

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD DE



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

08-33866

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: 4-OXI-N-[1.3.4]-TIADIAZOL-2-IL-
BENCENOSULFONAMIDAS, PROCESOS PARA SU
PREPARACIÓN Y SU USO COMO PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS

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

AG(P3/10)

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS

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

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

- 4 ABR. 2008

22. BOGOTÁ, D.C.,



No. 08-033866- -00000-0000

Fecha: 2008-04-04 11:57:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

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 ☐

Cual _____

Número _____

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 ☐

Cual _____

Número **2.930.616** TPA **2698**

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2006/009297

Fecha

26/09/2006

Publicación Internacional No.

WO 2007/039171 A1

Fecha

12/04/2007

⑥

Título (54)

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

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

05021786.8

⑨

Comprobante de pago No.

08-26-693

Fecha

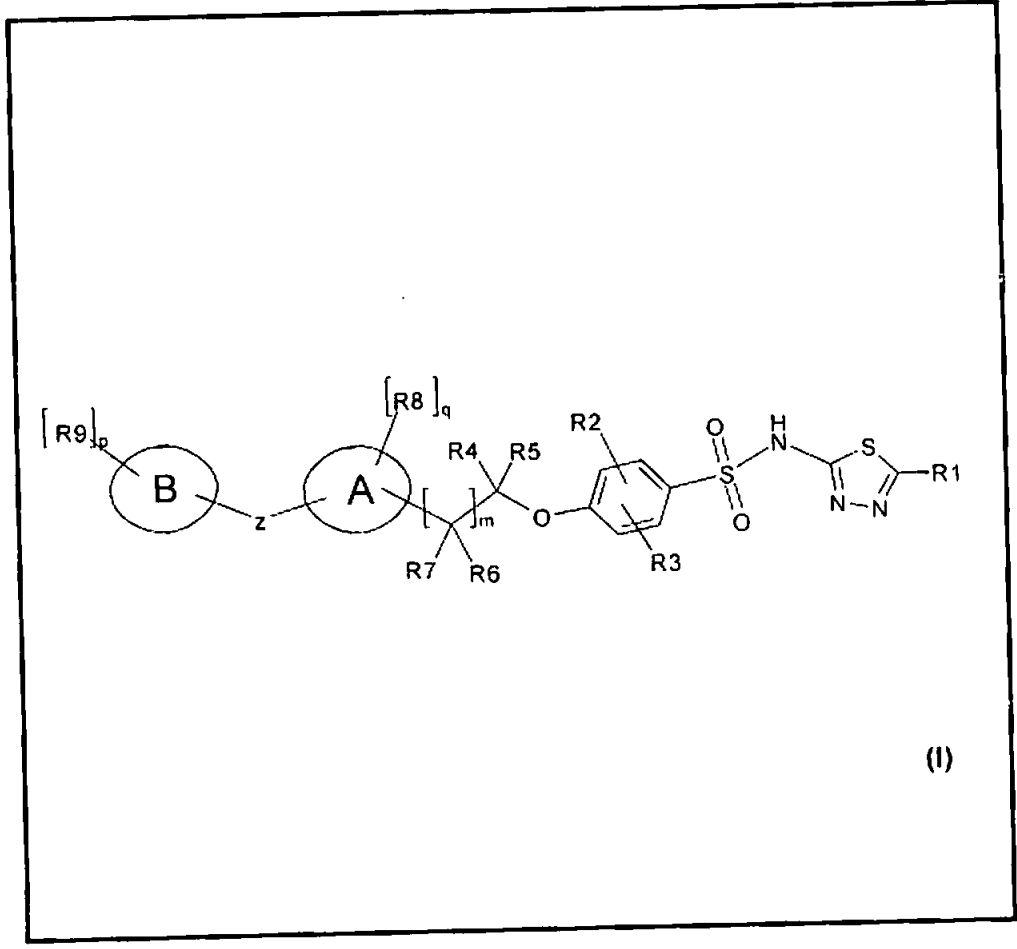
2 de abril de 2008

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

- 4 ABR. 2008

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.**

ANEXO # 1

INVENTORES

1. **DR. STEFANIE KEIL** ✓
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main, ALEMANIA
2. **DR. KARL SCHOENAFINGER** ✓
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main, ALEMANIA
3. **DR. HANS MATTER** ✓
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main, ALEMANIA
4. **DR. MATTHIAS URMANN** ✓
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
7. **DR. HANS-LUDWIG SCHAEFER** ✓
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main, ALEMANIA
8. **DR. EUGEN FALK**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main, ALEMANIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 26,693
FECHA : ABRIL 2 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-033866- -00000-0000

Fecha: 2008-04-04 11:57:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

***** 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 enseñanzas 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 creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

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

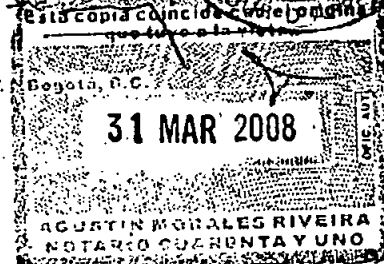
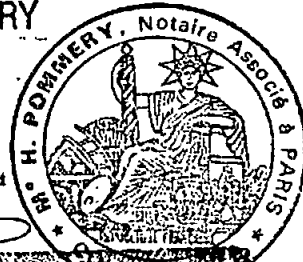
Firmado en Paris el de de

Je soussigné M^r 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

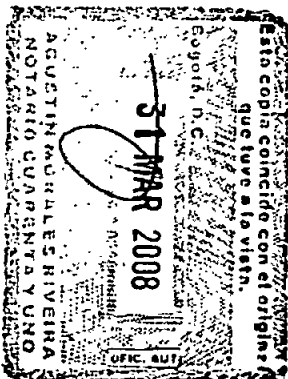
2. a été signé par Maitre POMREY
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

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
tre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est



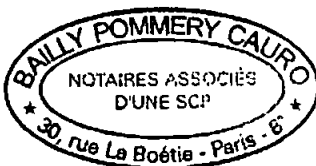
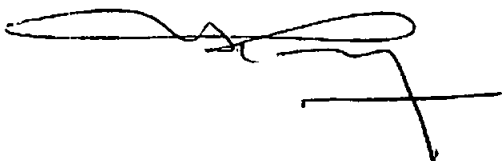
CERTIFICATION

COMPANIES

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 Patat Administration; that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in _____ 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.

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

Hervé POMMERY
NOTAIRE



CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____.

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

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

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/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

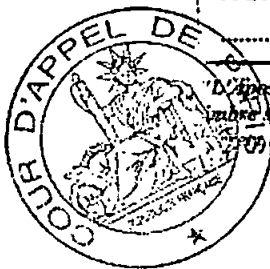
6. le 22/02/2007

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

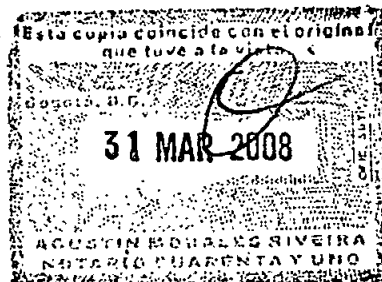
8. sous n° 17350

9. Sceau :

10. Signature :



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



EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Français
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.

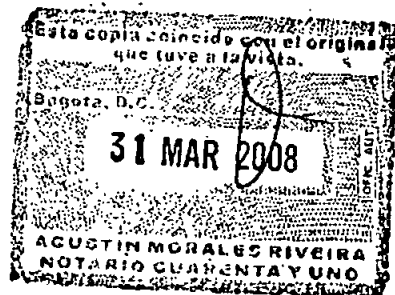
CERTIFICADO:

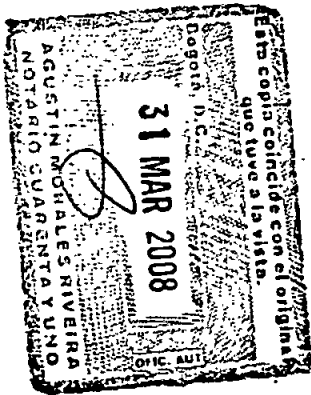
5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números 174190 y 173350. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

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
Español - Français
L.E. 1706 Minjusticia





MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

622036

Edgar Delgado
COTAFIRMA ATARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUN 28 A 11:35

Bam
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA U.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 2007/039171 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 285/12 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/009297

(22) International Filing Date:

26 September 2006 (26.09.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

05021786.8 6 October 2005 (06.10.2005)

EP

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KEIL, Stefanie
[DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926
Frankfurt am Main (DE). SCHOENAFINGER, Karl
[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 (DE). URMANN, Matthias [DE/DE]; c/o
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am
Main (DE). GLEN, Malke [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).
SCHAEFER, Hans-Ludwig [DE/DE]; c/o Sanofi-Aven-
tis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).
FALK, Eugen [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland
GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(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, GM, GN, GR, 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, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

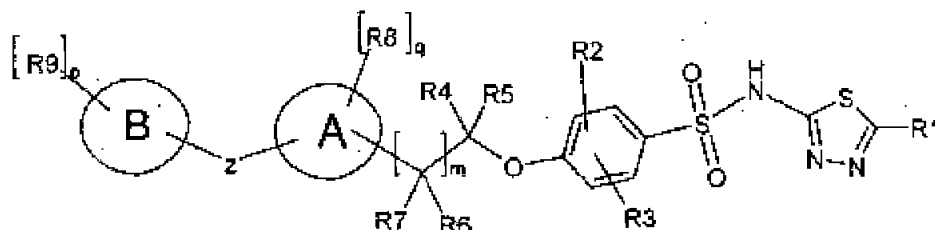
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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: 4-OXY-N-[1,3,4]-THIA DIAZOL-2-YL-BENZENE SULFONAMIDES, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION
AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to 4-oxy-N-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl-benzene sulfonamides and to their physiologically accept-
able salts and physiologically functional derivatives showing PPAR α , PPAR δ and PPAR γ 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.

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

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

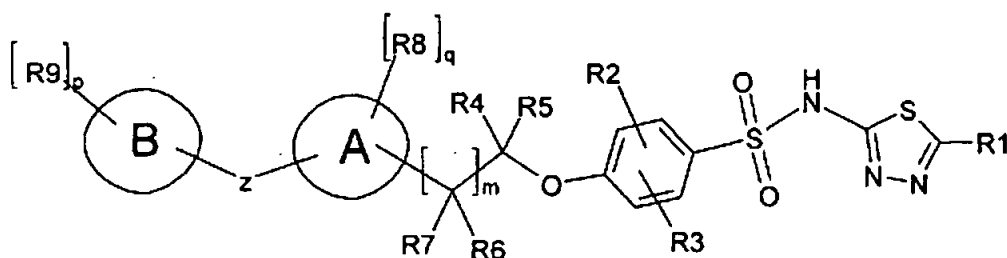
Benzenesulfonamino compounds which bind to PPARs are described in WO
2005/005421. From WO 97/40017 compounds having a phenyl group linked to
10 heterocycles are known as modulators of molecules with phosphotyrosine recognition units. Arylcarbonyl derivatives which are activators of glucokinase are described in WO 2004/002481.

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

20

A series of compounds which modulate the activity of PPA receptors has been found. The compounds are suitable in particular for activating PPARalpha, PPARdelta and 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:



formula I

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 and cycloalkyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted 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;

- R2, R3 are independently H, halogen, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, SCH₃, CN, wherein alkyl and alkylene is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F;

- R4, R5, R6, R7 are independently H, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) 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, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl and heteroaryl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F, Cl, Br, CF₃, (C1-C4) alkyl and (C0-C4)-alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H;

m is 0,1;

A is (C6-C14) aryl, (C5-C15) heteroaryl;

5 B is (C6-C14) aryl, (C3-C12) cycloalkyl, (C5-C15) heteroaryl;

Z is a bond, O or

10 Ring A and Ring B together form an annelated (C5-C15) heterocyclic or (C8-C14) aromatic ring system; and

Z is absent;

15 R₈, R₉ are independently H, halogen, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, SCF₃, SF₅, S(O)CF₃, O-(C6-C14) aryl, (C6-C14) aryl, NO₂, wherein alkyl and alkylene is unsubstituted or mono, bi- or trisubstituted by F and wherein aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F, Cl, Br, CF₃, (C1-C4) alkyl and (C0-C4)-alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H;

20 p is 0,1,2, 3;

q is 0,1,2;

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

25

Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I wherein one or more substituents have the following meaning:

30 R₁ is (C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene-O-(C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene-(C6-C14) aryl, wherein alkyl, alkylene and aryl are unsubstituted or mono- or disubstituted by F;

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

5 R4, R5, R6, R7 one of the substituents is H, (C1-C6) alkyl, (C0-C2) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl, (C0-C2) alkylene-(C6-C10) aryl, (C0-C2) alkylene-(C5-C10) heteroaryl, (C0-C2) alkylene-(C3-C10) heterocycloalkyl, (C0-C2) alkylene-(C3-C10) heterocycloalkenyl, wherein alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl and heteroaryl are unsubstituted or mono-, di- or
10 trisubstituted by F, Cl, CF₃, (C1-C4) alkyl and (C0-C4)-alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H;

and the other three of the substituents

R4, R5, R6, R7 is H;

15 m is 0, 1;

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

B is (C6-C10) aryl, (C6-C8) cycloalkyl, (C5-C10) heteroaryl;

20

Z is a bond or O;

A and B together form an annelated (C8-C10) heterocyclic ring and

Z is absent;

25

R8 is H, (C1-C6) alkyl;

R9 is H, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, O-(C6-C10) aryl, wherein alkyl and alkylene is unsubstituted or mono, bi- or trisubstituted by F;

30

p is 0,1,2;

q is 0,1.

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

5 R1 is (C1-C6) alkyl, phenyl, (C3-C6) cycloalkyl.

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

R1 is isopropyl.

10

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

R2, R3 are H.

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

R4, R5, R6, R7 are H.

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

20 wherein

m is 0.

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

25 A is oxazol, thiazol, phenyl, 1,2,4-oxadiazole.

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

B is phenyl, cyclohexyl.

30

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

Z is a bond.

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

- 5 A and B together form a benzofuran ring and
Z is absent.

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

- 10 R₈ is H, (C1-C4) alkyl and
p is 0 or 1.

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

- 15 R₉ is H, CF₃, O-(C1-C4) alkyl, phenoxy and
q is 1.

