11 β -HSD1), tal como, por ejemplo, BVT-2733 o los descritos, por ejemplo, en los documentos WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208,
20 WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877 o WO2005097759.

- En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se
25 administra en combinación con inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/ o DE 10 2004 060542,4.

- En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se
30 administra en combinación con moduladores del cotransportador de sodio/glucosa 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2), tales como, por ejemplo, KGA-2727, T-1095 y SGL-0010 o tal como se describen, por ejemplo, en los documentos WO2004007517, WO200452903, WO200452902, WO2005121161, WO2005085237, JP2004359630 o por A. L. Handlon en Expert Opin. ter. Patents (2005) 15(11), 1531-1540.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de lipasa sensible a hormonas (HSL), tales como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO01/17981, WO01/66531, WO2004035550, WO2005073199 o WO03/051842.

- 5 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) tales como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO199946262, WO200372197, WO2003072197 o WO2005044814.

- 10 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), tales como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2004074288.

- 15 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de glucógeno sintetasa quinasa-3 beta (GSK-3 beta), tales como los descritos, por ejemplo, en los documentos US2005222220, WO2004046117, WO2005085230, WO2005111018, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 o WO2004046117.

- 20 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la proteína quinasa C beta (PKC beta), tal como, por ejemplo, ruboxistaurina.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista del receptor de endotelina A, tal como, por ejemplo, avosentan (SPP-301).

- 25 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de "I-kappaB quinasa" (inhibidores IKK), tales como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553 o WO2005097129.

- 30 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del receptor de glucocorticoides tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO2005090336.

- 35 En otra forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de CART (ver "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety y gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);

- Los antagonistas de NPY tales como, por ejemplo, hidrocloreto de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}naftalen-1-sulfonamida (CGP 71683A); péptido YY 3-36 (PYY3-36) o compuestos análogos, tales como, por ejemplo, CJC-1682 (PYY3-36 conjugado con albúmina sérica humana mediante Cys34), CJC-1643
- 5 (derivado de PYY3-36 que se conjuga in vivo con la albúmina sérica) o los descritos en el documento WO2005080424;
- antagonistas del receptor 1 de cannabinoides, tales como, por ejemplo, rimonabant, SR147778 o aquellos descritos, por ejemplo, en los documentos EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343,
- 10 WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255,
- 15 WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111,
- 20 WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509 o WO2005077897;
- agonistas de MC4 (por ejemplo, [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxamida; documentos (WO 01/91752)) o LB53280, LB53279, LB53278 o THIQ,
- 25 MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 o los descritos en WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797,
- 30 WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077 o WO2006024390;
- antagonistas del receptor de orexina (por ejemplo, hidrocloreto de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A) o los descritos, por

- ejemplo, en los documentos WO200196302, WO200185693, WO2004085403 o WO2005075458);
- agonistas del receptor de histamina H3 (por ejemplo, sal de ácido 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-onoxálico (documento WO 00/63208) o los descritos en los documentos WO200064884, WO2005082893);
- 5 antagonistas de CRF (por ejemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585));
- antagonistas de CRF BP (por ejemplo, urocortina);
- agonistas de urocortina;
- 10 agonistas β_3 (tales como, por ejemplo, hidrocloruro de 1-(4-cloro-3-metansulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol (documento WO 01/83451));
- agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos);
- antagonistas del receptor de MCH (hormona concentradora de melanina) (tales como,
- 15 por ejemplo, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 o los compuestos descritos en WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2006018280, WO2006018279, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245,
- 20 WO2002002744, WO2003004027 o FR2868780);
- agonistas de CCK-A (tales como, por ejemplo, sal de ácido trifluoroacético de ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (documento WO 99/15525), SR-146131 (documento WO 0244150) o SSR-125180);
- 25 inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo, dexfenfluramina);
- compuestos mixtos de serotonina y noradrenérgicos (por ejemplo, documento WO 00/71549);
- agonistas del receptor 5-HT, por ejemplo, sal de ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazinoxálico (documento WO 01/09111);
- 30 agonistas del receptor 5-HT_{2C} (tales como, por ejemplo, APD-356, BVT-933 o los descritos en los documentos WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304 o WO2005082859);
- antagonistas del receptor 5-HT₆, tal como se describen, por ejemplo, en el documento WO2005058858;
- 35 agonistas del receptor de bombesina (agonistas BRS-3);

- antagonistas del receptor de galanina;
 hormona del crecimiento (por ejemplo, hormona del crecimiento humano o AOD-9604);
 compuestos liberadores de la hormona del crecimiento (6-benciloxi-1-(2-
 diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo
 5 (documento WO 01/85695));
 antagonistas del receptor de los secretagogos de la hormona de crecimiento
 (antagonistas de grelina) tal como, por ejemplo, A-778193 o los descritos en el
 documento WO2005030734;
 agonistas de TRH (ver, por ejemplo, documento EP 0 462 884);
 10 moduladores de proteína 2 ó 3 desacoplante;
 agonistas de leptina (ver, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.;
 Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. "Leptin agonists as a potential approach
 to the treatment of obesity". *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);
 agonistas de DA (bromocriptina o doprexina);
 15 inhibidores de lipasa/amilasa (tal como se describen, por ejemplo, en el documento
 WO 00/40569);
 inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasas (DGATs) tales como los descritos, por
 ejemplo, en los documentos US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491,
 WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492 o WO2005013907;
 20 inhibidores de sintetasa de ácido graso (FAS) tal como, por ejemplo, C75 o los
 descritos en el documento WO2004005277;
 oxintomodulina;
 oleoil-estronas
 o agonistas del receptor de la hormona tiroidea, tal como, por ejemplo, KB-2115 o los
 25 descritos en los documentos WO20058279, WO200172692, WO200194293,
 WO2003084915, WO2004018421 o WO2005092316.

En una forma de realización de la invención, el otro ingrediente activo es leptina;

- ver, por ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier;
 30 Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001),
 2 (10), 1615-1622.

En una forma de realización de la invención, el otro ingrediente activo es dexamfetamina o anfetamina.

- En una forma de realización de la invención, el otro ingrediente activo es fenfluramina
 35 o dexfenfluramina.

En otra forma de realización de la invención, el otro ingrediente activo es sibutramina.

En una forma de realización de la invención, el otro ingrediente activo es mazindol o fentermina.

- 5 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con agentes que confieren volumen, preferiblemente agentes que confieren volumen insolubles (véase, por ejemplo, algarroba/Caromax[®] (Zunft H J; y otros, Carob pulp preparation for el tratamiento de hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18 (5), 230-6). Caromax es un producto
- 10 que contiene carob de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Meno). Es posible la combinación con Caromax[®] dentro de una preparación, o bien se pueden administrar por separado los compuestos de fórmula I y Caromax[®]. En relación con esto, Caromax[®] se puede administrar también en forma de productos alimenticios, tales como por ejemplo, en
- 15 productos de panadería o barras de muesli.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO2003/077949 o WO2005012485.

- 20 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonistas de NAR-1 (receptor de ácido nicotínico) tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO2004094429.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonistas de CB2 (receptor de cannabinoides) tal como se describe, por ejemplo, en el documento US2005/143448.

- 25 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonistas de histamina 1 tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO2005101979.

- 30 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con bupropiona, tal como se describió en el documento WO2006017504.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con antagonistas de opioides tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO2005107806 o WO2004094429.

- 35 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de endopeptidasa neutros tal como se

describe, por ejemplo, en los documentos WO200202513, WO2002/06492, WO 2002040008, WO2002040022 o WO2002047670.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de NPY (neuropéptido Y) tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO2002047670.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de intercambio de sodio/hidrógeno tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO2003092694.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del receptor de glucocorticoides tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO2005090336.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonistas del receptor de nicotina tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO2004094429.

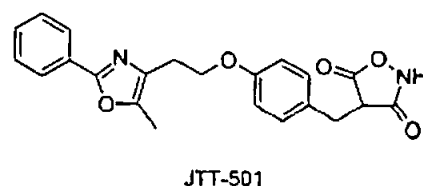
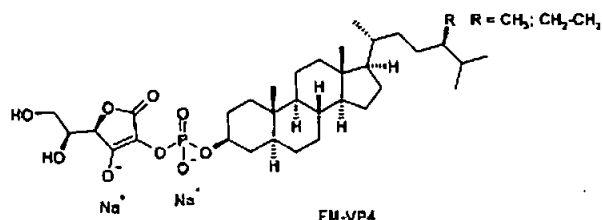
En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con NRIs (inhibidores de la recaptación de norepinefrina) tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO2002053140.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con MOA (E-beta-metoxiacrilato), tales como, por ejemplo, segelina, o tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO2002053140.

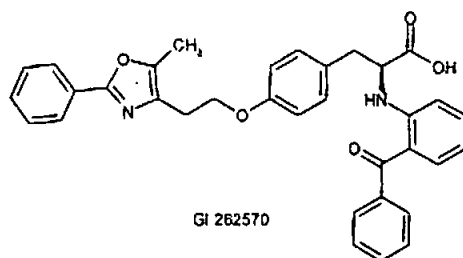
En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con ingredientes activos antitrombóticos, tales como, por ejemplo, clopidrogel.

Se debe entender que cada combinación apropiada de los compuestos de acuerdo con la invención con uno o varios de los compuestos mencionados con anterioridad y opcionalmente una o varias otras sustancias farmacológicamente activas está incluida en el alcance de la presente invención.

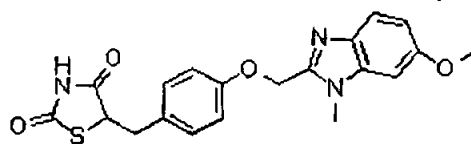
Las fórmulas para algunos de los códigos de desarrollo mencionadas con anterioridad se indican a continuación.



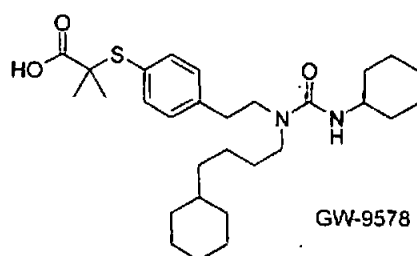
37



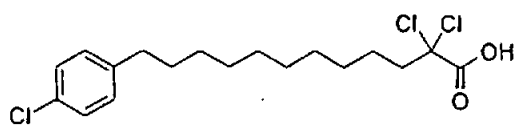
GI 262570



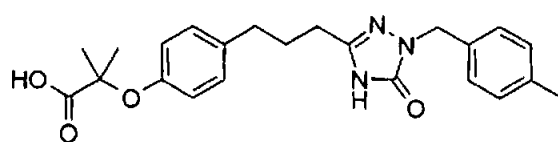
CS-011
Rivoglitazone



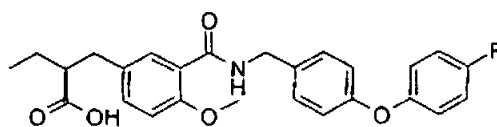
GW-9578



K-111

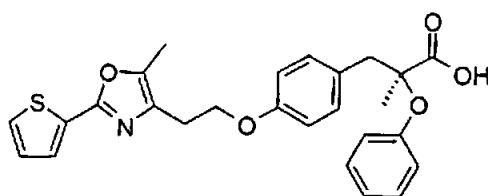


LY-674

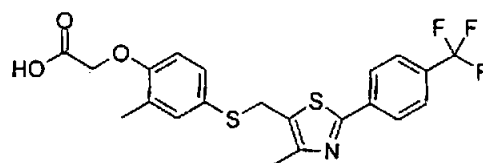


KRP-101

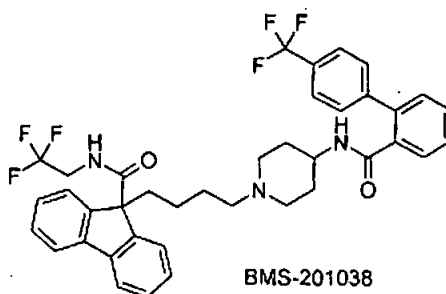
38



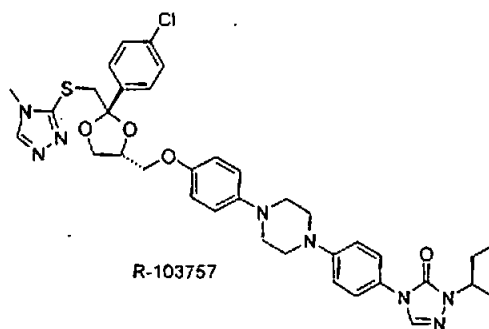
LY-510929



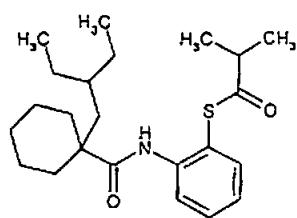
GW-501516



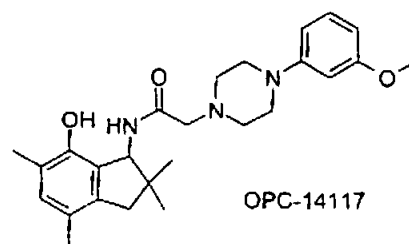
BMS-201038



R-103757

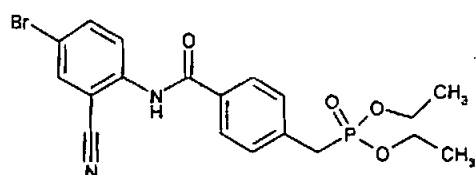


JTT-765

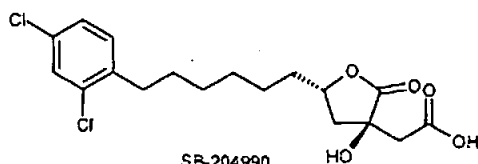


OPC-14117

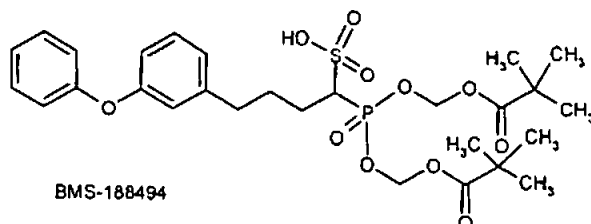
39



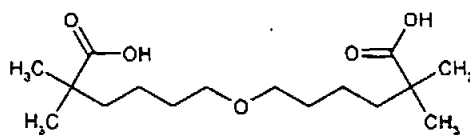
NO-1888



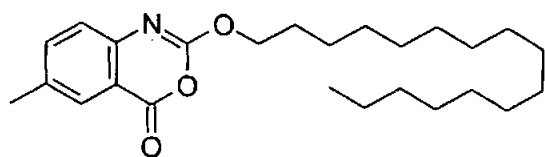
SB-204990



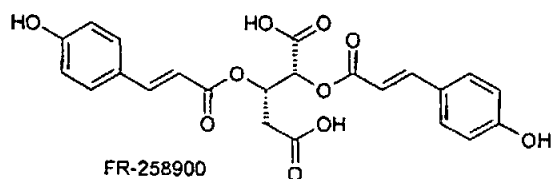
BMS-188494



CI-1027

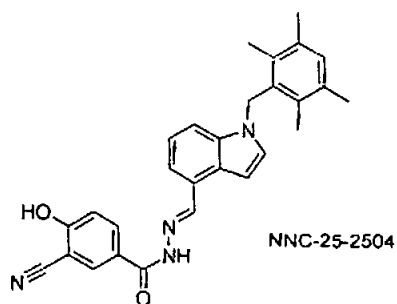


ATL-962

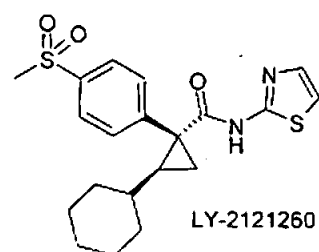


FR-258900

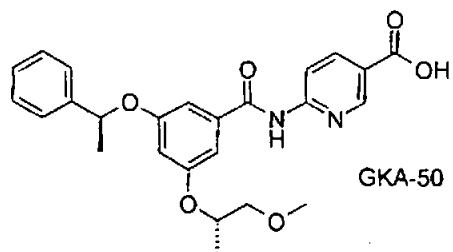
5



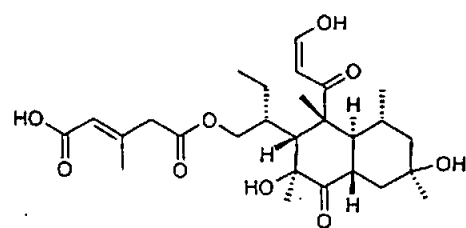
NNC-25-2504



LY-2121260

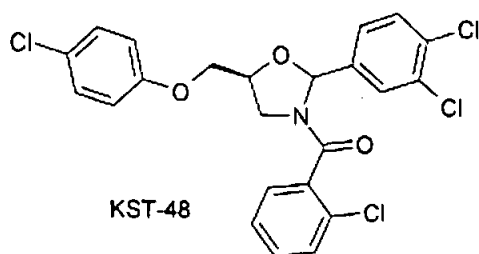


GKA-50

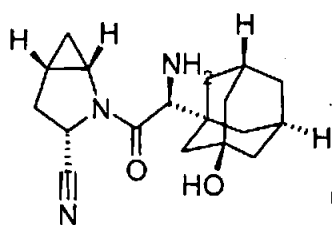


FR-225654

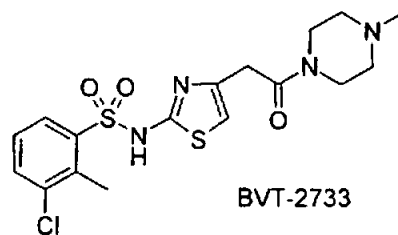
40



KST-48

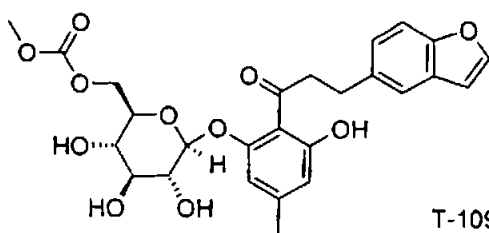


BMS-477118

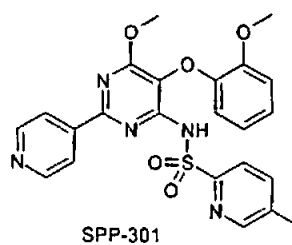


BVT-2733

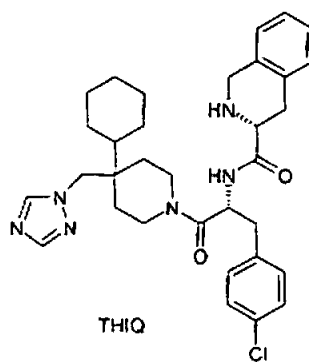
H-Cl



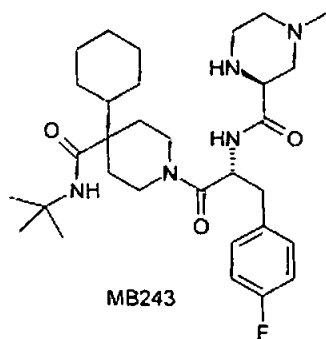
T-1095



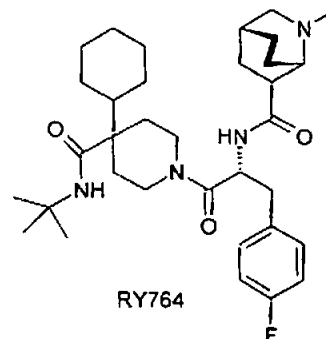
SPP-301



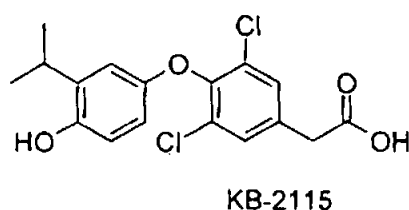
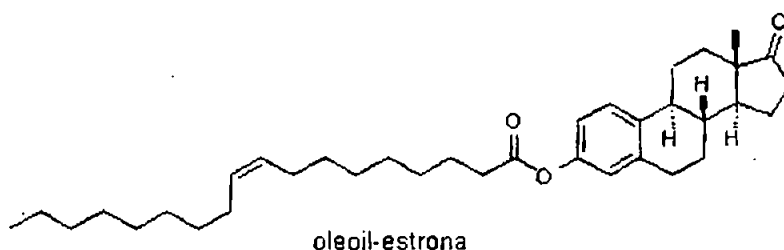
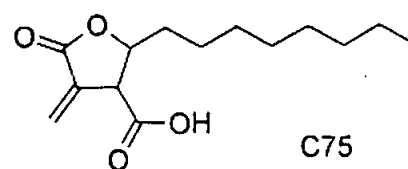
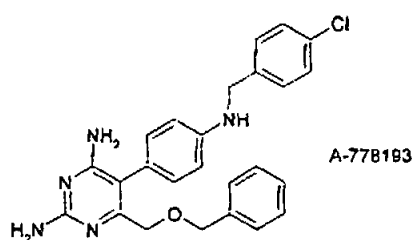
THIQ



MB243



RY764



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

- 5 Determinación de los valores de CE50 de los agonistas de PPAR en el ensayo de PPAR-alfa celular

Principio

- La potencia de las sustancias que se unen al PPAR-alfa humano y lo activan de forma agonista, se analiza usando una línea celular HEK transfectada de forma estable (HEK = riñón embrionario humano), que aquí se denomina línea celular de indicador de PPAR-alfa. Contiene dos elementos genéticos, un elemento indicador de luciferasa (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) y una proteína de fusión de PPAR-alfa (GR-GAL4-PPAR-alfa-humano-LBD) que media en la expresión del elemento indicador de luciferasa que depende de un ligando del PPAR-alfa. La proteína de fusión GR-GAL4-PPARalfa-humano-LBD expresada constitutiva y establemente, se une en el núcleo celular de la línea celular de indicador de PPAR-alfa por la parte de la proteína GAL4 a los patrones de unión del ADN de GAL4, 5' corriente arriba del elemento indicador de luciferasa que es integrado establemente en el genoma de la línea celular. En ausencia de un ligando de PPAR-alfa sólo hay una expresión débil del gen indicador de luciferasa, si en el ensayo se usa suero de ternero fetal con reducción de ácidos grasos (cs-FCS). Los ligandos del PPAR-alfa se unen y activan la proteína de fusión de PPAR-alfa, y así estimulan la expresión del gen indicador de luciferasa. La luciferasa que se forma se puede detectar por quimioluminiscencia mediante un

sustrato adecuado.

Construcción de la línea celular de indicador de PPAR-alfa

La línea celular de indicador de PPAR-alfa se preparó en dos etapas. Primero, se construyó el elemento indicador de luciferasa y se transfectó establemente en células HEK. Para este propósito, se clonaron cinco sitios de unión del factor de transcripción de levadura GAL4 (nº de acceso # AF264724) 5' corriente arriba de un promotor mínimo de MMTV de 68 pb de longitud (nº de acceso # V01175). La sección promotora mínima de MMTV contiene una caja CCAAT y un elemento TATA con el fin de permitir una transcripción eficaz por la RNA-polimerasa II. La clonación y secuenciación de la construcción de GAL4-MMTV se produce de forma análoga a la descrita por Sambrook J. et. al. (*Molecular cloning*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Después se clonó el gen de fotinus piralis (nº de acceso # M15077) 3' corriente abajo del elemento GAL4-MMTV. Después de la secuenciación, el elemento indicador de luciferasa que consistía en cinco sitios de unión de GAL4, promotor de MMTV y gen de luciferasa, se volvió a clonar en un plásmido que confiere resistencia a la zeocina con el fin de obtener el plásmido pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo. Este vector se transfectó en células HEK de acuerdo con lo expuesto por Ausubel, F.M. et al. (*Current protocols in molecular biology*, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995). Después se utilizó medio que contenía zeocina (0,5 mg/ml) para seleccionar un clon de célula estable adecuado que presentó muy poca expresión basal del gen de luciferasa.