Another embodiment according to the invention are the compounds:

- 20 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzenesulfonamide

N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[4-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzenesulfonamide

- 25 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-(6-methoxy-benzofuran-3-ylmethoxy)-benzenesulfonamide

- 30 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-benzyloxy]-benzenesulfonamide

N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[4-(2-methoxy-phenoxy)-benzyloxy]-

benzenesulfonamide

4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-N-(5-isopropyl-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide

5

N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[5-methyl-2-(4-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-
ylmethoxy]-benzenesulfonamide

4-(2-Cyclohexyl-oxazol-4-ylmethoxy)-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-

10 benzenesulfonamide

N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[5-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-
ylmethoxy]-benzenesulfonamide

15 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-
ylmethoxy]-benzenesulfonamide

4-(2-Biphenyl-4-yl-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-
benzenesulfonamide

20

N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-(5-methoxy-benzofuran-2-ylmethoxy)-
benzenesulfonamide

N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-

25 benzenesulfonamide

4-[5-Ethyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-N-(5-isopropyl-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide

30 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[5-methyl-2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazol-
4-ylmethoxy]-benzenesulfonamide

N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[5-isopropyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonamide

4-[5-Ethyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-N-(5-isopropyl-
5 [1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide

4-[2-[5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethoxy]-N-(5-trifluoromethyl-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide

10 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[2-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy]-benzenesulfonamide

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

15

As used herein, the term alkyl is to be understood in the broadest sense to mean 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,
20 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-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.

25

As used herein, the term alkenyl is to be understood in the broadest sense to mean 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
30 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 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 of „-(C2-C8)-alkynyl" are alkynyl residues containing 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms
 5 are, for example ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl (= propargyl) or 2-butylnyl. All these statements apply also to the term alkylidene.

All these statements also apply if an alkyl group occurs as a substituent on another residue, for example in an alkyloxy residue, an alkyloxycarbonyl residue or an arylalkyl
 10 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)
 15 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)-(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,
 20 (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-(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)heterocyclewhere the aryl ring or
 30

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 ring 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.

The term cycloalkyl is to be understood to mean saturated hydrocarbon cycle 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 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, 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-dihydronaphthalene, 1,4-dihydronaphthalene and 1H-indene.

5

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) 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, 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;

30

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-
5 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)-
10 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-
15 (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 "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
20 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 terms heterocycle is understood to mean saturated (heterocycloalkyl), partly
25 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
30 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, cinnolyl, decahydrochinolyl, 4,5-dihydrooxazolyl, dioxazolyl, dioxazyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolyl, 3,3-dioxo[1,3,4]oxathiazyl, 6H-1,5,2-dithiazyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, 5 imidazolyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolyl, indolizyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolyl, isoindolyl, isoquinolyl (benzimidazolyl), isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolyl, ketopiperazyl, morpholyl, naphthyridyl, octahydroisoquinolyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5- 10 oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,4-oxazepyl, 1,2-oxazyl, 1,3-oxazyl, 1,4-oxazyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolyl, oxazolyl, oxetanyl, oxocanyl, phenanthridyl, phenanthrolyl, phenazyl, phenothiazyl, phenoxathiyl, phenoxazyl, phthalazyl, piperazyl, piperidyl, pteridyl, puryl, pyranyl, pyrazyl, pyrazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolyl, pyridazyl, pyridoxazolyl, 15 pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolidyl, pyrrolidinonyl, pyrrolyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolyl, quinolyl, 4H-quinolizyl, quinoxalyl, quinuclidyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 20 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazyl, 1,3-thiazyl, 1,4-thiazyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiomorpholyl, thiophenyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazyl, 1,2,4-triazyl, 1,3,5-triazyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl.

25 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, 30 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-
 5 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)
 10 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-
 15 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-(C1-C6)-alkyl, (C1-C6)-alkyl, N((C0-C4)-alkylene-
 H)-(C0-C4)-alkylene-H,;
 20 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-
 25 (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-
 30 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 "R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) can form a (C3-C9)-heterocycle which for example can contain additionally 1 to 3 heteroatoms" refer to structures of heterocycles which can be derived from compounds such as for example pyrrolidine, morpholine, thiomorpholine, piperidine, piperazine, azetidine, 2,3-dihydro-1H-isoindole, piperazin-2-one, azetidine, isoindoline,
- 10 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane, thiomorpholine 1-oxide, thiomorpholine 1,1-dioxide, piperidin-4-one, piperidin-3-one, homopiperidine, homopiperazine, homomorpholine, 2,3,6,7-tetrahydro-(1H)-1,4-diazepin-5(4H)-one, 4-oxazolidine, azetidin-3-one, thiazolidine, thiazolidine 1-oxide, thiazolidine 1,1-dioxide, 4-imidazolidinone, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazine, 1,4-
- 15 diazabicyclo[4.3.0]nonane, 2-aza-5-oxabicyclo[2.2.1]heptane, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane, diazabicyclo[4.4.0]decane, 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazol[4,5-c]-pyridine, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine, 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octane, octahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octane, 4-spiro-[3-(N-methyl-2-pyrrolidinone)]-piperidine, 2,8-
- 20 diaza-spiro[5.5]undecane, 2,7-diaza-spiro[4.4]nonane, 3,9-diaza-spiro[5.5]undecane, 2,8-diaza-spiro[4.5]decane, 2,7-diaza-spiro[3.5]nonane, 2,9-diaza-spiro[5.5]undecane, 2,7-diaza-spiro[4.5]decane, 1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undecane, 1-oxa-4,8-diaza-spiro[5.5]undecane.
- 25 The term "oxo-residue" or "=O" refers to residues such as carbonyl (-C(O)-) or nitroso (-N=O).

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.

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.

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

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

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

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

In humans, PPARgamma exists in three variants, PPARgamma₁, gamma₂, and
15 gamma₃, which are the result of alternative use of promoters and differential mRNA splicing. Different PPARs have different tissue distribution and modulate different physiological functions. The PPARs play a key role in various aspects of the regulation of a large number of genes, the products of which genes are directly or indirectly crucially involved in lipid and carbohydrate metabolism. Thus, for example, the
20 PPARalpha receptor plays an important part in the regulation of fatty acid catabolism or lipoprotein metabolism in the liver, while PPARgamma is crucially involved for example in regulating adipose cell differentiation. In addition, however, PPARs are also involved in the regulation of many other physiological processes, including those which are not directly connected with carbohydrate or lipid metabolism. The activity of
25 different PPARs can be modulated by various fatty acids, fatty acid derivatives and synthetic compounds to varying extents. For relevant reviews about functions, physiological effects and pathophysiology, see: Berger, J. et al., Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., J. Med. Chem., 2000, 43 (4), 527-550; Klierer, S. et al., Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63; Moller, D.E. and Berger, J.P., Int J
30 Obes Relat Metab Disord., 2003, 27 Suppl 3, 17-21; Ram, V.J., Drugs Today, 2003, 39(8), 809-32).

Among the three PPAR-isoforms the physiological functions of PPARdelta have long remained an enigma. The first proposed pharmacological role for PPARdelta has been the regulation of cholesterol homeostasis. It was shown that the somewhat selective PPARdelta ligand L-165041 raises plasma cholesterol in a diabetic animal model
5 (Berger J. et al., J. Biol. Chem., 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D. et al., FEBS Lett., 2000, 473(3), 333-336). In obese, insulin resistant rhesus monkeys, the potent and selective PPARdelta ligand GW501516 raises HDL-cholesterol, decreases plasma LDL-cholesterol, triglycerides and insulin levels (Oliver, W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2001, 98, 5306-5311). The dual PPARdelta/PPARalpha agonist YM-16638 significantly lowers
10 plasma lipids in rhesus and cynomolgus monkeys (Goto, S. et al., Br. J. Pharm., 1996, 118, 174-178) and acts in a similar manner in two weeks clinical trials in healthy volunteers (Shimokawa, T. et al., Drug Dev. Res., 1996, 38, 86-92).

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

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

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

PPARdelta appears to be significantly expressed in the CNS; however much of its function there still remains undiscovered. Of singular interest however, is the discovery that PPARdelta was expressed in rodent oligodendrocytes, the major lipid
30 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.

- 5 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
10 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
15 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
20 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
25 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.

30

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; Kliwer, 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:

- 10 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.
- 15 Particular aspects in this connection are
 - hyperglycemia,
 - improvement in insulin resistance,
 - improvement in glucose tolerance,
 - protection of the pancreatic β cells
 - 20 - 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:
 - 25 - high plasma triglyceride concentrations, high postprandial plasma triglyceride concentrations,
 - low HDL cholesterol concentrations
 - low ApoA lipoprotein concentrations
 - high LDL cholesterol concentrations
 - 30 - small dense LDL cholesterol particles
 - high ApoB lipoprotein concentrations

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

- multiple sclerosis
 - Parkinson's disease
 - adrenoleukodystrophy (ALD)
 - adrenomyeloneuropathy
 - 5 - AIDS-vacuolar myelopathy
 - HTLV-associated myelopathy
 - Leber's hereditary optic atrophy
 - progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
 - subacute sclerosing panencephalitis
 - 10 - Guillian-Barre syndrome
 - tropical spastic paraparesis
 - acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)
 - acute viral encephalitis
 - acute transverse myelitis
 - 15 - spinal cord and brain trauma
 - Charcot-Marie-Tooth disease
8. Skin disorders and/or disorders of wound healing processes:
- erythematous-squamous dermatoses such as, for example, psoriasis
 - 20 - acne vulgaris
 - other skin disorders and dermatological conditions which are modulated by PPAR
 - eczemas and neurodermitis
 - dermatitis such as, for example, seborrheic dermatitis or photodermatitis
 - 25 - keratitis and keratoses such as, for example, seborrheic keratoses, senile keratoses, actinic keratosis, photo-induced keratoses or keratosis follicularis
 - keloids and keloid prophylaxis
 - warts, including condylomata or condylomata acuminata
 - human papilloma viral (HPV) infections such as, for example, venereal
 - 30 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
- 5 - chilblains
- wound healing

9. Other disorders

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

Formulations

- 25 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
- 30 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
5 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
10 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
15 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,
20 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-
25 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
30 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
5 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
10 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.

15 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.

20 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
25 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.

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

Pharmaceutical compositions suitable for topical use on the skin are preferably in the form of ointment, cream, lotion, paste, spray, aerosol or oil. Carriers which can be used are petrolatum, lanolin, polyethylene glycols, alcohols and combinations of two or more of these substances. The active ingredient is generally present in a concentration of
5 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
10 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).

15 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.

20 Combinations with other medicaments

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

- 30
1. medicaments which lower blood glucose, antidiabetics,
 2. active ingredients for the treatment of dyslipidemias,

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

15 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.

20

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
25 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
30 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 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 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.

- 10 The active compounds preferably include
 - sulfonylureas,
 - biguanidines,
 - meglitinides,
 - oxadiazolidinediones,
 - 15 thiazolidinediones,
 - glucosidase inhibitors,
 - inhibitors of glycogen phosphorylase,
 - glucagon antagonists,
 - glucokinase activators,
 - 20 inhibitors of fructose-1,6-bisphosphatase,
 - modulators of the glucose transporter 4 (GLUT4),
 - inhibitors of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT),
 - GLP-1 agonists,
 - potassium channel openers, such as, for example, those disclosed in WO 97/26265
 - 25 and WO 99/03861 by Novo Nordisk A/S,
 - inhibitors of dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV),
 - insulin sensitizers,
 - inhibitors of liver enzymes involved in the stimulation of gluconeogenesis and/or glycogenolysis,
 - 30 modulators of glucose uptake, glucose transport and glucose backresorption,
 - inhibitors of 11 β -HSD1.

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,
5 compounds which reduce food intake or food absorption,
compounds which increase thermogenesis,
PPAR and RXR modulators and
active ingredients which act on the ATP-dependent potassium channel of the beta
cells.

10

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.

15 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in
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.),
20 WO2005062824 (Merck & Co.) or WO2005061451 and WO2005061452 (AstraZeneca
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,
25 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.

30

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, WO2004076401, WO2004076426, WO2004076427, WO2006018118, 5 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 combination with a PPAR delta agonist, such as, for example, GW-501516 or as 10 described in WO2005097762, WO2005097786, WO2005097763, and WO2006029699.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with metaglidazen or with MBX-2044 or other partial PPAR gamma 15 agonists/antagonists.

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

20 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.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in 25 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 30 10 2005 033099.1 and DE 10 2005 033100.9.

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 colessevelam.

- 5 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.

- 10 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.

- 15 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.

- 20 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.

- 25 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).

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.

- 30 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.

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).

- 5 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).

10

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.

15

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

20

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.

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.

25

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 channel of the beta cells, such as, for example, tolbutamide, glibenclamide, glipizide, glimepiride or repaglinide.

5 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, repaglinide and metformin, insulin and a sulfonylurea, insulin and metformin, insulin and troglitazone, insulin and lovastatin, etc.

10

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-357 or FR-258900 or those described in WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31 or WO2005067932.

15

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, NNC-25-2504 or such as in WO2004100875 or WO2005065680.

20

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 example, by Prosidion in WO2004072031, WO2004072066, WO 05103021 or WO 06016178, by Roche in WO 00058293, WO 00183465, WO 00183478, WO 00185706, 25 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 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 30 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.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in
5 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 example, CS-917.

10

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.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in
20 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, WO2005012312, WO2005/012308, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005,
25 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 combination with inhibitors of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 (11 β -HSD1),
30 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,
WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877 or WO2005097759.

5

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, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/ or
10 DE 10 2004 060542.4.

15

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, 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.

30

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in 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 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).

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

20 WO2005097129.

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);

30 NPY antagonists such as, for example, {4-[(4-aminoquinazolin-2-ylamino)methyl]-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;

- 5 cannabinoid receptor 1 antagonists, such as, for example, rimonabant, SR147778 or those described, for example, in EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, 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, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509 or WO2005077897;
- 20 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 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;
- 30

- orexin receptor antagonists (for example 1-(2-methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-ylurea hydrochloride (SB-334867-A) or those described, for 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-triazafuoren-4-yl]dipropylamine (WO 00/66585));
- CRF BP antagonists (for example urocortin);
- 10 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));
- MSH (melanocyte-stimulating hormone) agonists;
- MCH (melanin-concentrating hormone) receptor antagonists (such as, for example,
- 15 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, WO2005070898, WO2005070926, WO2006018280, WO2006018279, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002002744,
- 20 WO2003004027 or FR2868780);
- CCK-A agonists (such as, for example, {2-[4-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-yl]carbonyl}-5,7-dimethylindol-1-yl}acetic acid trifluoroacetic acid salt (WO 99/15525), SR-146131 (WO 0244150) or SSR-125180);
- serotonin reuptake inhibitors (for example dexfenfluramine);
- 25 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);
- 5-HT_{2C} receptor agonists (such as, for example, APD-356, BVT-933 or those described in WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423,
- 30 WO200242304 or WO2005082859);
- 5-HT₆ receptor antagonists, such as described, for example, in WO2005058858;
- bombesin receptor agonists (BRS-3 agonists);

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));

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

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

uncoupling protein 2 or 3 modulators;

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

DA agonists (bromocriptine or Doprexin);

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

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

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

oxyntomodulin;

20 oleoyl-estrone

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

25

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

30

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

5 In one embodiment of the invention, the further active ingredient is mazindol or 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 WO2003/077949 or WO2005012485.

20

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.

10 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 WO200202513, WO2002/06492, WO 2002040008, WO2002040022 or WO2002047670.

15 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 WO2002047670.

20 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 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.

30 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, in WO2002053140.

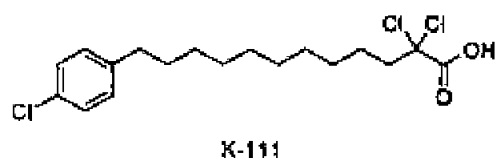
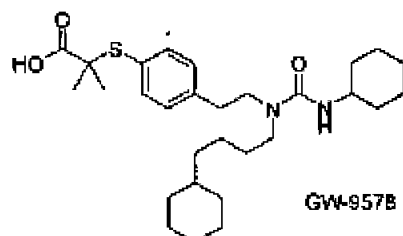
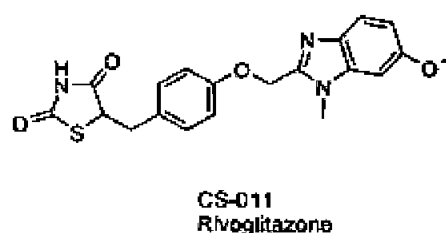
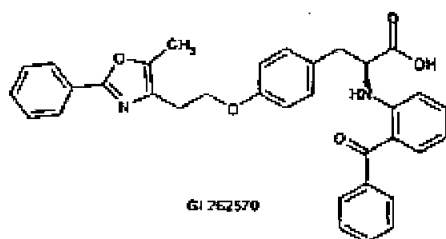
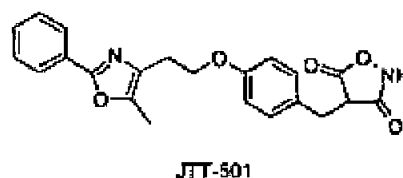
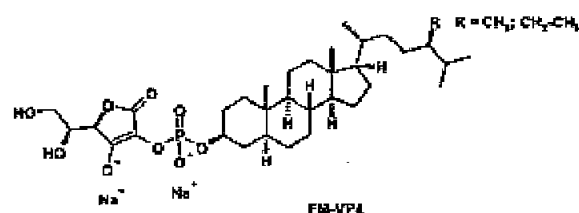
In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with MOA (E-beta-methoxyacrylate), such as, for example, segeline, or as described, for example, in WO2002053140.

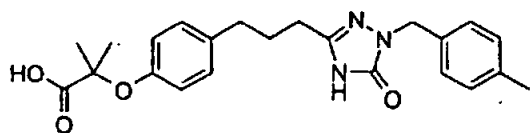
- 5 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with antithrombotic active ingredients, such as, for example, clopidogrel.

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
10 or more further pharmacologically active substances is meant to be included in the scope of the present invention.

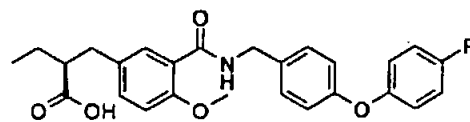
The formulae for some of the development codes mentioned above are given below.

15

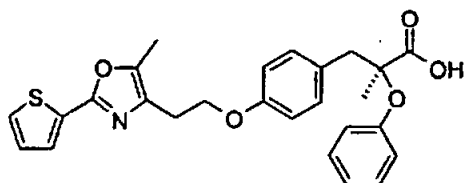




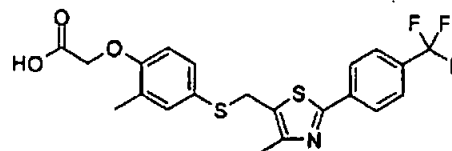
LY-674



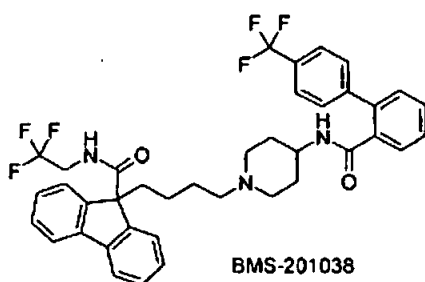
KRP-101



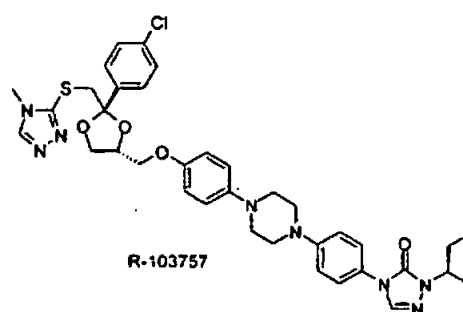
LY-510929



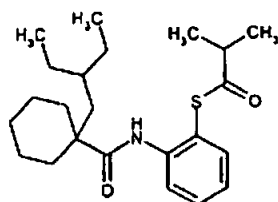
GW-501516



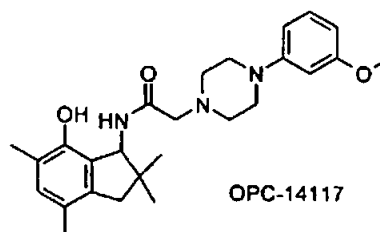
BMS-201038



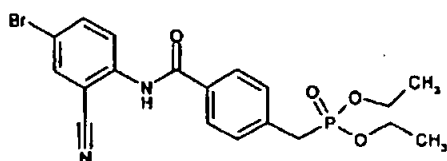
R-103757



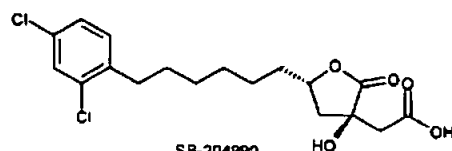
JTT-705



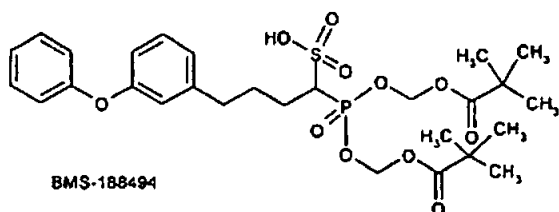
OPC-14117



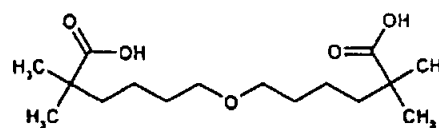
NO-1886



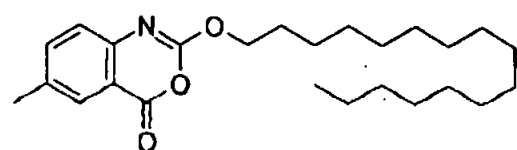
SB-204990



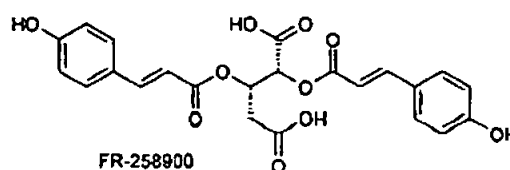
BMS-188494



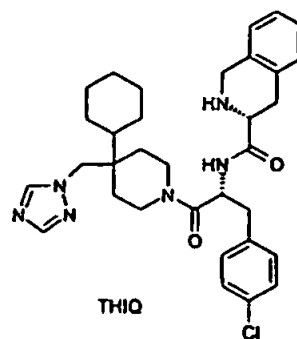
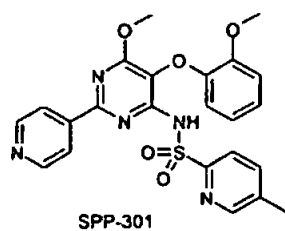
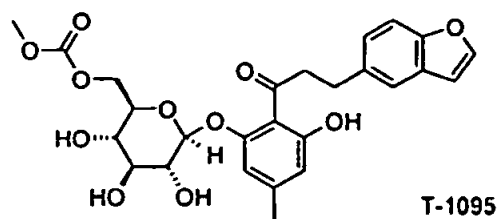
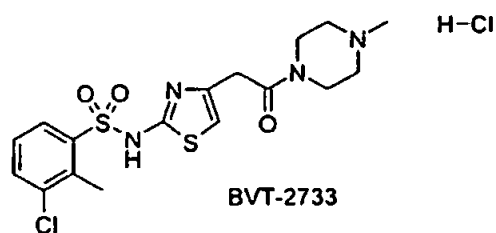
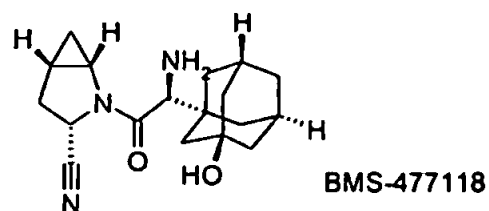
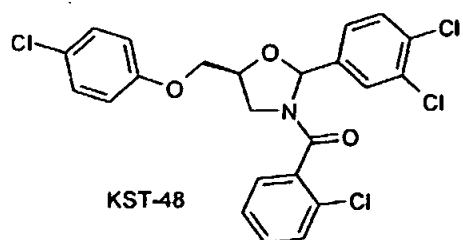
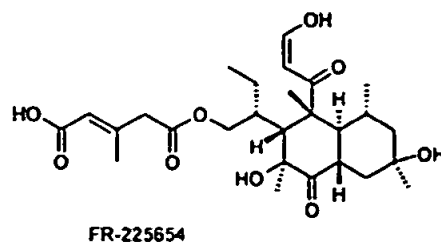
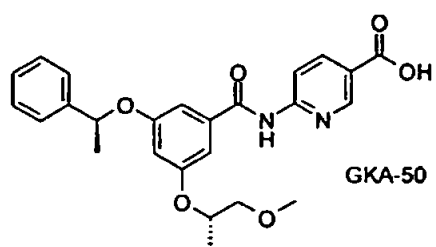
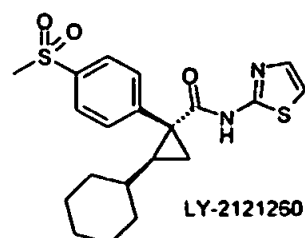
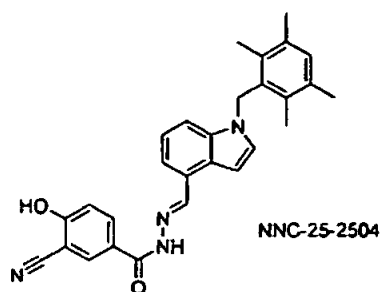
CI-1027

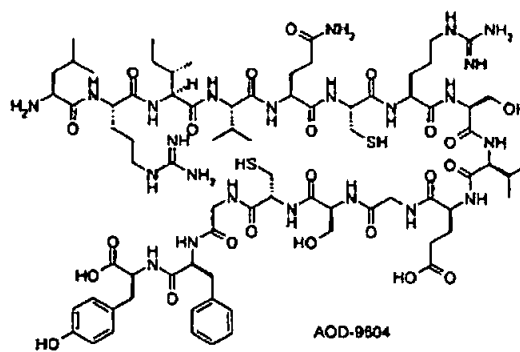
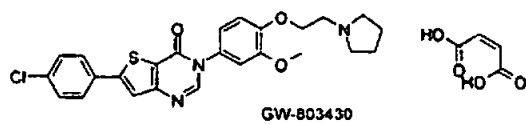
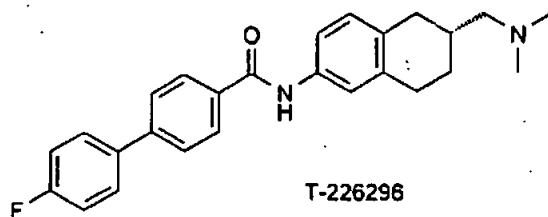
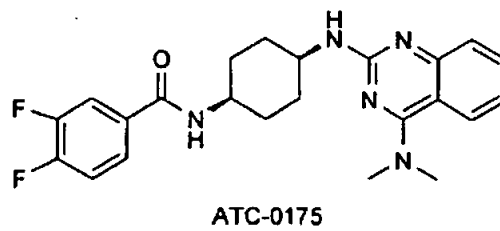
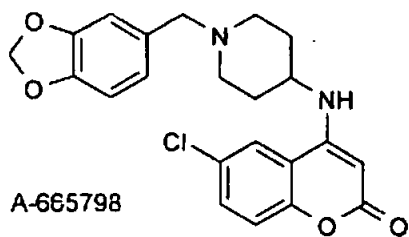
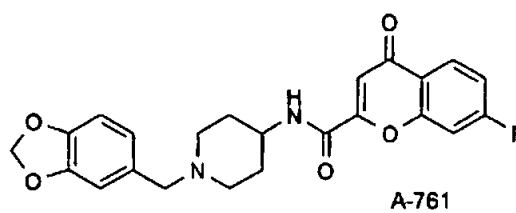
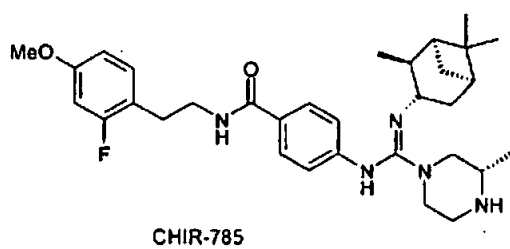
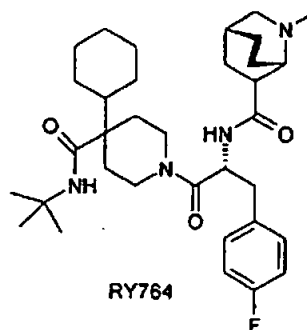
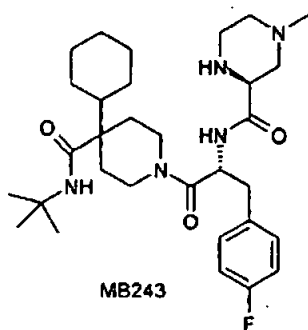


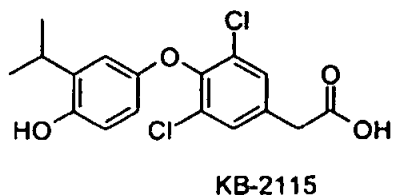
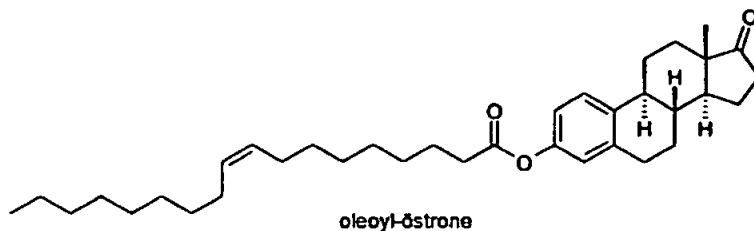
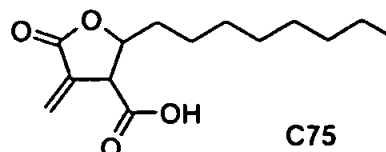
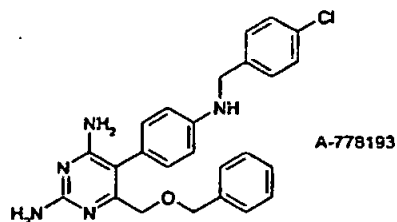
ATL-962



FR-258900







5

The activity of the compounds was tested as follows:

10 Determination of EC50 values of PPAR agonists in the cellular PPARα assay

Principle

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

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

Construction of the PPARalpha reporter cell line

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

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

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

Assay procedure

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

Day 1

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

Day 2

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

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

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

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

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).