En una segunda etapa, la proteína de fusión de PPAR-alfa (GR-GAL4-PPARalfa-humano-LBD) se introdujo en el clon de célula estable descrito. Para este propósito, inicialmente el ADNc que codifica los 76 aminoácidos N-terminales del receptor de glucocorticoides (nº de acceso # P04150) se unió a la sección de ADNc que codifica los aminoácidos 1-147 del factor de transcripción de levadura GAL4 (nº de acceso # P04386). El ADNc del dominio de unión del ligando del receptor PPAR-alfa humano (aminoácidos S167-Y468; nº de acceso # S74349) se clonó en el extremo 3' de esta construcción GR-GAL4. La construcción de fusión preparada de esta forma (GR-GAL4-PPAR-alfa-humano-LBD) se volvió a clonar en el plásmido pcDNA3 (Invitrogen) con el fin de permitir la expresión constitutiva en él mediante el promotor de citomegalovirus. Este plásmido se linealizó con una endonucleasa de restricción y se transfectó establemente en el clon celular previamente descrito que contenía el elemento indicador de luciferasa. La línea celular del receptor PPAR-alfa acabada que contiene un elemento indicador de luciferasa y expresa constitutivamente la proteína de fusión de PPAR-alfa (GR-GAL4-PPAR-alfa-humano-LBD) se aisló por selección

con zeocina (0,5 mg/ml) y G418 (0,5 mg/ml).

Procedimiento de ensayo

La actividad de los agonistas de PPAR-alfa se determina en un ensayo de 3 días que se describe a continuación.

5 Día 1

La línea celular de indicador de PPAR-alfa se cultiva hasta 80% de confluencia en DMEM (# 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con las siguientes adiciones: cs-FCS al 10% (suero de ternero fetal; #SH-30068,03, Hyclone), 0,5 mg/ml de zeocina (#R250-01, Invitrogen), 0,5 mg/ml de G418 (#10131-027, Invitrogen), solución al 1% de penicilina-estreptomicina (#15140-122, Invitrogen) y 2 mM de L-glutamina (#25030-024, Invitrogen). El cultivo tiene lugar en botellas de cultivo de células estándar (# 353112, Becton Dickinson) en una incubadora de cultivos celulares a 37 °C en presencia de 5% de CO₂. Las células confluentes en un 80% se lavan una vez con 15 ml de PBS (#14190-094, Invitrogen), se tratan con 3 ml de solución de tripsina (#25300-054, Invitrogen) a 37 °C durante 2 min, se toman en 5 ml de 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 (nº 3610, Corning Costar). Las placas se incuban en el incubador de cultivo celular a 37°C y con CO₂ al 5% durante 24 h.

20 Día 2

Los agonistas de PPAR α que se van a ensayar se disuelven en DMSO con una concentración 10 mM. Esta solución madre se diluye en DMEM (#41965-039, Invitrogen) que se mezcla con 5% de cs-FCS (#SH-30068,03, Hyclone), 2 mM de L-glutamina (#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 μ M a 100 pM. Los compuestos más potentes se ensayan con concentraciones en el intervalo de 1 μ M a 10 pM o entre 100 nM y 1 pM.

El medio de la línea de células con el indicador de PPAR α sembrada el día 1 se elimina completamente por aspiración 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 μ l 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-alfa patrón, que se diluyó igualmente en 11 concentraciones diferentes, con el fin de demostrar el funcionamiento del ensayo en cada placa individual. Las placas de ensayo se incuban en un incubador a 37°C y CO₂ al 5% durante 24 h.

5 Día 3

Las células con el indicador de PPAR α tratadas con las sustancias de ensayo se sacan del incubador y se aspira el medio. Las células se lisan pipeteando 50 μ l 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). Determinación de los valores de CE50 de los agonistas de PPAR en el ensayo de PPAR-delta celular

Principio

La potencia de las sustancias que se unen al PPAR-delta humano y lo activan de forma agonista, se analiza usando una línea celular HEK transfectada estable (HEK = riñón embrionario humano), que aquí se denomina línea celular de indicador de PPAR-delta. Análogamente al ensayo descrito para el PPAR-alfa, la línea celular de indicador de PPAR-alfa también contiene dos elementos genéticos, un elemento indicador de luciferasa (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) y una proteína de fusión de PPAR-delta (GR-GAL4-PPARdelta-humano-LBD) que media en la expresión del elementos indicador de luciferasa que depende de un ligando de PPAR-delta. La proteína de fusión GR-GAL4-PPARdelta-humano-LBD expresada constitutiva y establemente, se une en el núcleo celular de la línea celular de indicador de PPAR-delta por la parte de la proteína GAL4 a los patrones de unión del ADN de GAL4, 5' corriente arriba del elemento indicador de luciferasa que es integrado establemente en el genoma de la línea celular. En ausencia de un ligando de PPAR-delta sólo hay un poco de expresión del gen indicador de luciferasa, si en este ensayo se usa suero de ternero fetal con reducción de ácidos grasos (cs-FCS). Los ligandos del PPAR-delta se unen y activan la proteína de fusión de PPAR-delta, y así estimulan la expresión del gen indicador de luciferasa. La luciferasa que se forma se puede detectar por quimioluminiscencia

mediante un sustrato adecuado.