PPARalpha EC₅₀ values in the range from 100 nM to >10 μ M were measured for the

PPAR agonists of Examples 1 to 19 described in this application. Compounds of the invention of the formula I activate the PPARalpha receptor.

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

5

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.

25 Construction of the PPARdelta reporter cell line

The production of the stable PPARdelta reporter cell line is based on a stable HEK-cell clone which was stably transfected with a luciferase reporter element. This step was already described above in the section "construction of the PPARalpha reporter cell line". In a second step, the PPARdelta fusion protein (GR-GAL4-humanPPARdelta-LBD) was stably introduced into this cell clone. For this purpose, the cDNA coding for the N-terminal 76 amino acids of the glucocorticoid receptor (Accession # P04150)

was linked to the cDNA section coding for amino acids 1-147 of the yeast transcription factor GAL4 (Accession # P04386). The cDNA of the ligand-binding domain of the human PPARdelta receptor (amino acids S139-Y441; Accession # L07592) was cloned in at the 3'-end of this GR-GAL4 construct. The fusion construct prepared in this way (GR-GAL4-humanPPARdelta-LBD) was recloned into the plasmid pcDNA3 (Invitrogen) in order to enable constitutive expression by the cytomegalovirus promoter. This plasmid was linearized with a restriction endonuclease and stably transfected into the previously described cell clone containing the luciferase reporter element. The resulting PPARdelta reporter cell line which contains a luciferase reporter element and constitutively expresses the PPARdelta fusion protein (GR-GAL4-human PPARdelta-LBD) was isolated by selection with zeocin (0.5 mg/ml) and G418 (0.5 mg/ml).

Assay procedure and evaluation

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

PPARdelta EC50 values in the range from 200 nM to >10 µM were measured for the PPAR agonists of Examples 1 to 19 described in this application. Compounds of the invention of the formula I activate the PPARdelta receptor.

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

Principle

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 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
5 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
10 transfected into HEK cells because stable and permanent expression of the PPARgamma fusion protein is cytotoxic.

Construction of the plasmids

- 15 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'-
20 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).
- 25 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
30 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 expression plasmid pcDNA3-GAL4-humanPPARgammaLBD, also used for the cellular PPARgamma assay are the reference plasmid pRL-CMV (from Promega) and the
5 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

10 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-
15 glutamine (#25030-024, Invitrogen).

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
20 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
25 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. 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.

30 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 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.

10 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 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 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.

25

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 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

30

1 sec; Trilux from Wallac). Then 50 μ l of the Dual-GloTM Stop & Glo reagent (Dual-GloTM Luciferase Assay System; Promega) is added to each well in order to stop the 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

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).

PPARgamma EC₅₀ values in the range from 1 nM to >10 μ M were measured for the PPAR agonists of Examples 1 to 19 described in this application. Compounds of the invention of the formula I activate the PPARgamma receptor.

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

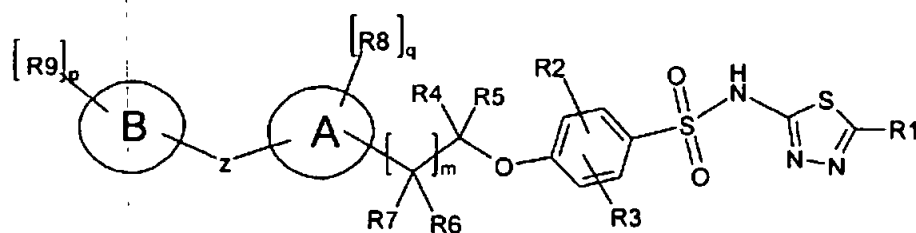
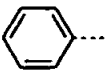
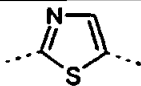
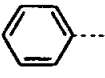
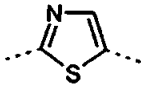
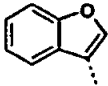
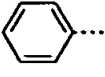
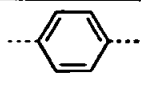
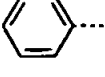
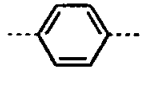
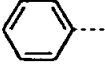
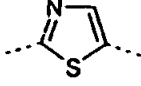
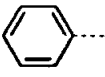
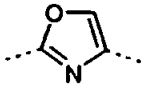
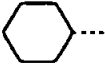
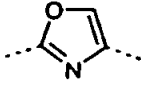
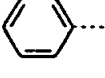
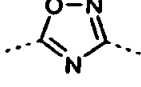
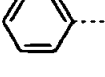
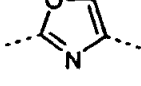
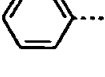
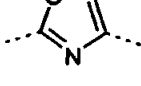
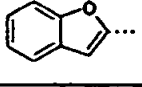
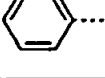
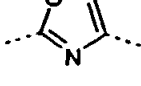


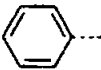
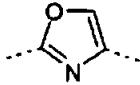
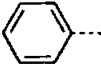
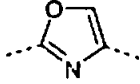
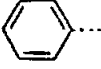
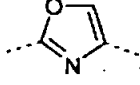
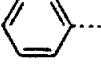
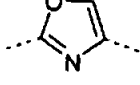
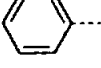
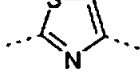
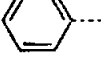
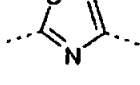
Table I

where R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H and p = 1,
and a dotted line means the point of attachment.

On ring B the dotted line means the point of attachment via z to ring A.

On ring A the left dotted line means the point of attachment via z to ring B and the right dotted line means the point of attachment to $-[C(R_6R_7)]_m-$.

Example	R1	q	m	B	A	Z	R8	R9
1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1	0			bond	4-CH ₃	4-CF ₃
2	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1	0			bond	4-CH ₃	3-CF ₃
3	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1	0			absent	H	6-OCH ₃
4	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1	0			O	H	4-CF ₃
5	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1	0			O	H	2-OCH ₃
6	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1	0			bond	4-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-CF ₃
7	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1	0			O	5-CH ₃	4-OPh
8	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1	0			bond	H	H
9	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	0	0			bond	-	4-OCH ₃
10	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1	0			O	5-CH ₃	4-OCH ₃
11	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1	0			O	5-CH ₃	4-Ph
12	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1	0			absent	H	5-OCH ₃
13	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1	0			bond	5-H	4-OCH ₃

Example	R1	q	m	B	A	Z	R8	R9
14	-CH(CH ₃) ₂	1	0			bond	5-CH ₂ CH ₃	3-CF ₃
15	-CH(CH ₃) ₂	1	0			bond	5-CH ₃	4-OCF ₃
16	-CH(CH ₃) ₂	1	0			bond	5-CH(CH ₃) ₂	4-CF ₃
17	-CH(CH ₃) ₂	1	0			bond	5-CH ₂ CH ₃	2-CF ₃
18	-CF ₃	1	1			bond	5-CH ₃	4-CF ₃
19	-CH(CH ₃) ₂	1	1			bond	5-CH ₃	4-CF ₃

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

Example	PPARdelta EC ₅₀ (μM)	PPARgamma EC ₅₀ (μM)	PPARalpha EC ₅₀ (μM)
1	0.37	0.05	2,90
3	0.48	0.46	4,57
4	1.13	0.46	0.54
9	0.26	0.05	1.42
12	0.48	n.d.	n.d.
13	0.65	1.97	1.20
14	0.67	0.001	0.19

Processes

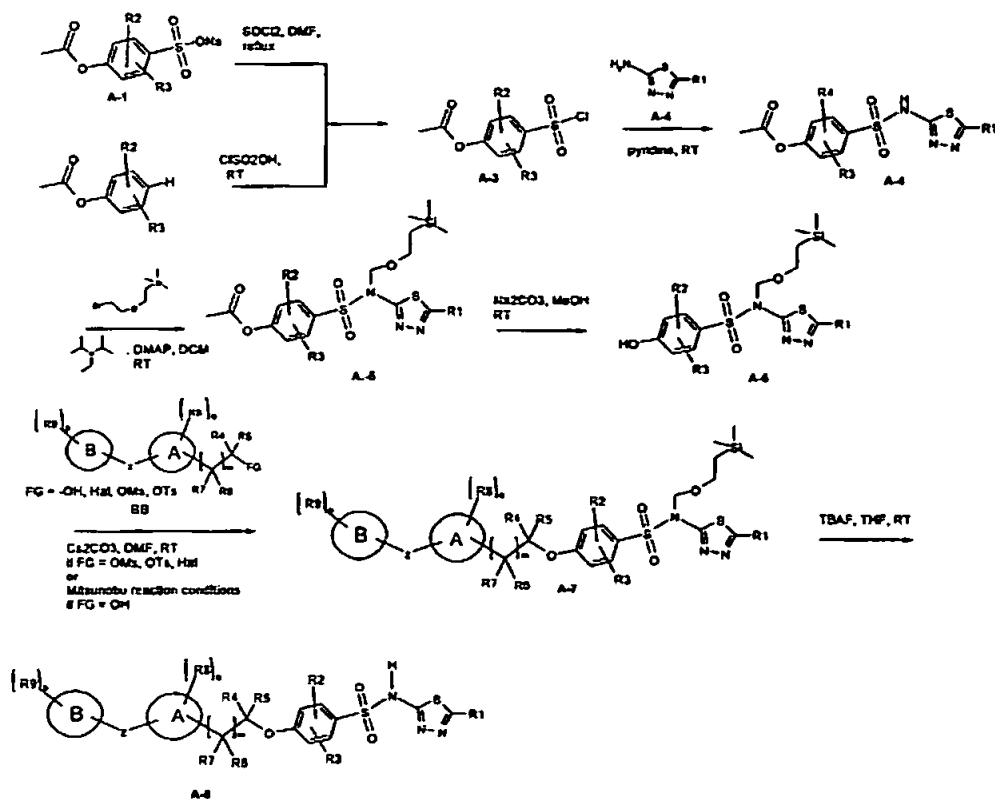
The compounds of the general formula I according to the invention can be obtained as outlined to the reaction schemes below:

5

Process A

This process is used for synthesizing compounds of general formula A-8, where A, B, m, p, q, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ and R₉ are as defined.

10



15

A sodium salt of a sulfonic acid of general formula A-1 where R₂ and R₃ are as defined is treated with thionyl chloride in a polar aprotic solvent dimethylformamide under reflux to obtain a benzenesulfonyl chloride of general formula A-3. Alternatively an acetic acid phenyl ester of general formula A-2, where R₂ and R₃ are as defined is treated with chlorosulfonic acid to obtain the benzenesulfonyl chloride of general formula A-3. The benzenesulfonyl chloride of general formula A-3 is coupled with the

[1,3,4]thiadiazol-2-ylamine of general formula A-4, where R1 is as defined in pyridine with a catalytic amount of N,N-dimethylaminopyridine to obtain the benzenesulfonyl amide of general formula A-5. The hydrogen atom of the sulfonamide moiety of the compound of general formula A-5 is protected, e.g. by a 2-(trimethylsilyl)ethoxy-methyl protecting group (SEM), by treatment with 2-(trimethylsilyl)ethoxy-methyl chloride in the presence of a base as N,N-diisopropylethylamine and catalytic amount of 4-dimethylaminopyridine in a unpolar solvent as dichloromethane to obtain a compound of general formula A-5. Upon treatment with sodium carbonate in a polar solvent as methanol the O-acetyl group is removed to obtain the phenol of general formula A-6.

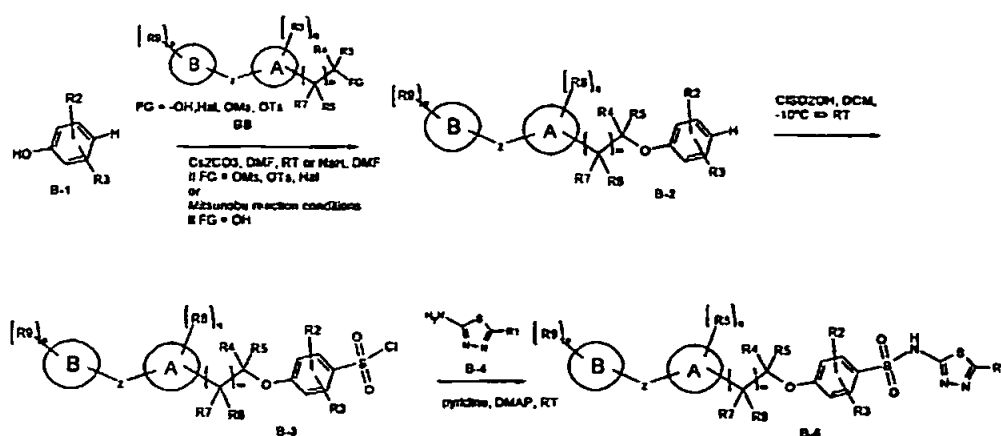
The phenol of general formula A-6 is either coupled with a halogenide or mesylate or tosylate of general formula BB, where FG = OMs, OTs or halide and A, B, Z, m, p, q, R4, R5, R6, R7, R8 and R9 are as defined in the presence of a base as cesium carbonate in a solvent as dimethylformamide or with an alcohol of general formula ABB where FG = OH and A, B, Z, m, p, q, R4, R5, R6, R7, R8 and R9 are as defined under Mitsunobu reaction conditions (triphenylphosphine, diethylazodicarboxylate for instance) in a solvent as dichloromethane or tetrahydrofuran to obtain a compound of general formula A-7. The protecting group of the compound of general formula A-7 is removed upon treatment with tetra-N-butylammoniumfluoride in a polar solvent as tetrahydrofuran to obtain a compound of general formula A-8.

Examples 1-12 were obtained according to process A.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process B:

This process is used for synthesizing compounds of general formula B-5, where A, B, m, p, q, R1, R3, R4, R5, R6, R7, R8 and R9 are as defined.



- A phenol of general formula B-1 where R2 and R3 are as defined is either coupled with a halogenide or mesylate or tosylate of general formula BB, where FG is a halide, mesylate or tosylate and A, B, Z, m, p, q, R4, R5, R6, R7, R8 and R9 are as defined in the presence of a base as cesium carbonate or sodium hydride in a polar aprotic solvent as dimethylformamide or with an alcohol of general formula BB where FG = OH and A, B, Z, m, p, q, R4, R5, R6, R7, R8 and R9 are as defined under Mitsunobu reaction conditions (triphenylphosphine, diethylazodicarboxylate for instance) in a solvent as dichloromethane or tetrahydrofuran to obtain a compound of general formula B-2. The compound of general formula B-2 is treated with chlorosulfonic acid in an apolar solvent as dichloromethane 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 B-4, where R1 is as defined, in pyridine with a catalytic amount of N,N-dimethylaminopyridine to obtain the sulfonamide of general formula B-5.