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 célula HEK estable que fue establemente transfectado con un elemento
5 indicador de luciferasa. Esta etapa ya se ha descrito antes, en la sección "construcción de la línea celular de indicador de PPAR-delta". En una segunda etapa, la proteína de fusión de PPAR-delta (GR-GAL4-PPARdelta-humano-LBD) se introdujo establemente en este clon celular. Para este propósito, el ADNc que codifica los 76 aminoácidos N-terminales del receptor de glucocorticoides (nº de acceso # P04150) se unió a la
10 sección de ADNc que codifica los aminoácidos 1-147 del factor de transcripción de levadura GAL4 (nº de acceso # P04386). El ADNc del dominio de unión del ligando del receptor PPAR-delta (aminoácidos S139-Y411; nº de acceso # L07592) se clonó en el extremo 3' de esta construcción GR-GAL4. La construcción de fusión preparada de esta forma (GR-GAL4-PPAR-delta-humano-LBD) se volvió a clonar en el plásmido
15 pcDNA3 (Invitrogen) con el fin de permitir la expresión constitutiva mediante el promotor de citomegalovirus. Este plásmido se linealizó con una endonucleasa de restricción y se transfectó establemente en el clon celular previamente descrito que contenía el elemento indicador de luciferasa. La línea celular de indicador de PPAR-delta que contiene un elemento indicador de luciferasa y expresa constitutivamente la
20 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).

Procedimiento de ensayo y evaluación

La actividad de los agonistas de PPAR-delta se determina en un ensayo de 3 días de forma análoga al procedimiento descrito antes para la línea celular de
25 indicador de PPAR-alfa, excepto que se usó la línea celular de indicador de PPAR-delta y un agonista específico para PPAR-delta, como patrón para controlar la eficacia del ensayo.

Se midieron los valores de CE50 para el PPAR-delta en el intervalo de 1 nM a >10 µM para los agonistas de PPAR de los Ejemplos 1 a 8 descritos en esta solicitud.

30 Los compuestos de fórmula I de la invención activan al receptor PPAR-delta.

Determinación de valores EC50 de agonistas de PPAR en el ensayo de PPAR-gamma celular

Principio

Se emplea un sistema de transfección transitorio para determinar la actividad
35 PPAR-gamma celular de los agonistas de PPAR. Se basa en el uso de un plásmido

indicador de luciferasa (pGL3basic-5xGAL4-TK) y de un plásmido de expresión de PPAR-gamma (pcDNA3-GAL4-PPAR-gamma-humano-LBD). Ambos plásmidos se transfectan de modo transitorio en células renales embrionarias (células HEK). A continuación existe expresión en estas células de la proteína de fusión GAL4-
5 humanoPPARgammaLBD que se une a los puntos de unión GAL4 del plásmido indicador. En presencia de un ligando activo de PPAR-gamma, la proteína de fusión activada GAL4-humana PPARgammaLBD induce la expresión del gen indicador de luciferasa, que puede detectarse en forma de una señal de quimioluminiscencia tras la adición de un sustrato de luciferasa. A modo de diferencia con la línea celular
10 transfectada establemente con el indicador de PPAR α , en el análisis celular de PPAR γ , los dos componentes (el plásmido con la luciferasa indicadora y el plásmido de expresión de PPAR γ) se transfectan transitoriamente en las células HEK porque la expresión estable y permanente de la proteína de fusión PPAR γ resulta citotóxica.

Construcción de los plásmidos

15 El plásmido indicador de luciferasa pGL3basic-5xGAL4-TK se basa en el vector pGL3basic de Promega. El plásmido indicador se prepara clonando cinco puntos de unión del factor de transcripción GAL4 de la levadura (cada punto de unión con la secuencia 5'-CTCGGAGGACAGTACTCCG-3'), junto con una sección de activador de timidina cinasa de 160 bp de longitud (nº de registro del Genbank AF027128) en 5'
20 aguas arriba en el pGL3básico. Aguas abajo de 3' del activador de timidina cinasa está el gen de luciferasa completo de fotinus piralis (nº de registro del Genbank M15077) que es ya un constituyente del plásmido pGL3básico utilizado. La clonación y secuenciación del plásmido indicador pGL3basic-5xGAL4-TK tuvo lugar de forma análoga a la descripción de Sambrook J. et. al. (Molecular cloning, Cold Spring Harbor
25 Laboratory Press, 1989).

El plásmido de expresión del PPARgamma pcDNA3-GAL4-PPARgamma-humano-LBD se preparó clonando primero el ADNc que codifica los aminoácidos 1-147 del factor de transcripción de la levadura GAL4 (nº de acceso en Genbank P04386) en el plásmido pcDNA3 (de Invitrogen) 3' cadena abajo del promotor del citomegalovirus. Posteriormente, se clonó el ADNc del dominio de unión al ligando
30 (LBD) del receptor PPARgamma humano (aminoácidos 1152-Y475; nº de registro g1480099) aguas abajo de 3' del dominio de unión del ADN de GAL4. La clonación y el secuenciación del plásmido indicador pADNc3-GAL4-PPARgammaLBDhumano tuvo lugar de nuevo de forma análoga a la descripción de Sambrook J. et. al. (Molecular
35 cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Además del plásmido indicador

de la luciferasa pGL3basic-5xGAL4-TK y el plásmido de expresión del PPARgamma pcDNA3-GAL4-PPARgamma-humano-LBD, para el ensayo celular del PPARgamma también se usaron el plásmido pRL-CMV (de Promega) y el plásmido pBluescript SK(+) de Stratagene. Los cuatro plásmidos se prepararon usando un kit de
5 preparación de plásmidos de Qiagen, que aseguraba una calidad de plásmido con un contenido mínimo de endotoxina, antes de la transfección en células HEK.

Procedimiento de ensayo

La actividad de los agonistas de PPAR-alfa se determina en un ensayo de 4 días que se describe a continuación. Antes de la transfección, las células HEK se
10 cultivan en DMEM (nº 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con las adiciones siguientes: 10% de FCS (nº 16000-044, Invitrogen), solución de penicilina-estreptomicina al 1% (nº 15140-122, Invitrogen) y L-glutamina 2 mM (nº 25030-024, Invitrogen).

Día 1

15 En primer lugar se prepara, la solución A, una mezcla de transfección que contiene los cuatro plásmidos descritos anteriormente además de DMEM. Se utilizan las siguientes cantidades para preparar hasta 3 ml de solución A para cada placa de microvaloración de 96 pocillos para un ensayo: 2622 µl de DMEM sin antibiótico ni suero (# 41965-039, Invitrogen), 100 µl del plásmido de referencia pRL-CMV (1 ng/µl),
20 100 µl del plásmido reportero de luciferasa pGL3basic-5xGAL4-TK (10 ng/µl), 100 µl de plásmido de expresión PPARgamma pcDNA3-GAL4-humanPPARgammaLBD (100 ng/µl) y 78 µl de plásmido pBluescript SK(+) (500 ng/µl). A continuación se preparan 2 ml de solución B mezclando 1,9 ml de DMEM (nº 41965-039, Invitrogen) con 100 µl de reactivo de transfección PolyFect(de Qiagen) para cada placa de microvaloración de
25 96 pocillos. Posteriormente, se mezclan 3 ml de solución A con 2 ml de solución B para dar 5 ml de solución C, que se mezcla a fondo mediante pipeteado múltiple y se incuba a temperatura ambiente durante 10 min.

Células HEK confluentes al 80% procedentes de una botella cultivo celular con una capacidad de 175 cm³ se lavan una vez con 15 ml de PBS (nº 14190-094, Invitrogen) y se tratan con 3 ml de solución de tripsina (nº 25300-054, Invitrogen) a
30 37°C durante 2 min. Las células se absorben a continuación en 15 ml de DMEM (nº 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con FCS al 10% (nº 16000-044, Invitrogen), solución de penicilina-estreptomicina al 1% (#15140-122, Invitrogen) y L-glutamina 2 mM (nº 25030-024, Invitrogen). Una vez se ha hecho el recuento de la suspensión
35 celular en un contador de células, la suspensión se diluye hasta 250,000 células/ml.

Se mezclan 15 ml de esta suspensión de células con 5 ml de solución C para una placa de microvaloración. Se siembran 200 µl de la suspensión en cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos con una base de plástico transparente (#3610, Corning Costar). Las placas se incuban en un incubador de cultivos celulares a 37°C y con CO₂ al 5% durante 24 h.

Día 2

Los agonistas de PPAR que se van a ensayar se disuelven en DMSO con una concentración 10 mM. Esta solución madre se diluye en DMEM (n° 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con Ultrosor al 2% (n° 12039-012, Biosepra), solución de penicilina-estreptomicina al 1% (n° 15140-122, Invitrogen) y L-glutamina 2 mM (n° 25030-024, Invitrogen). Las sustancias de ensayo se ensayan con un total de 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 10 µM a 100 pM. Los compuestos más potentes se prueban a concentraciones en el intervalo de 1 µM a 10 pM.

El medio de las células HEK transfectadas y sembradas el día 1 se elimina completamente por aspiración y se añaden inmediatamente a las células las sustancias a ensayar diluidas en el 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. Cada placa se cargó con un agonista de PPAR-gamma 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 una incubadora a 37°C y CO₂ al 5%.