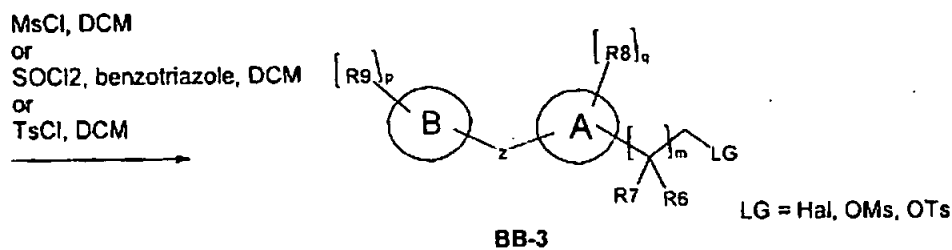
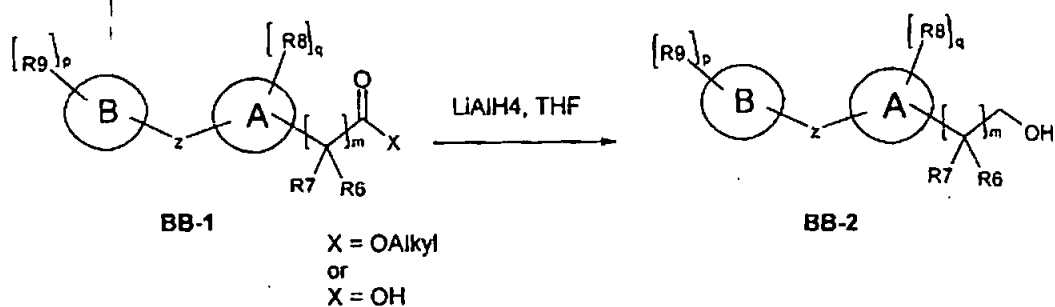
Examples 13-19 were obtained according to process B.

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

Process BB:

- This process is used for synthesizing building blocks of general formula BB-2, where R4 and R5 are H and R6, R7, A, B, m, p, q, Z, R8 and R9 are as defined and BB-3 where R4 and R5 are H, FG is a halogenide, mesylate or tosylate and R6, R7, A, B,

m, p, q, Z, R8 and R9 are as defined.



- 5 A carboxylic ester or acid of general formula BB-1 where R6, R7, R8, R9, A, Z, m, p, q, and B are as defined is reduced with a reducing agent as lithium aluminium hydride in a polar solvent as tetrahydrofuran to obtain an alcohol of general formula BB-2. The hydroxyl group of the compound of general formula BB-2 is transformed to a leaving group (LG) as for example a chloride, tosylate or mesylate, by methods known in the state of the art.
- 10

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

List of abbreviation:

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
DEAD	diethyldiazodicarboxylate
DMAP	N,N-dimethylaminopyridine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
EE	ethyl acetate
eq	equivalents
ESI	electronspray-ionisation (MS)
FG	leaving group
GC	gas chromatography
Hal	halogen

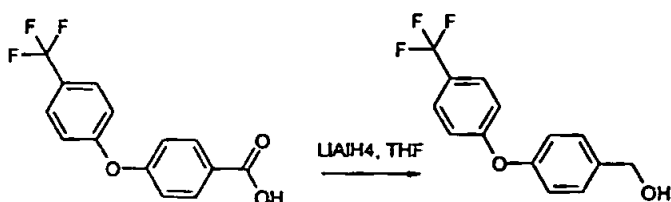
HPLC	high performance liquid chromatography
LC-MS	liquid chromatography coupled with mass-spectroscopy
LG	Leaving group
Me	methyl
MeCN	acetonitrile
MS	mass-spectroscopy
MS 4A	molecular sieves four angström
MsCl	methansulfonylchloride
MW	micro wave
NBS	N-bromosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
p	para
Pd/C	palladium on carbon
iPr	isopropyl
nPr	n-propyl
R _f	retention factor (TLC)
TBAF	tetra-N-butylammoniumfluoride
tert	tertiary
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TOTU	O-((Ethoxycarbonyl)cyanomethyleneamino)-N,N,N',N'-tetrametyltetrafluoroborat

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

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

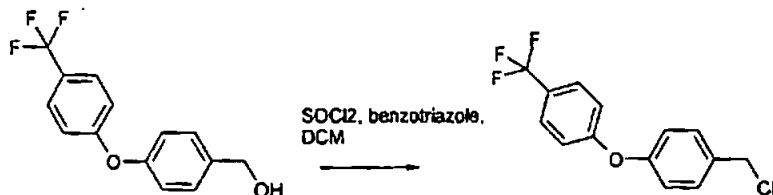
Building Block synthesis according to process BB:

[4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-phenyl]-methanol

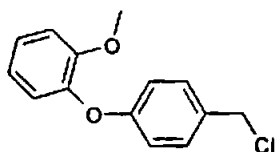


To a solution of 2.0 g commercially available 4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-benzoic acid in 180 ml tetrahydrofuran 269 mg lithium aluminium hydride were added at -20°C portionwise. The reaction temperature was maintained between -5°C and -20°C . After completion of the addition the cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for two hours. Then the reaction mixture was cooled again to -40°C and 3 ml water were added. The cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for four hours. Then the reaction mixture was dried over MgSO_4 . The solvent was removed in vacuo and the residue purified by flash chromatography on silica gel with the eluens n-heptane: ethyl acetate = 9:1 $\Rightarrow$ 2:1 to obtain 600 mg [4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-phenyl]-methanol.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$ (268.24), $R_f(\text{n-heptane: ethyl acetate} = 1:1) = 0.41$.

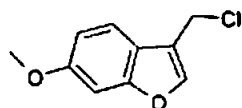
1-Chloromethyl-4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-benzene

5.37 g 1H-Benzotriazole were dissolved in 10.9 ml thionyl chloride. The solution was
 5 diluted with dichloromethane to a total volume of 100 ml to obtain a 1.5 M solution of
 thionylchloride and 1H-Benzotriazole. 600 mg [4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-phenyl]-
 methanol were dissolved in 50 ml dichloromethane. 1.86 ml of the above 1.5 M
 solution of thionylchloride and 1H-Benzotriazole were added. The reaction mixture was
 stirred at room temperature for three hours. The precipitate was filtered off through a
 10 pad of Na₂SO₄. The filtrate was evaporated in vacuo and the residue purified by flash
 chromatography on silica gel with the eluents n-heptane: ethyl acetate = 1:2 => 1:1 to
 obtain 613 mg 1-Chloromethyl-4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-benzene.
 C₁₄H₁₀ClF₃O (286.68), R_f(n-heptane: ethyl acetate = 2:1) = 0.67 .

15 1-Chloromethyl-4-(2-methoxy-phenoxy)-benzene

According to the method described for 1-Chloromethyl-4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-
 benzene 1-Chloromethyl-4-(2-methoxy-phenoxy)-benzene was obtained from
 commercially available 4-(2-methoxyphenoxy)benzoic acid.

20 C₁₄H₁₃ClO₂ (248.71), R_f(n-heptane: ethyl acetate = 2:1) = 0.54 .

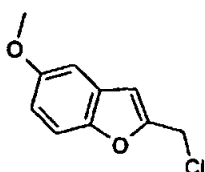
3-Chloromethyl-6-methoxy-benzofuran

According to the method described for 1-Chloromethyl-4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-
 25 benzene 3-Chloromethyl-6-methoxy-benzofuran was obtained from commercially

available 6-methoxy-benzofuran-3-carboxylic acid ethyl ester.

C₁₀H₉ClO₂ (196.64), R_f(n-heptane: ethyl acetate = 2:1) = 0.59 .

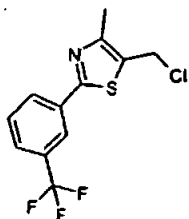
2-Chloromethyl-5-methoxy-benzofuran



According to the method described for 1-Chloromethyl-4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-benzene 2-Chloromethyl-5-methoxy-benzofuran was obtained from commercially available 5-methoxy-benzofuran-2-carboxylic acid.

C₁₀H₉ClO₂ (196.64), R_f(n-heptane: ethyl acetate = 1:1) = 0.74 .

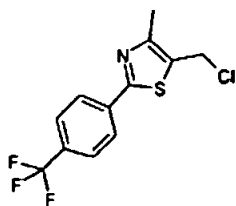
5-Chloromethyl-4-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole



According to the method described for 1-Chloromethyl-4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-benzene 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole was obtained from commercially available 4-Methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carboxylic acid.

C₁₂H₉ClF₃NS (291.72), R_f(n-heptane: ethyl acetate = 2:1) = 0.52 .

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



According to the method described for 1-Chloromethyl-4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-benzene 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole was obtained from commercially available 4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carboxylic

acid.

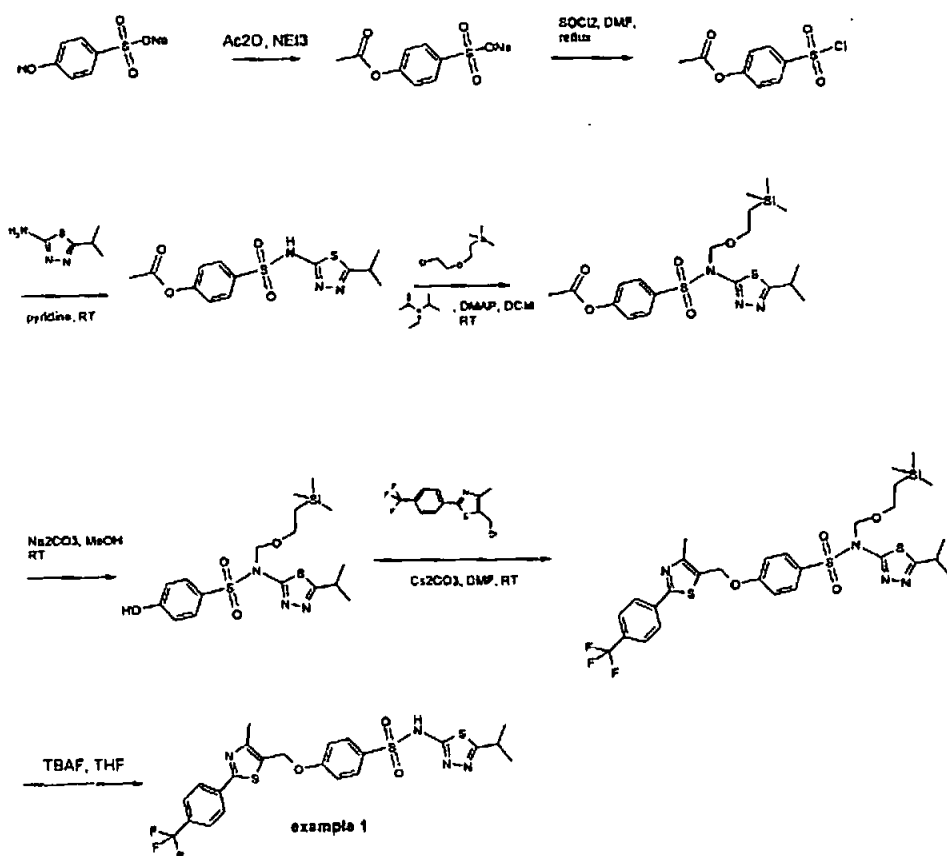
C₁₂H₉ClF₃NS (291.72), MS(ESI): 292.0 (M+H⁺), R_f(n-heptane: ethyl acetate = 2:1) = 0.54.

5 The following examples were prepared according to process A:

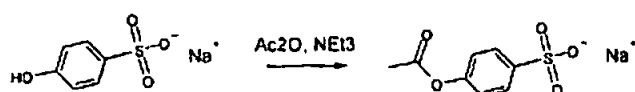
Example 1

N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzenesulfonamide

10



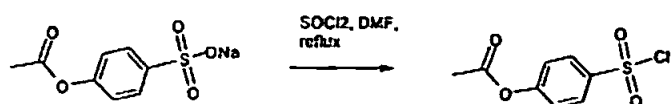
4-Acetoxy-benzenesulfonic acid sodium salt



15 50.0 g p-Phenolsulfonic acid sodium salt mono hydrate were suspended in 180 ml

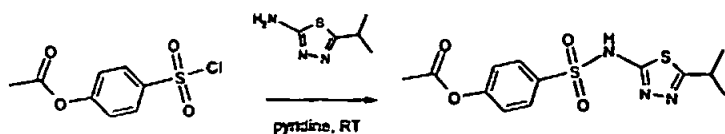
triethylamine. To this stirred suspension 72.3 ml acetic acid anhydride were added. The reaction temperature was maintained below 60°C. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue was coevaporated with 600 ml toluene twice. The residue was suspended in 600 ml ethyl acetate and stirred at 80°C. The precipitate was filtered off warm and washed with ethyl acetate then dried in vacuo to obtain 42.9 g 4-Acetoxy-benzenesulfonic acid sodium salt as a white solid.
 $C_8H_7O_5S.Na$ (238.20).

10 Acetic acid 4-chlorosulfonyl-phenyl ester



42.9 g 4-Acetoxy-benzenesulfonic acid sodium salt were suspended in 135 ml thionyl chloride. Then 0.5 ml dimethylformamide were added. The reaction mixture was heated under reflux for one hour. The cooled reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue was coevaporated with 600 ml toluene twice. The residue was suspended in 500 ml dichloromethane and stirred at room temperature for thirty minutes. The suspension was filtered and the filtrate reduced in vacuo to one fifth of its volume. To this stirred solution 400 ml n-heptane were added dropwise and acetic acid 4-chlorosulfonyl-phenyl ester precipitated as a white solid. The precipitate was filtered off and dried in vacuo to obtain 40.4 g acetic acid 4-chlorosulfonyl-phenyl ester.
 $C_8H_7ClO_4S$ (234.66).

Acetic acid 4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl ester

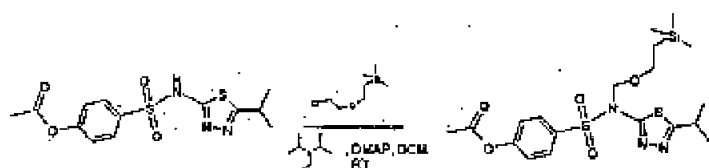


4.1 g acetic acid 4-chlorosulfonyl-phenyl ester were added to a stirred solution of 2.5 g 5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamine in 35 ml pyridine. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The pyridine was removed in vacuo and the residue dissolved in 200 ml dichloromethane and washed with 60 ml water. The

organic layer was dried over MgSO_4 . Then the solvent was removed in vacuo and the resulting residue purified by flash chromatography on silica gel with the eluents n-heptan: ethyl acetate = 1:1 $\Rightarrow$ 1:3 to obtain 4.47 g Acetic acid 4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)sulfamoyl)-phenyl ester impurified with 40% of the byproduct N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-acetamide. The material was used without further purification.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ (341.41), MS(ESI): 342.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

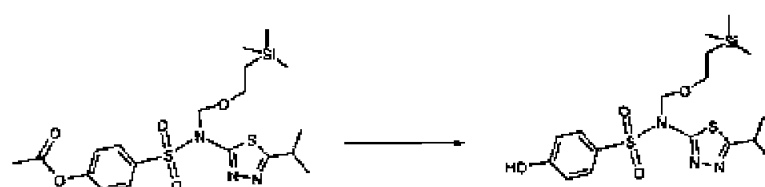
Acetic acid 4-[(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-sulfamoyl]-phenyl ester



3.3 g Acetic acid 4-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)sulfamoyl)-phenyl ester were dissolved in 12 ml dichloromethane. 2.69 ml N,N-diisopropylethylamine, 78 mg 4-dimethylaminopyridine and 2.1 g 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by flash chromatography on silica gel with the eluents n-heptan: ethyl acetate = 1:1 $\Rightarrow$ 1:3 to obtain 2.7 g acetic acid 4-[(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-sulfamoyl]-phenyl ester.

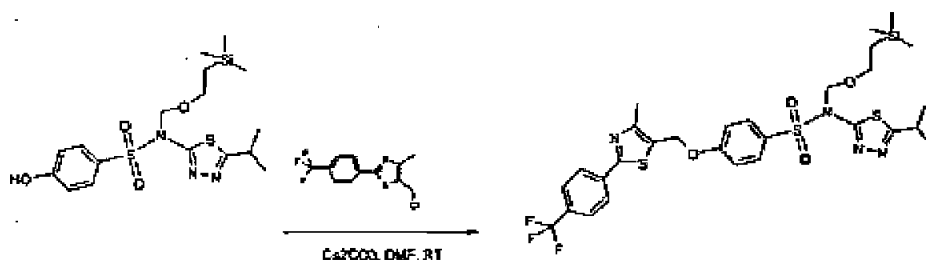
$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Si}$ (471.67), MS(ESI): 472.2 ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{R}_f(\text{n-heptane: ethyl acetate} = 1:1) = 0.47$.

4-Hydroxy-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-benzenesulfonamide



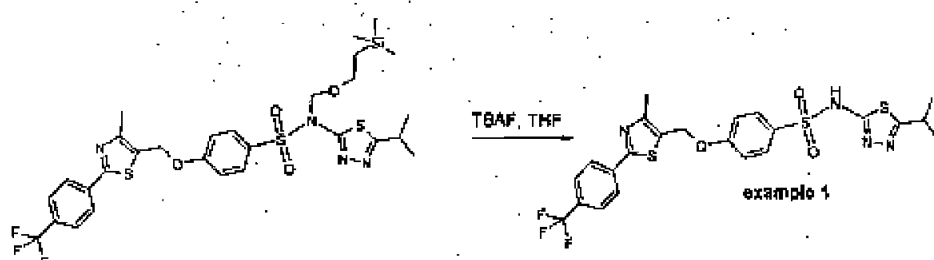
2.7 g of 4-[(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-sulfamoyl]-phenyl ester were dissolved in 135 ml methanol. 637 mg sodium carbonate, dissolved in 3 ml water were added and the reaction mixture stirred at room temperature for fifteen minutes. The solvent was removed in vacuo and the residue dissolved in 100 ml ethyl acetate and washed with 100 ml water. The aqueous phase was extracted with 80 ml ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo to obtain 2.4 g 4-Hydroxy-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-benzenesulfonamide. C₁₇H₂₇N₃O₄S₂Si (429.64), R_f(n-heptane: ethyl acetate = 1:1) = 0.37.

N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-benzenesulfonamide



360 mg of 4-Hydroxy-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-benzenesulfonamide were dissolved in 2 ml dimethylformamide. 527 mg cesium carbonate and a solution of 236 mg in 2 ml dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for two hours. Then the solvent was removed in vacuo and the residue purified by flash chromatography on silica gel with the eluents n-heptane: ethyl acetate = 4:1 => 1:1 to obtain 180 mg N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-benzenesulfonamide. C₂₉H₃₅F₃N₄O₄S₃Si (684.90), MS(ESI): 685.2 (M+H⁺), R_f(n-heptane: ethyl acetate = 1:1) = 0.48.

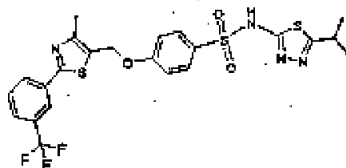
N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzenesulfonamide



160 mg of N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-benzenesulfonamide were dissolved in 3.8 ml tetrahydrofuran. 977 mg tetra-N-butylammoniumfluoride were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for two hours and at 40°C for twenty minutes. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by RP-HPLC to obtain 32 mg N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzenesulfonamide as amorphous solid. C₂₃H₂₁F₃N₄O₃S₃ (554.64), MS(ESI): 555.0 (M+H⁺).

Example 2

N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[4-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzenesulfonamide



According to the method described in example 1 N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[4-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzenesulfonamide was obtained from 4-Hydroxy-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-benzenesulfonamide and 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole.

C₂₃H₂₁F₃N₄O₃S₃ (554.64), MS(ESI): 555.1 (M+H⁺).

Example 3

N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-(6-methoxy-benzofuran-3-ylmethoxy)-benzenesulfonamide



According to the method described in example 1 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-
4-(6-methoxy-benzofuran-3-ylmethoxy)-benzenesulfonamide was obtained from 4-
Hydroxy-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-
5 benzenesulfonamide and 3-Chloromethyl-6-methoxy-benzofuran.
C₂₁H₂₁N₃O₅S₂ (459.55), MS(ESI): 460.2 (M+H⁺).

Example 4

N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-benzyloxy]-
10 benzenesulfonamide



According to the method described in example 1 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-
4-[4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-benzyloxy]-benzenesulfonamide was obtained from 4-
Hydroxy-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-
15 benzenesulfonamide and 1-Chloromethyl-4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-benzene.
C₂₅H₂₂F₃N₃O₄S₂ (549.59), MS(ESI): 550.2 (M+H⁺).

Example 5

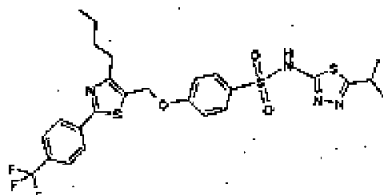
N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[4-(2-methoxy-phenoxy)-benzyloxy]-
20 benzenesulfonamide



According to the method described in example 1 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-
4-[4-(2-methoxy-phenoxy)-benzyloxy]-benzenesulfonamide was obtained from 4-
Hydroxy-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-
25 benzenesulfonamide and 1-Chloromethyl-4-(2-methoxy-phenoxy)-benzene.
C₂₅H₂₅N₃O₅S₂ (511.62), MS(ESI): 512.2 (M+H⁺).

Example 6

4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide

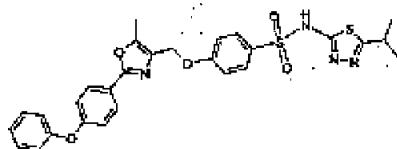


According to the method described in example 1 4-[4-Butyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide was obtained from 4-Hydroxy-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-benzenesulfonamide and 4-Butyl-5-chloromethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole¹.

C₂₆H₂₇F₃N₄O₃S₃ (596.72), MS(ESI): 597.2 (M+H⁺).

Example 7

N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[5-methyl-2-(4-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonamide



According to the method described in example 1 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[5-methyl-2-(4-phenoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonamide was obtained from 4-Hydroxy-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-benzenesulfonamide and 4-Iodomethyl-5-methyl-2-(4-phenoxy-phenyl)-oxazole².

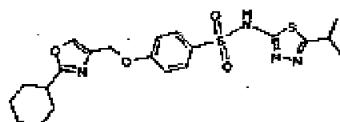
C₂₈H₂₆N₄O₅S₂ (562.67), MS(ESI): 563.2 (M+H⁺).

Example 8

4-(2-Cyclohexyl-oxazol-4-ylmethoxy)-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide

¹ EP04007879

² WO 2004075815

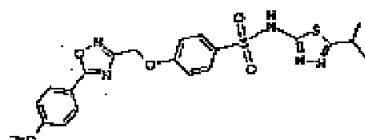


According to the method described in example 1 4-(2-Cyclohexyl-oxazol-4-ylmethoxy)-
N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide was obtained from 4-
Hydroxy-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-N-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-
benzenesulfonamide and 2-Cyclohexyl-4-iodomethyl-oxazole³.

C₂₁H₂₆N₄O₄S₂ (462.59), MS(ESI): 463.1 (M+H⁺).

Example 9

N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[5-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy]-benzenesulfonamide

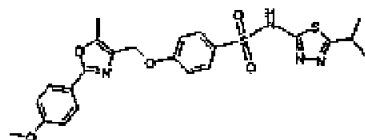


According to the method described in example 1 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-
4-[5-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethoxy]-benzenesulfonamide was
obtained from 4-Hydroxy-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-N-(2-trimethylsilyl-
ethoxymethyl)-benzenesulfonamide and commercially available 3-Chloromethyl-5-(4-
methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole.

C₂₁H₂₁N₅O₅S₂ (487.56), MS(ESI): 488.2 (M+H⁺).

Example 10

N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonamide



According to the method described in example 1 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-
4-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonamide was
obtained from 4-Hydroxy-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-N-(2-trimethylsilyl-

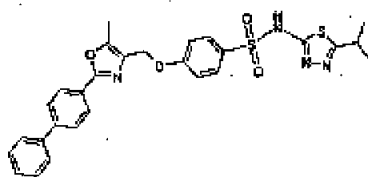
³ WO 2004075815

ethoxymethyl)-benzenesulfonamide and 4-iodomethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazole⁴.

C₂₃H₂₄N₄O₅S₂ (500.60), MS(ESI): 501.1 (M+H⁺).

5 Example 11

4-(2-Biphenyl-4-yl-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide

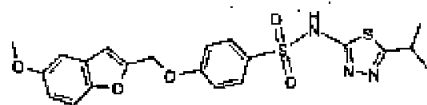


According to the method described in example 1 4-(2-Biphenyl-4-yl-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide was obtained from 4-Hydroxy-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-benzenesulfonamide and 2-Biphenyl-4-yl-4-iodomethyl-5-methyl-oxazole⁵.

C₂₈H₂₆N₄O₄S₂ (546.67), MS(ESI): 547.2 (M+H⁺).

15 Example 12

N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-(5-methoxy-benzofuran-2-ylmethoxy)-benzenesulfonamide



According to the method described in example 1 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-(5-methoxy-benzofuran-2-ylmethoxy)-benzenesulfonamide was obtained from 4-Hydroxy-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-benzenesulfonamide and 2-Chloromethyl-5-methoxy-benzofuran.

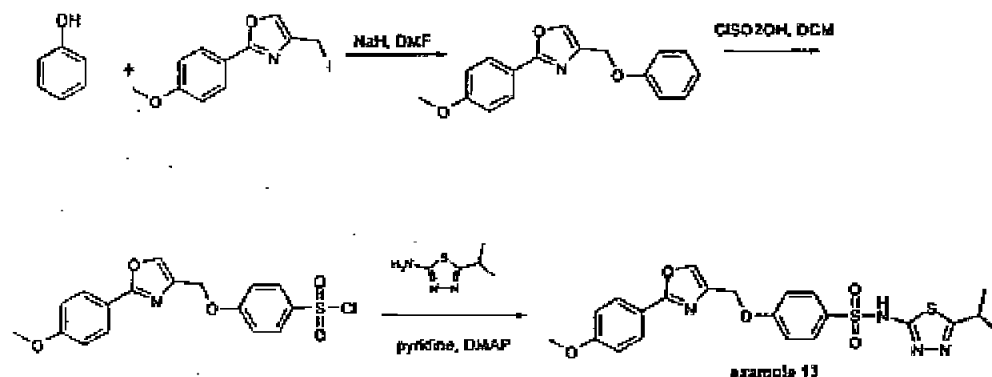
C₂₁H₂₁N₃O₅S₂ (459.55), MS(ESI): 460.1 (M+H⁺).

The following examples were prepared according to process B:

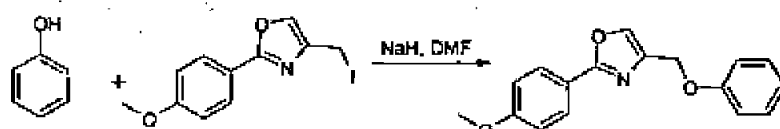
⁴ WO 2004076428, WO 2004076427, WO 2004076426, US 2004122069, WO 2003020269

⁵ WO 2004076428, WO 2004076427

Example 13

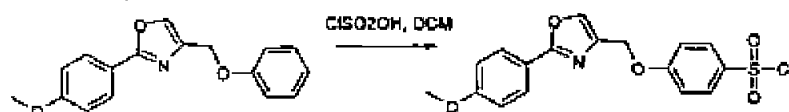
N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonamide

5

2-(4-Methoxy-phenyl)-4-phenoxy-methyl-oxazole

373 mg phenol were dissolved in 10 ml tetrahydrofuran. 92 mg sodium hydride were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for twenty minutes. 1.0 g 4-iodomethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-oxazole⁶ were added at -10°C . The reaction mixture was stirred at room temperature for six hours. The reaction mixture was poured on 100 ml water and extracted twice with portions of 120 ml dichloromethane. The combined organic layers were dried over MgSO_4 . The solvent was then removed in vacuo to obtain 950 mg 2-(4-Methoxy-phenyl)-4-phenoxy-methyl-oxazole.

15 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (281.31), MS(ESI): 282.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

4-[2-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonyl chloride

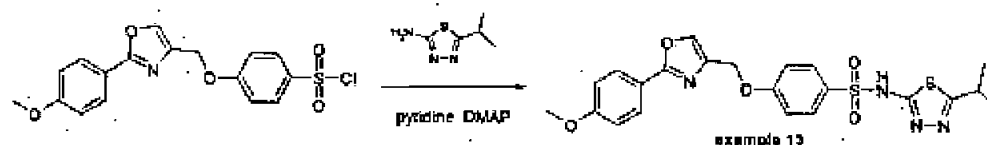
950 mg 2-(4-Methoxy-phenyl)-4-phenoxy-methyl-oxazole were dissolved in 9 ml dichloromethane. At -20°C 0.90 ml chlorosulfonic acid were added dropwise. The cooling bath was removed and the reaction mixture stirred at room temperature for two

⁶ US 2004122069, WO 2003020269

hours. The reaction mixture was cooled to 0°C, then 20 ml ice water were added and the reaction mixture extracted five times with portions of 50 ml dichloromethane. The combined organic layers were washed with water and then dried over MgSO₄. The solvent was then removed in vacuo to obtain 580 mg 4-[2-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonyl chloride.

C₁₇H₁₄ClNO₅S (379.82), MS(ESI): 380.1 (M+H⁺).