Día 4

Tras la eliminación del medio por aspiración, se añaden a cada pocillo 50 µl de reactivo Dual-GloMR (Dual-GloMR Luciferase Assay System; Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante a fin de lisar las células y proporcionar el sustrato para la luciferasa de la luciérnaga (*Photinus pyralis*) formada en las células. Tras la incubación a temperatura ambiente en la oscuridad durante 10 minutos, se mide la quimioluminiscencia mediada por la luciferasa de la luciérnaga con un instrumento de medición (tiempo de medición/pocillo 1 s; Trilux de Wallac). A continuación se añaden 50 µl de reactivo Dual-GloTM Stop & Glo (Dual-GloTM Luciferase Assay System; Promega) a cada pocillo a fin de interrumpir la actividad de la luciferasa de la luciérnaga y proporcionar el sustrato para la luciferasa de Renilla expresada por el plásmido pRL-CMV de referencia. Tras la incubación a temperatura ambiente en la oscuridad durante 10 minutos, se mide otra vez la quimioluminiscencia mediada por la

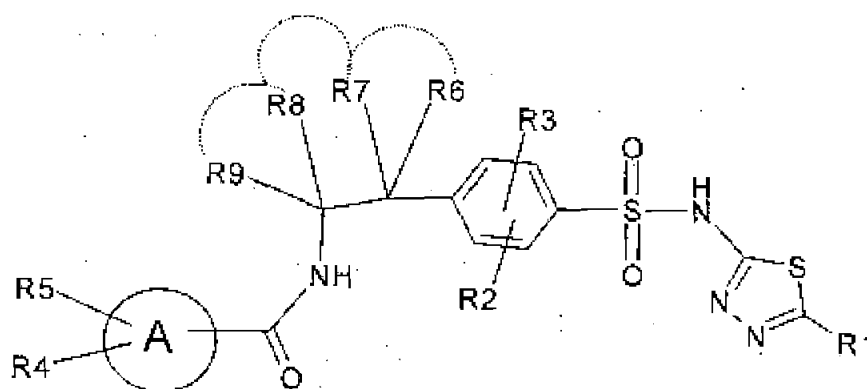
luciferasa de la Renilla en un instrumento de medición durante 1 s/pocillo

Evaluación

Los datos sin procesar del luminómetro se transfieren a un fichero de Microsoft Excel. La proporción de actividad de luciferasa de luciérnaga/Renilla se determina para cada medida derivada de un pocillo de la placa de microvaloración. A partir de las proporciones se calculan las gráficas del efecto de la dosis y los valores CE50 de los agonistas de PPAR, usando el programa informático XL.Fit como especifica el fabricante (IDBS).

Se midieron los valores de EC50 de PPARgamma en el rango de 1 nM a >10 µM para los agonistas de PPAR de los Ejemplos 1 a 8 descritos en esta solicitud. Los compuestos de la invención de la fórmula I activan el receptor de PPARgamma.

Los ejemplos dados en la Tabla II sirven para ilustrar la invención, pero sin limitarla.



15 Tabla I

donde R2, R3, R9 = H,

y una línea punteada significa el punto de unión con la amida.

Ejemplo	R1	A	R4	R5	R6	R7	R8
1	-CH(CH3)2		2-OCH2CH3	4-CF3	-(CH2)5-		H
2	-CH(CH3)2		2-OCH2CH3	4-CF3	H	-(CH2)4-trans	
3	-CH(CH3)2		2-OCH2CH3	4-CF3	H	-(CH2)4-cis	
4	-CH(CH3)2		2-OCH2CH3	4-CF3	-(CH2)4-		H

Ejemplo	R1	A	R4	R5	R6	R7	R8
5	-CH(CH ₃) ₂		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	H	-CH ₂ - trans	
6	-CH(CH ₃) ₂		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	-(CH ₂) ₃ -		H
7	-CH(CH ₃) ₂		3-OCH ₂ CH ₃	5-CF ₃	-(CH ₂) ₃ -		H
8	-CF ₃		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	-(CH ₂) ₄ -		H

En la siguiente tabla se indica la potencia de algunos de los ejemplos descritos.

5

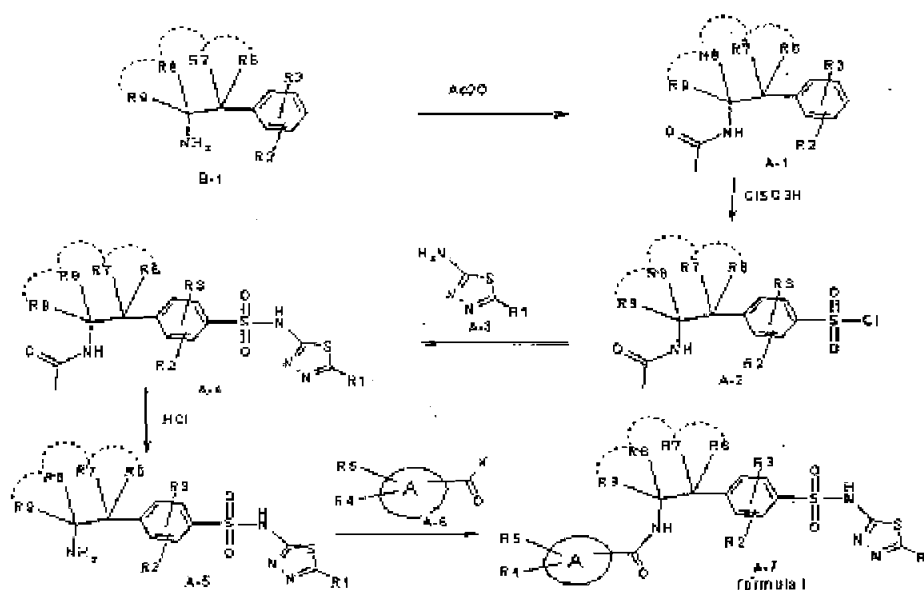
Ejemplo	PPARdelta EC50 (μM)	PPARgamma EC50 (μM)
1	0,12	> 10
2	0,026	0,43
3	0,24	0,23
4	0,021	0,007

Procedimientos

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención se pueden obtener como se indica en los siguientes esquemas de reacción.

10 Procedimiento A

Este proceso se usa para sintetizar compuestos de la fórmula general A-7, donde A, n, R1, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son como se definieron con anterioridad.



Una acetamida de la fórmula general A-1, donde R₂, R₃, R₆, R₇, R₈ y R₉ son como se definieron con anterioridad, preparada a partir de la amina de la fórmula general B-1, se trata con ácido clorosulfónico para obtener el cloruro de bencensulfonilo de la fórmula general A-2. El cloruro de bencensulfonilo de la fórmula general A-2 se acopla con la [1,3,4]tiadiazol-2-ilamina de la fórmula general A-3, donde R₁ es como se definió con anterioridad en piridina con una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina para obtener la sulfonilamida de la fórmula general A-4. Después de mantener a reflujo en ácido clorhídrico 2 N, se elimina el grupo N-acetilo para obtener la amina de la fórmula general A-5 en forma de su sal de ácido clorhídrico.

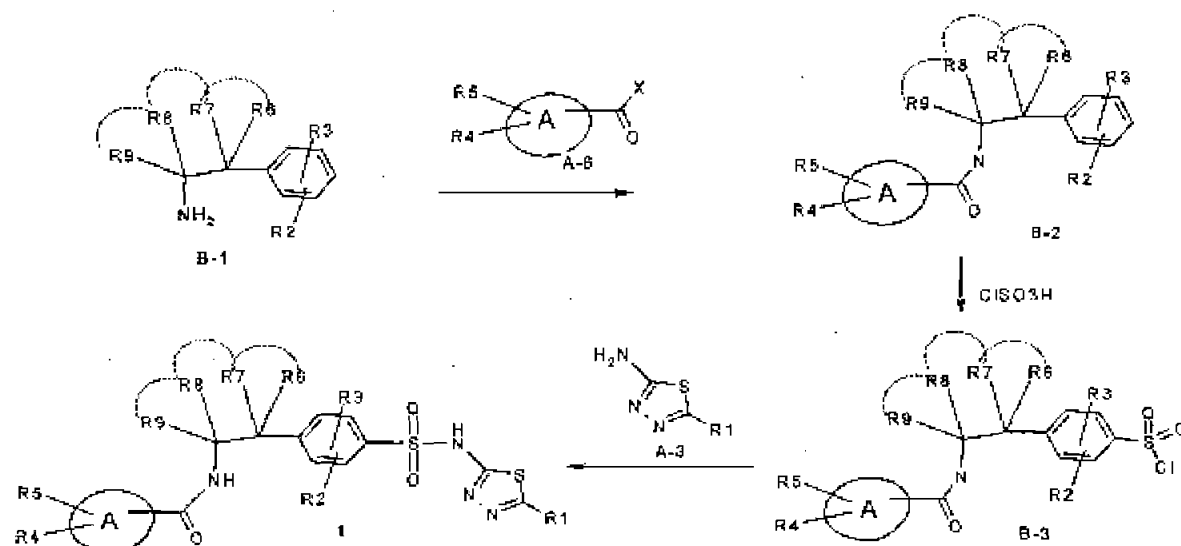
La amina de la fórmula general A-5 se acopla con un ácido carboxílico de la fórmula general A-6, donde X = OH y A, R₄, R₅ son como se definieron con anterioridad, con un reactivo de acoplamiento como tetrafluoroborato de O-((etoxicarbonil)cianometilnamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en presencia de una base como trietilamina en un disolvente tal como dimetilformamida para obtener un compuesto de la fórmula general I. De modo alternativo, la amina de la fórmula general A-5 se acopla con un cloruro de carbonilo de la fórmula general A-6, donde X = Cl en un disolvente tal como diclorometano para obtener un compuesto de la fórmula general I.

Se pueden obtener otros compuestos de acuerdo con, o por procedimientos conocidos.

Proceso B:

Este proceso se puede usar alternativamente para sintetizar compuestos de la fórmula general A, donde A, n, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son como se

definieron con anterioridad.



- Una amina de la fórmula general B-1, donde R2, R3, R6, R7, R8 y R9 son como se definieron con anterioridad, se acopla con un ácido carboxílico de la fórmula general A-6, donde X = OH y A, R4, R5 son como se definieron con anterioridad, con un reactivo de acoplamiento tal como tetrafluoroborato de O-((etoxicarbonil)cianometilenamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en presencia de una base como trietilamina en un disolvente tal como dimetilformamida para obtener un compuesto de la fórmula general B-2. De modo alternativo, la amina de la fórmula general B-1 se acopla con un cloruro de carbonilo de la fórmula general A-6, donde X = Cl y A, R4, R5 son como se definieron con anterioridad en un disolvente tal como diclorometano para obtener un compuesto de la fórmula general B-2. El compuesto de la fórmula general B-2 se trata con ácido clorosulfónico para obtener el cloruro de bencensulfonilo de la fórmula general B-3. El cloruro de bencensulfonilo de la fórmula general B-3 se acopla con la [1,3,4]tiadiazol-2-ilamina de la fórmula general A-3, donde R1 es como se definió con anterioridad, en piridina con una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina para obtener el compuesto de la fórmula general 1.