N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonamide

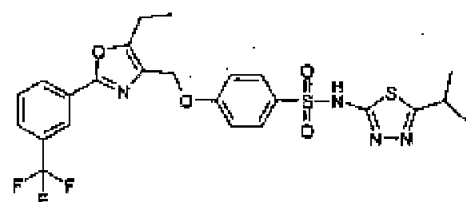


580 mg 4-[2-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonyl chloride were added to a stirred solution of 275 mg 5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamine in 35 ml pyridine. 18 mg 4-Dimethylaminopyridine were added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The pyridine was removed in vacuo and the residue coevaporated with 15 ml toluene. The residue was purified by RP-HPLC to obtain 19 mg N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[2-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonamide.

C₂₂H₂₂N₄O₅S₂ (486.57), MS(ESI): 487.1 (M+H⁺).

Example 14

4-[5-Ethyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide



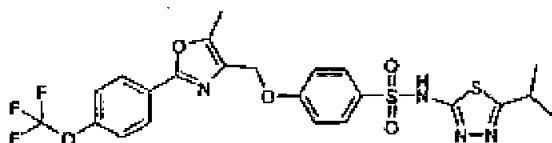
According to the method described in example 13 4-[5-Ethyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide was obtained from phenol, 5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamine and 5-Ethyl-4-

iodomethyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazole⁷.

C₂₄H₂₃F₃N₄O₄S₂ (552.60), MS(ESI): 553.2 (M+H⁺).

Example 15

- 5 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[5-methyl-2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonamide

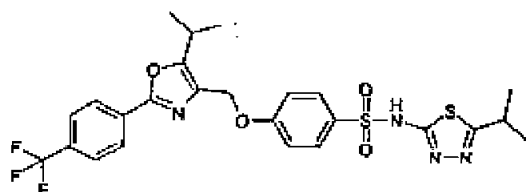


- According to the method described in example 13 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[5-methyl-2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonamide
10 was obtained from phenol, 5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamine and 4-Iodomethyl-5-methyl-2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazole⁸.

C₂₃H₂₁F₃N₄O₅S₂ (554.57), MS(ESI): 555.1 (M+H⁺).

Example 16

- 15 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[5-isopropyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonamide



- According to the method described in example 13 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-[5-isopropyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-
20 benzenesulfonamide was obtained from phenol, 5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamine and 4-Iodomethyl-5-isopropyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazole⁹.

C₂₅H₂₅F₃N₄O₄S₂ (566.63), MS(ESI): 567.2 (M+H⁺).

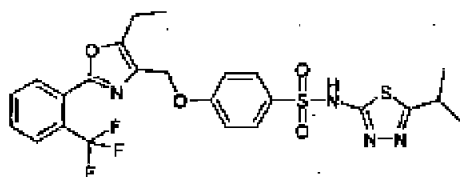
Example 17

- 25 4-[5-Ethyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-N-(5-isopropyl-

⁷ WO 2004076427, WO 2004076426

⁸ WO 2004076428

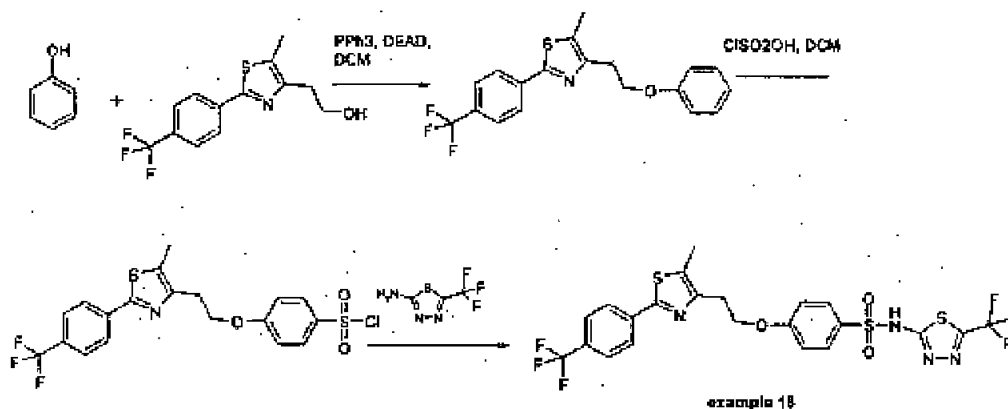
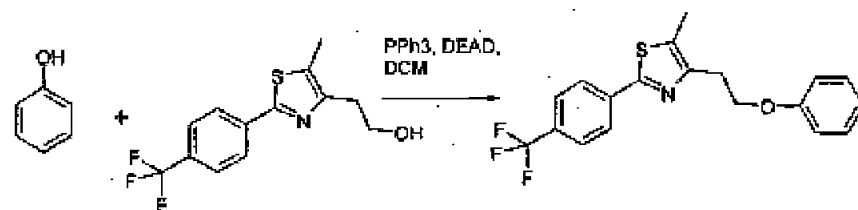
⁹ WO 2004076426

[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide

According to the method described in example 13 4-[5-Ethyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-N-(5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide was obtained from phenol, 5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamine and 5-Ethyl-4-iodomethyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-oxazole¹⁰.
C₂₄H₂₃F₃N₄O₄S₂ (552.60), MS(ESI): 553.1 (M+H⁺).

Example 18

10 4-[2-[5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethoxy]-N-(5-trifluoromethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide

5-Methyl-4-(2-phenoxy-ethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole

15 400 mg 2-[5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethanol¹¹, 164 mg phenol and 438 mg triphenylphosphine were dissolved in 10 ml dichloromethane. To this ice

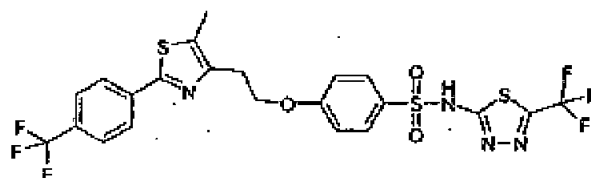
¹⁰ WO 2004076447, WO 2004076428

¹¹ WO 2005051945, WO 2003059895, WO 2002100403, WO 2002092084, WO 2000008002, WO 9203425

cooled reaction mixture 291 mg diethyldiazodicarboxylate were added. The cooling bath was removed and the reaction mixture stirred at room temperature for one hour. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by chromatography on silica gel with the eluents n-heptane: ethyl acetate = 9:1 to obtain 306 mg 5-Methyl-4-(2-phenoxy-ethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole.

C₁₉H₁₆F₃NOS (363.40), MS(ESI): 364.1 (M+H⁺), R_f(n-heptane: ethyl acetate = 2:1) = 0.52.

4-{2-[5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethoxy}-N-(5-trifluoromethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide

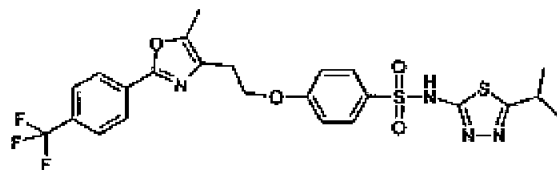


According to the method described in example 13 4-{2-[5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethoxy}-N-(5-trifluoromethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzenesulfonamide was obtained from 5-Methyl-4-(2-phenoxy-ethyl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole and 5-trifluoromethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamine.

C₂₂H₁₆F₆N₄O₃S₃ (594.58), MS(ESI): 595.0 (M+H⁺).

Example 19

N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-benzenesulfonamide



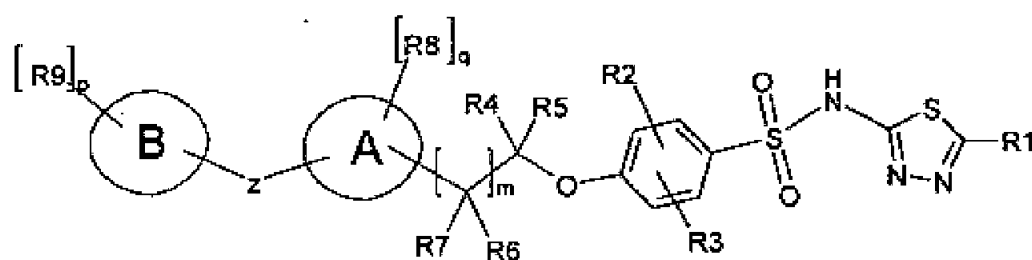
According to the method described in example 13 and 18 N-(5-Isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-4-{2-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethoxy}-benzenesulfonamide was obtained from phenol, 5-isopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamine

and 2-[5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-yl]-ethanol¹².
C₂₄H₂₃F₃N₄O₄S₂ (552.60), MS(ESI): 553.1 (M+H⁺).

¹² WO 2005051945, WO 2003059895, WO 2002100403, WO 2002092084, WO 2000008002, WO 9203425

Claims

1. Compounds of the formula I:



formula I

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 and cycloalkyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted 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;

R2, R3 are independently H, halogen, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, SCH₃, CN, wherein alkyl and alkylene is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F;

R4, R5, R6, R7 are independently H, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) 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, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl and heteroaryl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F, Cl, Br, CF₃, (C1-C4) alkyl and (C0-C4)-alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H;

m is 0,1;

A is (C6-C14) aryl, (C5-C15) heteroaryl;

5 B is (C6-C14) aryl, (C3-C12) cycloalkyl, (C5-C15) heteroaryl;

Z is a bond, O or

10 Ring A and Ring B together form an annelated (C5-C15) heterocyclic or (C8-C14) aromatic ring system; and

Z is absent;

15 R₈, R₉ are independently H, halogen, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, SCF₃, SF₅, S(O)₂CF₃, O-(C6-C14) aryl, (C6-C14) aryl, NO₂, wherein alkyl and alkylene is unsubstituted or mono-, bi- or trisubstituted by F and wherein aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F, Cl, Br, CF₃, (C1-C4) alkyl and (C0-C4)-alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H;

20 p is 0,1,2, 3;

q is 0,1,2;

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

25

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

30 R₁ is (C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene-O-(C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene-(C6-C14) aryl, wherein alkyl, alkylene and aryl are unsubstituted or mono- or disubstituted by F;

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

C4) alkylene-H, wherein alkyl and alkylene is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F;

5 R4, R5, R6, R7 one of the substituents is H, (C1-C6) alkyl, (C0-C2) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl, (C0-C2) alkylene-(C6-C10) aryl, (C0-C2) alkylene-(C5-C10) heteroaryl, (C0-C2) alkylene-(C3-C10) heterocycloalkyl, (C0-C2) alkylene-(C3-C10) heterocycloalkenyl, wherein alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl and heteroaryl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F, Cl, CF₃, (C1-C4) alkyl and (C0-C4)-alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H;

and the other three of the substituents

R4, R5, R6, R7 is H;

m is 0, 1;

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

B is (C6-C10) aryl, (C6-C8) cycloalkyl, (C5-C10) heteroaryl;

20 Z is a bond or O;

A and B together form an annelated (C8-C10) heterocyclic ring and

Z is absent;

25 R8 is H, (C1-C6) alkyl;

R9 is H, (C1-C6) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, O-(C6-C10) aryl, wherein alkyl and alkylene is unsubstituted or mono, bi- or trisubstituted by F;

30 p is 0,1,2;

q is 0,1.

3. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 or 2, wherein
R1 is (C1-C6) alkyl, phenyl, (C3-C6) cycloalkyl.
- 5 4. Compounds of the formula I as claimed in claim 1 or 2, wherein
R1 is isopropyl.
5. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 4, wherein
R2, R3 are H.
- 10 6. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 5, wherein
R4, R5, R6, R7 are H.
7. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 6, wherein
15 m is 0.
8. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7, wherein
A is oxazol, thiazol, phenyl, 1,2,4-oxadiazole.
- 20 9. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 8, wherein
B is phenyl, cyclohexyl.
10. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 9, wherein
z is a bond.
- 25 11. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 9, wherein
A and B together form a benzofuran ring and
z is absent.
- 30 12. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 10, wherein
R8 is H, (C1-C4) alkyl and
p is 0 or 1.

13. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 11, wherein
R9 is H, CF₃, O-(C1-C4) alkyl, phenoxy and
q is 1.

5

14. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as
claimed in one or more of claims 1 to 12.

15. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as
10 claimed in one or more of claims 1 to 12 and one or more active substances which
have favorable effects on metabolic disturbances or disorders frequently associated
therewith.

16. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as
15 claimed in one or more of claims 1 to 12 and one or more antidiabetics.

17. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as
claimed in one or more of claims 1 to 12 and one or more lipid modulators.

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

- 25 19. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of
claims 1 to 12 for the treatment and/or prevention of disorders in which insulin
resistance is involved.

20. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of
claims 1 to 12 for the treatment and/or prevention of diabetes mellitus including the
30 prevention of the sequelae associated therewith.

21. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 12 for the treatment and/or prevention of dyslipidemias and their sequelae.

5 22. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 12 for the treatment and/or prevention of conditions which may be associated with the metabolic syndrome.

10 23. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 12 for the treatment and/or prevention of demyelinating and other neurodegenerative disorders of the central and peripheral nervous system.

15 24. The use of compounds as claimed in one or more of claims 1 to 12 in combination with at least one further active compound for the treatment of disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders.

25. The use of compounds as claimed in one or more of claims 1 to 12 in combination with at least one further active compound for the treatment of disorders in which insulin resistance is involved.

20 26. A process for preparing a pharmaceutical comprising one or more of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 12, 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/EP2006/009297

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D285/12 C07D417/12 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 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/005421 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; VEDANANDA, THALATHHANI RALALAGE) 20 January 2005 (2005-01-20) cited in the application claim 1	1-26
Y	WO 2005/065683 A (ELI LILLY AND COMPANY; MANTLO, NATHAN, BRYAN; NAVARRO, ANTONIO; SAEED,) 21 July 2005 (2005-07-21) claims 1,73,79 examples 104-106,108,110	1-26
Y	WO 2004/103980 A (BIOVITRUM AB [SE]; WILLIAMS MEREDITH [SE]; PYRING DAVID [SE]; VAAGBERG) 2 December 2004 (2004-12-02) Claim 1 and especially Examples 217, 244	1-26
	-/-	

☒ 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 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. 5816 Patentlaan 2
NL - 2230 HW Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

SAHAGUN KRAUSE, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/009297

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2003/130258 A1 (KURZ GUIDO [SE] ET AL KURZ GUIDO [SE] ET AL) 10 July 2003 (2003-07-10) claim 1 and especially examples 184, 235, 338 and 403	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009297

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005005421	A	20-01-2005	AU 2004255342 A1	20-01-2005
			BR PI0412380 A	19-09-2006
			CA 2531418 A1	20-01-2005
			CN 1816546 A	09-08-2006
			EP 1646628 A1	19-04-2006
			MX PA06000118 A	27-04-2006
WO 2005065683	A	21-07-2005	AU 2004311909 A1	21-07-2005
			CA 2549385 A1	21-07-2005
WO 2004103980	A	02-12-2004	AU 2004240885 A1	02-12-2004
			CA 2525945 A1	02-12-2004
			EP 1631558 A1	08-03-2006
US 2003130258	A1	10-07-2003	NONE	

4-Oxi-N-[1.3.4]-tiadiazol-2-il-bencenosulfonamidas, procesos para su preparación y
5 su uso como productos farmacéuticos

La invención se refiere a 4-oxi-N-[1.3.4]-tiadiazol-2-il-bencenosulfonamidas y a sus sales fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales que muestran actividad agonista de PPARdelta y PPARgamma.