Lista de abreviaturas:

Ac	Acetilo
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	Bencilo
BOC	terc-butil-oxi-carbonilo

iBu	isobutilo
tBu	terc-butilo
BuLi	n-butil-litio
Bz	benzoílo
Cy	ciclohexilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCI	ionización química directa (MS)
DCM	diclorometano
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EE	Acetato de etilo
eq	equivalentes
ESI	Ionización por electropulverización (EM)
FG	grupo lábil
GC	cromatografía gaseosa
Hal	halógeno
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
LC-MS	cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas
Me	Metilo
MeCN	acetonitrilo
MS	espectrometría de masas
MS 4A	tamices moleculares 4 angström

MsCl	Cloruro de metansulfonilo
MW	microondas
NBS	N-bromosuccinimida
RMN	resonancia magnética nuclear
p	Para
Pd/C	Paladio sobre carbón
iPr	isopropilo
nPr	n-propilo
Rf	factor de retención (TLC)
terc	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TOTU	tetrafluoroborato de O-((etoxicarbonil)cianometilnamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

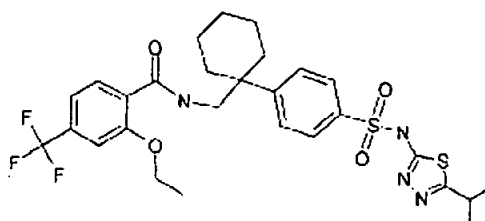
Los compuestos adicionales de la fórmula I se pueden preparar de forma correspondiente o por procedimientos conocidos.

5 A continuación se describen los procedimientos experimentales para preparar los ejemplos antes mencionados.

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el proceso A:

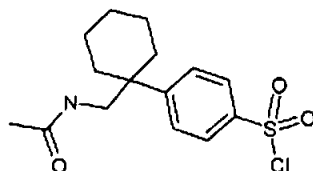
Ejemplo 1

2-Etoxi-N-{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclohexilmetil}-4-trifluorometil-benzamida



1a) N-(1-Fenil-ciclohexilmetil)-acetamida

se preparó a partir de 1-fenil-ciclohexil-metilamina por reacción con anhídrido acético en acetato de etilo como disolvente y en presencia de trietilamina.

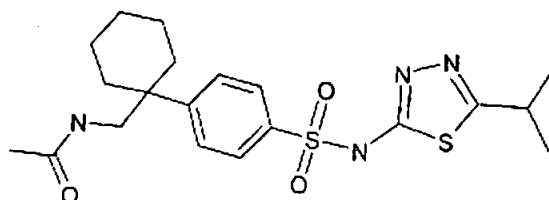
1b) Cloruro de 4-[1-(acetilamino-metil)-ciclohexil]-bencensulfonilo

5

4,5 g de N-(1-fenil-ciclohexilmetil)-acetamida se disolvieron en 80 ml de cloruro de metileno y se añadieron 3,8 ml de ácido clorosulfónico. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 10 horas y se vertió en agua helada. La capa orgánica se separó, se lavó dos veces con 50 ml de salmuera y luego se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío para obtener 1,5 g de un aceite de color amarillo claro.

10

MS(ESI): 330 (M+H⁺).

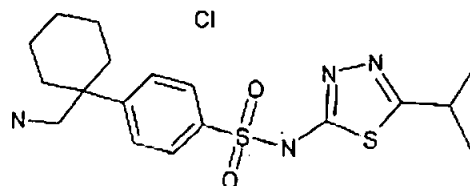
1c) N-{1-[4-(5-Isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclohexilmetil}-acetamida

15

600 mg de 5-isopropil-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamina se disolvieron en 2 ml de piridina. Se añadieron 1400 mg de cloruro de 4-[1-(acetilamino-metil)-ciclohexil]-bencensulfonilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La piridina se eliminó al vacío y el residuo se coevaporó tres veces con porciones de 100 ml de tolueno. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con los eluyentes diclorometano : metanol = 95 : 5 para obtener 1,0 g de un aceite de color amarillo claro.

20

MS(ESI): 437 (M+H⁺)

1d) Clorhidrato de 4-(1-aminometil-ciclohexil)-N-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencensulfonamida

25

1 g de N-{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclohexilmetil}-

acetamida se suspendió en 25 ml de ácido clorhídrico cinco molar y se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con los eluyentes diclorometano : metanol = 95 : 5 para obtener 0,78 g de un sólido blanco.

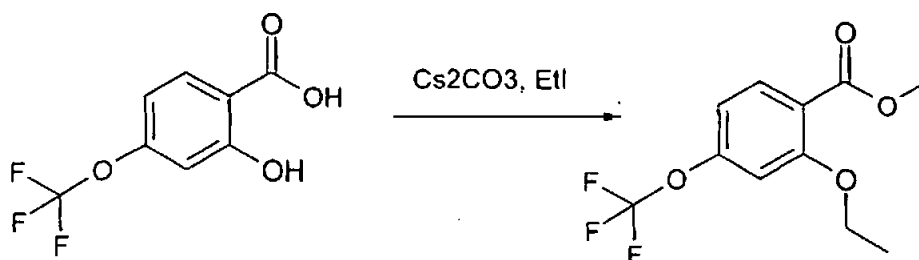
5 MS(ESI): 395 (M+H+)

1e) 2-Etoxi-N-{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)sulfamoil]-fenil]-ciclohexilmetil}-4-trifluorometil-benzamida

55 mg de ácido 2-etoxi-4-trifluorometil-benzoico (Ejemplo 1g), 85 mg de Totu y 100 mg de N,N-diisopropiletilamina se disolvieron en dimetilformamida fría. Al cabo de 10 30 minutos, se añadieron 100 mg de hidrocloreuro de 4-(1-aminometil-ciclohexil)-N-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-bencensulfonamida y la mezcla se agitó durante la noche. Tras evaporar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con los eluyentes diclorometano : metanol = 98 : 2 para obtener 134 mg de un producto oleoso.

15 MS(ESI): 597 (M+H+)

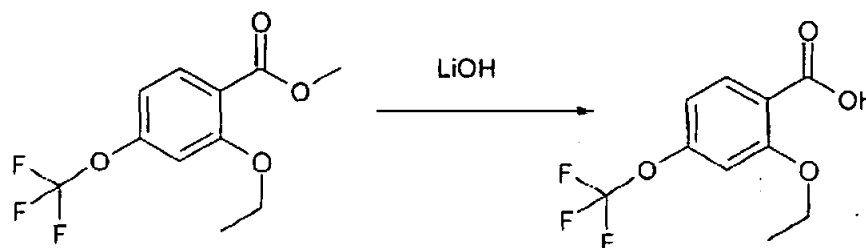
1f) Éster metílico del ácido 2-etoxi-4-trifluorometoxi-benzoico



Se disolvieron 1,0 g de ácido 2-hidroxi-(trifluorometoxi)benzoico en 30 ml de dimetilformamida. Se añadieron 640 mg de yodoetano y 4,70 g de carbonato de cesio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó por adición de 100 ml de acetato de etilo, se lavó con 30 ml de agua y salmuera y luego se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío para obtener 590 mg de éster metílico del ácido 2-etoxi-4-trifluorometoxi-benzoico.

MS: (M+1) = 265

25 1g) Ácido 2-etoxi-4-trifluorometoxi-benzoico

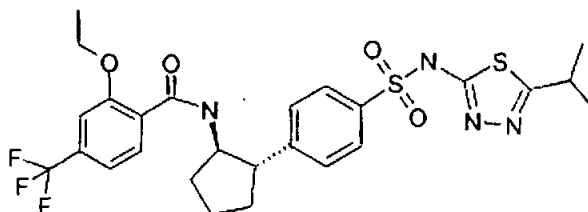


Se disolvieron 590 mg de éster metílico del ácido 2-etoxi-4-trifluorometoxi-benzoico en una mezcla de 30 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de agua. Se añadieron 367 mg de hidróxido de litio y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante dos horas. La mezcla de reacción enfriada se acidificó por medio de la adición gota a gota de ácido clorhídrico concentrado, luego la mezcla se extrajo tres veces con porciones de 80 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío para obtener 518 mg de éster metílico del ácido 2-etoxi-4-trifluorometoxi-benzoico.

MS: (M+1) = 251

10 Ejemplo 2

2-Etoxi-N-{trans-2-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclopentil}-4-trifluorometil-benzamida

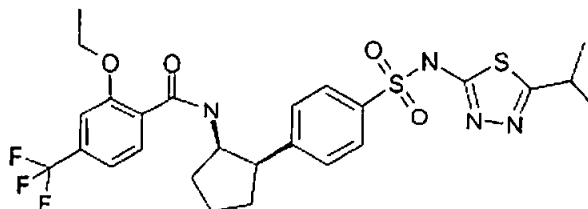


MS(ESI): 583 (M+H⁺)

15 Se preparó por medio de un procedimiento similar a la preparación descrita en el Ejemplo 1 a partir de trans-2-fenil-ciclopentilamina

Ejemplo 3

2-Etoxi-N-{cis-2-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclopentil}-4-trifluorometil-benzamida



20

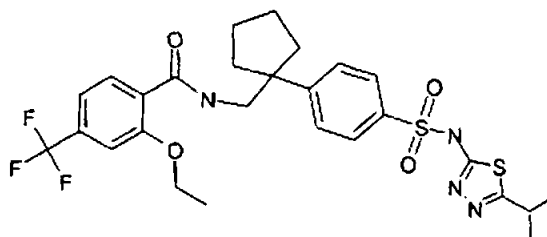
MS(ESI): 583 (M+H⁺)

Se preparó por medio de un procedimiento similar a la preparación descrita en el Ejemplo 1 a partir de cis-2-fenil-ciclopentilamina

Ejemplo 4

25 **2-Etoxi-N-{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclopentilmetil}-4-trifluorometil-benzamida**

59

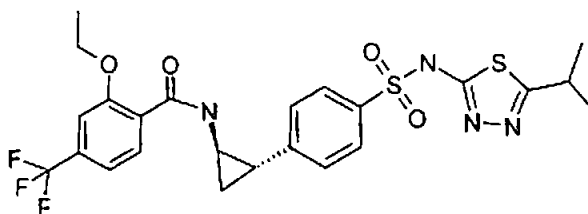


MS(ESI): 597 (M+H+)

Se preparó por medio de un procedimiento similar a la preparación descrita en el Ejemplo 1 a partir de (1-fenil-ciclopentil)-metilamina.

5 Ejemplo 5

2-Etoxi-N-{trans-2-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclopropil}-4-trifluorometil-benzamida

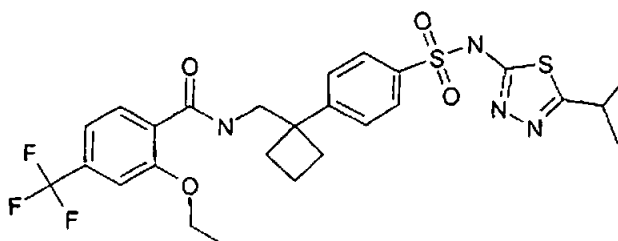


MS(ESI): 555 (M+H+)

10 Se preparó por medio de un procedimiento similar a la preparación descrita en el Ejemplo 1 a partir de trans-2-fenil-ciclopentilamina

Ejemplo 6

2-Etoxi-N-{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclobutilmetil}-4-trifluorometil-benzamida



15

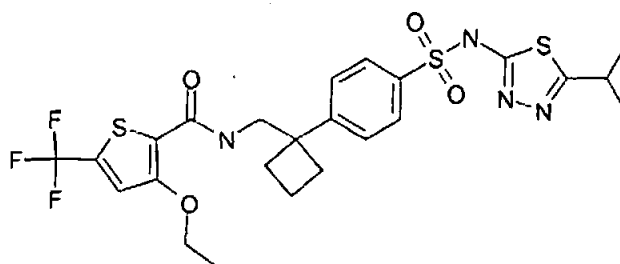
MS(ESI): 583 (M+H+)

Se preparó por medio de un procedimiento similar a la preparación descrita en el Ejemplo 1 a partir de 1-fenilciclobutil-metilamina.

Ejemplo 7

20 **{1-[4-(5-Isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclobutilmetil}-amida del ácido 3-etoxi-5-trifluorometil-tiofen-2-carboxílico**

60



MS(ESI): 589 (M+H+)

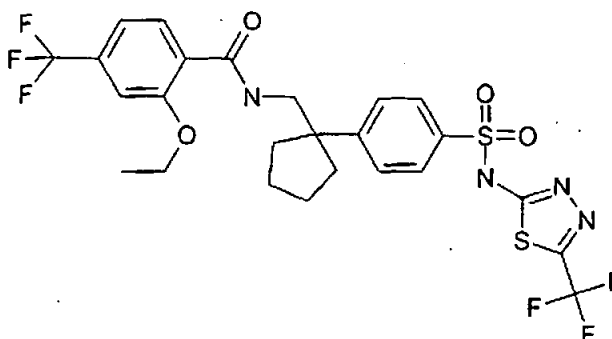
Se preparó por medio de un procedimiento similar a la preparación descrita en el Ejemplo 1 a partir de 1-fenilciclobutil-metilamina y 3-etoxi-5-trifluorometil-tiofeno.

- 5 7a) Ácido 3-etoxi-5-trifluorometil-tiofen-2-carboxílico (p. f.: 143,7 °C) se obtuvo a partir de éster etílico del ácido 3-etoxi-5-trifluorometil-tiofen-2-carboxílico por hidrólisis con hidróxido de litio en agua/metanol.

- 7b) Éster metílico del ácido 3-etoxi-5-trifluorometil-tiofen-2-carboxílico (p. f.: 93,6 °C) se preparó a partir del conocido éster metílico del ácido 3-hidroxi-5-trifluorometil-tiofen-2-carboxílico (Synthesis 2000, No. 8, 1078-1080) por alquilación con yoduro de etilo en presencia de carbonato de cesio en DMF como solvente.
- 10

Ejemplo 8

2-Etoxi-4-trifluorometil-N-{1-[4-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclopentilmetil}-benzamida



15

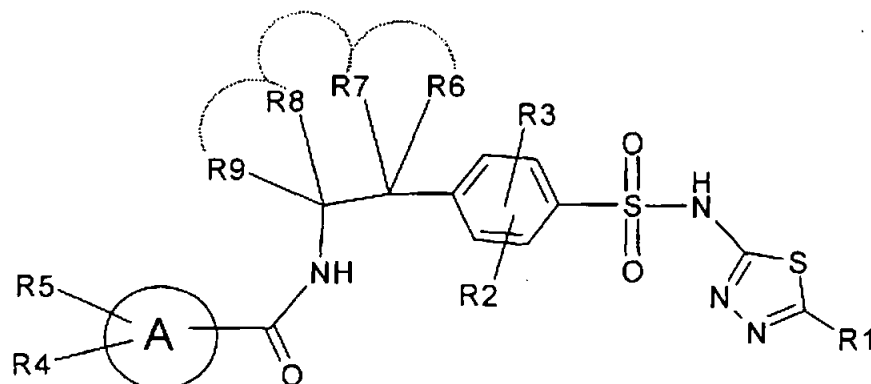
MS(ESI): 623 (M+H+)

Se preparó por medio de un procedimiento similar a la preparación descrita en el Ejemplo 1 a partir de (1-fenil-ciclopentil)-metilamina y 5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina.

20

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I:



en la que

- 5 R1 es alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6) cicloalquilo (C3-C6), alquilen (C0-C6)-O-alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-O-cicloalquilo (C3-C6), alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14), alquilen (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), en donde alquilo, alquilen, arilo, heteroarilo y cicloalquilo pueden estar no sustituidos o pueden estar
- 10 mono-, di- o trisustituidos con F, Cl, Br, alquilo (C1-C6), O-alquilo (C1-C6), CF₃, OCF₃, CN, CO-alquilo (C1-C6), COOalquilo (C1-C6), CON(alquilen (C0-C6)-H)(alquilen (C0-C6)-H), S(O)_m alquilo (C1-C6);
- R2, R3 son, de modo independiente, H, halógeno, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H, CN, COOalquilo (C1-C6), CON(alquilen (C0-C6)-H)(alquilen (C0-C6)-H), S(O)_malquilo (C1-C6), en donde alquilo y alquilen son
- 15 no sustituidos o mono-, di- o trisustituidos con F;
- A es arilo (C6-C14) o heteroarilo (C3-C12);
- R4, R5 son, de modo independiente, H, alquilo (C1-C6), CN, CO-alquilo (C1-C6), COO-alquilo (C1-C6), CON(alquilen (C0-C6)-H)(alquilen (C0-C6)-H), S(O)_malquilo (C1-C6), N(alquilen (C0-C6)-H)(alquilen (C0-C6)-H), N(alquilen
- 20 (C0-C6)-H)-CO-alquilo (C1-C6), N(alquilen (C0-C6)-H)-CO-alquilo (C1-C6), halógeno, alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-H, alquilen (C0-C6)-O-arilo (C6-C14), SCF₃, S(O)₂CF₃, NO₂, en donde alquilo y alquilen son no sustituidos o mono-, di- o trisustituidos con F;
- R6, R7, R8 y R9 son, de modo independiente, H, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C6), alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14), alquilen (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), alquilen (C0-C6)-heterocicloalquilo (C5-C15), alquilen
- 25 (C0-C6)-heterocicloalquilenilo (C3-C15), en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con

5 halógeno, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-H, CF₃, OCF₃, CN, CO-alquilo (C1-C6), COO-alquilo (C1-C6), CON(alquilen (C0-C6)-H)(alquilen (C0-C6)-H), S(O)_malquilo (C1-C6), y en donde arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno y heteroarilo no son
sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con halógeno, CF₃, alquilo (C1-C6) y alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H

y en donde al menos un par de R6 y R7, R8 y R9 o R7 y R8 junto con los átomos de C a los que están conectados forman un cicloalquilo (C3-C13), un heterocicloalquilo (C3-C9) o un heterocicloalqueno (C3-C9), en donde
10 cicloalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalqueno no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con halógeno, CF₃, alquilo (C1-C6) y alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H;

m es 0, 1, 2;

en todas sus formas estereoisoméricas, enantioméricas y sus mezclas en cualquier
15 relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y formas tautoméricas.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que

R1 es alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C6), alquilen (C0-C6)-O-alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14), en donde alquilo, alquilen, arilo y cicloalquilo pueden no ser sustituidos o pueden ser mono-, di- o
20 trisustituidos con F, Cl, Br, alquilo (C1-C6), O-alquilo (C1-C6), CF₃, OCF₃;

R2, R3 son, de modo independiente, H, halógeno, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H, en donde alquilo y alquilen no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con F;

A es arilo (C6-C14) o heteroarilo (C3-C12);

25 R4, R5 son, de modo independiente, H, alquilo (C1-C6), CN, CO-alquilo (C1-C6), COO-alquilo (C1-C6), CON(alquilen (C0-C6)-H)(alquilen (C0-C6)-H), halógeno, alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-H, SCF₃, S(O)₂CF₃, en donde alquilo y alquilen no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con F;

30 R6, R7, R8 y R9 son, de modo independiente, H, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C6), alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14), en donde alquilo, alquilen y cicloalquilo no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con halógeno, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-H, CF₃, y en donde arilo y cicloalquilo no son sustituidos o son mono-, di- o
35 trisustituidos con halógeno, CF₃, alquilo (C1-C6) y alquilen (C0-C4)-O-

alquilen (C0-C4)-H

y en donde al menos un par de R6 y R7, R8 y R9 o R7 y R8, junto con los átomos de C a los que están conectados, forman un cicloalquilo (C3-C13) o un heterocicloalquilo (C3-C9), en donde cicloalquilo y heterocicloalquilo no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con halógeno, CF₃, alquilo (C1-C6) y alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H;

5

en todas sus formas estereoisoméricas, enantioméricas y sus mezclas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y formas tautoméricas.

3. Compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que
R1 es alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C6), alquilen (C0-C6)-O-alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14), en donde alquilo, alquilen, arilo y cicloalquilo pueden no ser sustituidos o pueden ser mono-, di- o trisustituidos con F, Cl, Br, alquilo (C1-C6), O-alquilo (C1-C6), CF₃, OCF₃;

10

R2, R3 son, de modo independiente, H, halógeno, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H, en donde alquilo y alquilen no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con F;

15

A es arilo (C6-C14), heteroarilo (C5-C6);

R4, R5 son, de modo independiente, H, alquilo (C1-C6), halógeno, alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-H, SCF₃, en donde alquilo y alquilen no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con F;

20

R6, R7, R8 y R9 son, de modo independiente, H, alquilo (C1-C6), no sustituido o mono-, di- o trisustituido con halógeno,

y en donde al menos un par de R6 y R7, R8 y R9 o R7 y R8, junto con los átomos de C a los que están conectados, forman un cicloalquilo (C3-C13) o un heterocicloalquilo (C3-C9), en donde cicloalquilo y heterocicloalquilo no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con halógeno y alquilo (C1-C6);

25

en todas sus formas estereoisoméricas, enantioméricas y sus mezclas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y formas tautoméricas.

4. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, en donde

30

R1 es alquilo (C1-C6), no sustituido o mono-, di- o trisustituido con F;

R2, R3 son, de modo independiente, H, halógeno, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H, en donde alquilo y alquilen no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con F;

35

A es arilo (C6-C10), heteroarilo (C5-C6);

R4, R5 son, de modo independiente, H, alquilo (C1-C6), halógeno, alquilen (C0-C6)-O-alquilen (C0-C6)-H, en donde alquilo y alquilen no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con F;

5 R6, R7, R8 y R9 son, de modo independiente, H, alquilo (C1-C6), no sustituido o mono-, di- o trisustituido con halógeno,

y en donde al menos un par de R6 y R7, R8 y R9 o R7 y R8, junto con los átomos de C a los que están conectados, forman un cicloalquilo (C3-C13) o un heterocicloalquilo (C3-C9), en donde cicloalquilo y heterocicloalquilo no son sustituidos o son mono-, di- o trisustituidos con halógeno y alquilo (C1-C6);

10 en todas sus formas estereoisoméricas, enantioméricas y sus mezclas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y formas tautoméricas.

5. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en los que

R1 es alquilo (C1-C6), no sustituido o mono-, di- o trisustituido con F;

15 R2, R3 son, de modo independiente, H, halógeno, alquilo (C1-C6), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H;

A es fenilo, tiofeno;

R4 es Oalquilo (C1-C4) y está en posición orto;

R5 es CF3 y está en posición para;

20 dos de R6, R7, R8 y R9 son H y al menos un par de R6 y R7 o R7 y R8, junto con los átomos de C a los que están conectados, forman un cicloalquilo (C3-C13); en todas sus formas estereoisoméricas, enantioméricas y sus mezclas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y formas tautoméricas.

25 6. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en donde

R1 es alquilo (C1-C6), CF3;

R2, R3 son H;

A es fenilo;

R4 es Oalquilo (C1-C4) y está en posición orto;

30 R5 es CF3 y está en posición para;

dos de R6, R7, R8 y R9 son H y al menos un par de R6 y R7 o R7 y R8, junto con los átomos de C a los que están conectados, forman un cicloalquilo (C5-C6);

en todas sus formas estereoisoméricas, enantioméricas y sus mezclas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y formas tautoméricas.

35 7. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6,

en los que

A es fenilo,

R4 es etoxi y está en posición orto

5 en todas sus formas estereoisoméricas, enantioméricas y sus mezclas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y formas tautoméricas.

8. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7.

9. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, y una o más
10 sustancias activas que tienen efectos beneficiosos en las alteraciones metabólicas o trastornos asociados frecuentemente con éstas.

10. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, y uno o más antidiabéticos.

11. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, y uno o más
15 moduladores de lípidos.

12. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7 para usar en el tratamiento y/o la prevención de trastornos del
20 metabolismo de ácidos grasos y trastornos de utilización de la glucosa.

13. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7 para usar en el tratamiento y/o la prevención de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.

14. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las
25 reivindicaciones 1 a 7 para usar en el tratamiento y/o la prevención de diabetes mellitus, incluyendo la prevención de las secuelas asociadas con ella.

15. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7 para usar en el tratamiento y/o la prevención de dislipidemias y sus secuelas.

16. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las
30 reivindicaciones 1 a 7 para usar en el tratamiento y/o la prevención de condiciones que se pueden asociar con el síndrome metabólico.

17. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7 para usar en el tratamiento y/o la prevención de trastornos

desmielinizantes y otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso central y periférico.

5 18. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7 en combinación con al menos otro compuesto activo para usar en el tratamiento de trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de la utilización de la glucosa.

19. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7 en combinación con al menos otro compuesto activo para usar en el tratamiento de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.

10 20. Un proceso para preparar un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende mezclar el compuesto activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y poner esta mezcla en una forma de administración adecuada.

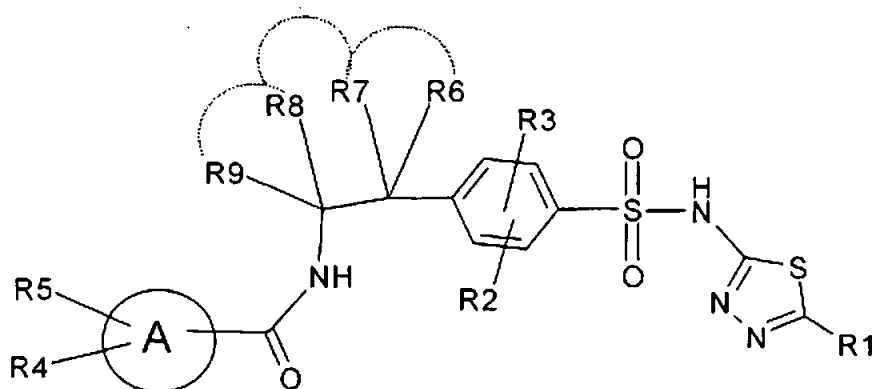
RESUMEN

N-[1,3,4]-TIADIAZOL-2-IL-BENCENSULFONAMIDAS CÍCLICAS, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

5

La invención se refiere a N-[1,3,4]-tiadiazol-2-il-bencensulfonamidas cíclicas y a sus sales fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales que muestran actividad agonista de PPARdelta o PPARdelta y PPARGgamma.

Se describen compuestos de fórmula (I),



I

10

15

en la que los radicales son como se han definido, y sus sales fisiológicamente aceptables, y procedimientos para sus preparaciones. Los compuestos son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos del metabolismo de ácidos grasos y uso de la glucosa como también de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina y otros trastornos desmielinizantes y neurodegenerativos de los sistemas nerviosos central y periférico.


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

 (71) Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**

 (72) Inventor(es) **DR. KARL SCHOENAFINGER, DR. STEFANIE KEIL, DR. MATHIAS URMANN, DR. HANS MATTER, DR. MAIKE GLIEN DR. WOLFGANG WENDLER**

 (74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

(30) Prioridad

(31) N° Prioridad

32)

Fecha

(33) Pais

05021785.0
06/10/2005
EP

(55) Fecha inicio fase nacional: 22 de julio de 2007

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

 Fecha: **12/04/2007**

 Fecha de presentación de la solicitud: **26/09/2006**

 N° publicación: **WO 2007/039173 A1**

 N° de solicitud **PCT/EP2006/009299**

 (54) Título: **N-[1,3,4]-TIADIAZOL-2-IL-BENCENSULFONAMIDAS CÍCLICAS, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung K. 801
Vorg.
Eing.: 08. Aug. 2007
☐ WV
☒ ablegen
☐ Vert. wie Vorg. /anged.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/009299

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 25 July 2007 (25.07.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION To: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Patentabteilung Industriepark Höchst, Geb. K801 65926 Frankfurt am Main ALLEMAGNE
Applicant's or agent's file reference DE2005/066	
International application No. PCT/EP2006/009299	International filing date (day/month/year) 26 September 2006 (26.09.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstrasse 50 65929 Frankfurt am Main Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address SANOFI-AVENTIS 14, avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Blanc Veronique e-mail Veronique.Blanc@wipo.int Telephone No. +41 22 338 96 66
---	---



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION
DEL TRÁMITE

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

COMPLETA (X) INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

COMPLETA () INCOMPLETA ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable Claudio M. Neco Cortes

Fecha: _____

119

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

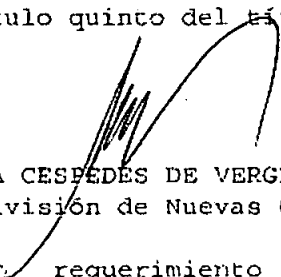
REFERENCIA	Radicación No.	8 33863
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/009299
	Fecha inicio fase nacional	06/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6261

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 17-6-MAYO 2008,
adpall