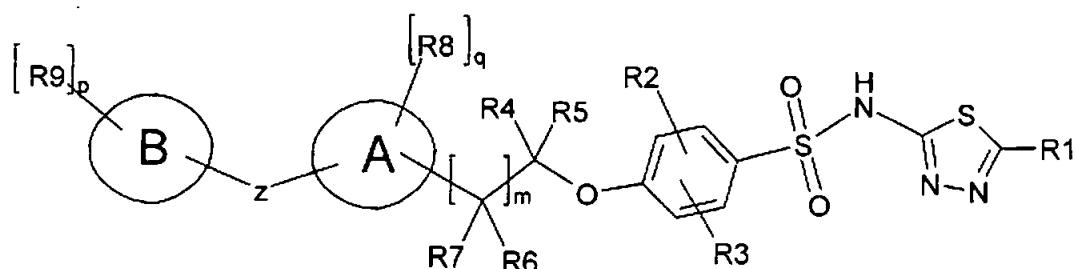
10 Se describen en el documento WO 2005/005421 compuestos de bencenosulfonamino que se unen con PPARs. Del documento WO 97/40017, se conocen compuestos con un grupo fenilo unido con heterociclos como moduladores de moléculas con unidades de reconocimiento de fosfotirosina. Se describen derivados de arilcarbonilo que
15 son activadores de glucoquinasa en el documento WO 2004/002481.

La presente invención se basa en el objeto de proporcionar compuestos que permitan una modulación terapéuticamente utilizable del metabolismo de lípidos y/o hidratos de carbono y por lo tanto sean adecuados para la prevención y/o tratamiento de enfermedades tales como diabetes de tipo 2 y aterosclerosis y las
20 diversas secuelas de las mismas. 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. En particular, los compuestos son adecuados para activar
25 PPARalfa, PPARdelta y PPARgamma, aunque es posible que la activación relativa varíe dependiendo de los compuestos específicos.

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

30



fórmula I

5 donde

R1 es alquilo (C1-C6), alquileo (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C6), alquileo (C0-C6)-O-alquilo (C1-C6), alquileo (C0-C6)-O-cicloalquilo (C3-C6), alquileo (C0-C6)-arilo (C6-C14), alquileo (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), donde los
 10 grupos alquilo, alquileo, arilo y cicloalquilo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F, Cl, Br, alquilo (C1-C6), O-alquilo (C1-C6), CF₃, OCF₃, CN, CO-alquilo (C1-C6), COO-alquilo (C1-C6), CON(alquileo (C0-C6)-H)(alquileo (C0-C6)-H) o S(O)_malquilo (C1-C6);

15 R2, R3 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C6), alquileo (C0-C4)-O-alquileo (C0-C4)-H, SCH₃ o CN, donde los grupos alquilo y alquileo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F;

20 R4, R5, R6, R7 son independientemente H, alquilo (C1-C6), alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquileo (C0-C6)-arilo (C6-C14), alquileo (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), alquileo (C0-C6)-heterocicloalquilo (C3-C15), alquileo (C0-C6)-heterocicloalqueno (C3-C15), donde los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno y heteroarilo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F, Cl, Br, CF₃, alquilo (C1-C4) y
 25 alquileo (C0-C4)-O-alquileo (C0-C4)-H;

m es 0 ó 1;

A es arilo (C6-C14), heteroarilo (C5-C15);

B es arilo (C6-C14), cicloalquilo (C3-C12) o heteroarilo (C5-C15);

Z es un enlace, O o

5 el Anillo A y el Anillo B juntos forman un sistema de anillos heterocíclicos (C6-C15) o aromáticos (C8-C14) condensados; y

Z está ausente;

10 R8, R9 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C6), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, SCF3, SF5, S(O)2CF3, O-arilo (C6-C14), arilo (C6-C14) o NO2, donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, bi- o trisustituídos con F y donde el grupo arilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituído con F, Cl, Br, CF3, alquilo (C1-C4) y alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H;

15

p es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1 ó 2;

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

Otra realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I en la que uno o más sustituyentes tienen los siguientes significados:

25 R1 es alquilo (C1-C6), alquileno (C0-C6)-O-alquilo (C1-C6), alquileno (C0-C6)-arilo (C6-C14), donde los grupos alquilo, alquileno y arilo están sin sustituir o mono- o disustituídos con F;

30 R2, R3 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C6), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, di- o trisustituídos con F;

35 uno de los sustituyentes R4, R5, R6, R7 es H, alquilo (C1-C6), alquileno (C0-C2)-cicloalquilo (C3-C6), alquileno (C0-C2)-arilo (C6-C10), alquileno (C0-C2)-heteroarilo (C5-C10), alquileno (C0-C2)-heterocicloalquilo (C3-C10),

alquileo (C0-C2)-heterocicloalquileo (C3-C10), donde los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquileo y heteroarilo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituídos con F, Cl, CF₃, alquilo (C1-C4) y alquileo (C0-C4)-O-alquileo (C0-C4)-H;

5 y los otros tres de los sustituyentes

R4, R5, R6, R7 son H;

m es 0, 1;

10 A es arilo (C6-C10) o heteroarilo (C5-C10);

B es arilo (C6-C10), cicloalquilo (C6-C8) o heteroarilo (C5-C10);

Z es un enlace u O;

15

A y B juntos forman un anillo heterocíclico (C8-C10) condensado y

Z está ausente;

R8 es H o alquilo (C1-C6);

20

R9 es H, alquilo (C1-C6), alquileo (C0-C4)-O-alquileo (C0-C4)-H u O-arilo (C6-C10), donde los grupos alquilo y alquileo están sin sustituir o mono-, bi- o trisustituídos con F;

25 p es 0, 1 ó 2;

q es 0 ó 1.

Otra realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I en la que

30 R1 es alquilo (C1-C6), fenilo, (C3-C6) cicloalquilo

Otra realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I en la que

R1 es isopropilo.

Otra realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I

35 en la que

R2, R3 son H.

Otra realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I en la que

R4, R5, R6, R7 son H.

5 Otra realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I en la que
m es 0.

Otra realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I en la que

10 A es oxazol, tiazol, fenilo o 1,2,4-oxadiazol.

Otra realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I en la que

B es fenilo o ciclohexilo.

Otra realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I en la que

15 Z es un enlace.

Otra realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I en la que

A y B juntos forman un anillo benzofurano y

20 Z está ausente.

Otra realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I en la que

R8 es H o alquilo (C1-C4) y

p es 0 ó 1.

25 Otra realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I en la que

R9 es H, CF3, O-alquilo (C1-C4) o fenoxi y

q es 1.

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

30 N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-bencenosulfonamida

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-bencenosulfonamida

35

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-(6-metoxi-benzofuran-3-ilmetoxi)-
bencenosulfonamida

5 N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-benciloxi]-
bencenosulfonamida

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[4-(2-metoxi-fenoxi)-benciloxi]-
bencenosulfonamida

10 4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-
il)-bencenosulfonamida

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-
bencenosulfonamida
15

4-(2-Ciclohexil-oxazol-4-ilmetoxi)-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-
bencenosulfonamida

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[5-(4-metoxi-fenil)-[1.2.4]oxadiazol-3-ilmetoxi]-
20 bencenosulfonamida

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-
bencenosulfonamida

25 4-(2-Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi)-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-
bencenosulfonamida

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-(5-metoxi-benzofuran-2-ilmetoxi)-
bencenosulfonamida
30

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-
bencenosulfonamida

4-[5-Etil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-
35 il)-bencenosulfonamida

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonamida

5 N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[5-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonamida

4-[5-Etil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida

10 4-{2-[5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-N-(5-trifluorometil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-bencenosulfonamida

15

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

Tal como se usa en este documento, el término alquilo se debe entender en el sentido más amplio como restos de hidrocarburo saturados que pueden ser
20 lineales, es decir, de cadena lineal, o ramificados. Si no se define de otra manera, el alquilo tiene 1 a 8 átomos de carbono. Son ejemplos de "alquilo (C1-C8)" restos alquilo que contienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo o octilo, los n-isómeros de todos estos restos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-
25 metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, sec-butilo, terc-butilo o terc-pentilo. El término "alquilo (C0-C8)" es un resto de hidrocarburo que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, donde el término "-CO-alquilo" es un enlace covalente. Todas estas declaraciones se aplican también al término alquileno.

Tal como se usa en este documento, el término alquenilo se debe entender
30 en el sentido más amplio como restos de hidrocarburo que tienen 1 a 4 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. Son ejemplos de "alquenilo (C2-C8)" restos alquenilo que contienen 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono tales como, por ejemplo vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (= alilo), 2-butenilo,
35 3-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 5-hexenilo o 1,3-pentadienilo.

Todas estas afirmaciones se aplican también al término alquenileno.

Tal como se usa en este documento, el término alquinilo se debe entender en el sentido más amplio como restos de hidrocarburo que tienen 1 a 4 enlaces triples y que pueden ser lineales, es decir, de cadena lineal, o ramificados. Si no se define otra cosa, el término alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono. Son ejemplos de "alquinilo (C2-C8)" restos alquinilo que contienen 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono tales como, por ejemplo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (= propargilo) o 2-butinilo. Todas estas declaraciones se aplican también al término alquilideno.

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

Si no se define de otro modo, alquilo, alquileno, alquenilo, alquenileno, alquinilo y alquinileno están sin sustituir 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-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), CO-O-alquilo (C1-C4), CO-O-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), CO-O-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-H, CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), alquenilo (C2-C6), alquinilo (C2-C6), O-alquilo (C0-C6), O-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), O-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C12), O-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-CO-O-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), O-CO-O-alquilo (C1-C4), O-CO-O-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), O-CO-O-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), S-alquilo (C1-C4), S-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), S-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), S-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO-alquilo (C1-C4), SO-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO₂-alquilo (C1-C4), SO₂-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO₂-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO₂-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO₂-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO₂-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-H, SO₂-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO₂-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), donde el anillo arilo o heterocíclico está sin

sustituir o mono- o disustituido con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C1-C6), alquilo (C1-C6), N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-H;

N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-H, N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-alquilo (C0-C4), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-O-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-O-alquilo (C0-C4), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-O-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-O-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquilo (C0-C4), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), donde el anillo arilo o heterocíclico está sin sustituir o mono- o disustituido con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C1-C6), alquilo (C1-C6), N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-H, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C1-C6), SF₅, CONH₂.

Se entiende que el término cicloalquilo se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 13 átomos de carbono en un anillo mono- o bicíclico, condensado, enlazado o espirocíclico. Son ejemplos de restos cicloalquilo (C3-C13) restos alquilo cíclicos tales como restos cicloalquilo que contienen 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 átomos de carbono de anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, cicloundecilo o ciclododecilo. El término cicloalquilo también incluye grupos bicíclicos donde cualquiera de los anillos cicloalquilo anteriores está condensado 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, condensado o enlazado, 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 ciclohexenilo o ciclohexenilo, que pueden estar unidos por medio de cualquier átomo de carbono. El término cicloalqueno también incluye grupos bicíclicos donde cualquiera de los anillos

cicloalquenilo anteriores está condensado con un anillo benceno, por ejemplo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,4-dihidronaftaleno y 1H-indeno.

Si no se indica otra cosa, los grupos cicloalquilo o cicloalquenilo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos independientemente entre sí con grupos

5 adecuados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), CO-O-alquilo (C1-C4), CO-O-alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), CO-O-alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), CO-N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C1-C6)-H, CO-N(alquilenos (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), CON(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C12),

10 alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquilo (C3-C6), alquenilo (C2-C6), alquinilo (C2-C6), alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-alquilo (C0-C6), alquilenos (C0-C4)-O-alquilo (C0-C4), alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-CO-O-

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

20 (C3-C15), S-alquilo (C1-C4), S-alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), S-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), S-alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO-alquilo (C1-C4), SO-alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO-alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO₂-alquilo (C1-C4), SO₂-alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO₂-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10),

25 SO₂-alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO₂-N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO₂-N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-H, SO₂-N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO₂-N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), donde el anillo arilo o el anillo heterocíclico está sin sustituir o mono- o disustituido con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂,

30 CN, OCF₃, O-alquilo (C1-C6), alquilo (C1-C6), N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-H;

N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-H, N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15),

35 N(alquilenos (C0-C4)-H)-CO-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilenos (C0-C4)-

H)-CO-alquilo (C0-C4), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-O-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-O-alquilo (C0-C4), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-O-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-O-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquilo (C0-C4), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), donde el anillo arilo o el anillo heterocíclico está sin sustituir o mono- o disustituido con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C1-C6), alquilo (C1-C6), N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (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 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, el anillo fenilo son también formas de realización del anillo arilo.

Los términos heterociclo significan anillos hidrocarbonados (heterocicloalquilo) saturados, (heterocicloalqueno) parcialmente insaturados o (heteroarilo) insaturados que contienen de 3 a 15 átomos de carbono en un anillo mono- o bicíclico, condensado, enlazado o espirocíclico, 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, donde también los heteroátomos pueden estar oxidados, por ejemplo, N=O, S=O, SO₂. Ejemplos de heterociclos son acridinilo, azaindol (1H-pirrolopiridinilo), azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, 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]-tetrahidrofuranilo, 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, 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-oxatiepanilo, 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, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, 10 piridotiazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 15 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.
- 20 Los anillos heterocíclicos están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con grupos adecuados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C10), CO-O-alquilo (C1-C4), CO-O-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), CO-O-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C1-C6)-H, CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), CON(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C12), 25 alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquilo (C3-C6), alqueno (C2-C6), alquinilo (C2-C6), alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-alquilo (C0-C6), alquileo (C0-C4)-O-alquilo (C0-C4), alquileo (C0-C4)-O-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), alquileo (C0-C4)-O-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquileo (C0-C4)-O-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-CO-O-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C10), O-CO-O-alquilo (C1-C4), O-CO-O-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), O-CO-O-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C10), O-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-H, O-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), O-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-heterociclo 35

(C3-C15), S-alquilo (C1-C4), S-alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), S-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), S-alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO-alquilo (C1-C4), SO-alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO-alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO₂-alquilo (C1-C4), SO₂-alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO₂-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO₂-alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO₂-N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO₂-N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-H, SO₂-N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO₂-N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), donde el anillo arilo o el anillo heterocíclico está sin sustituir o mono- o disustituido con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C1-C6), alquilo (C1-C6), N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-H;

N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-H, N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquilenos (C0-C4)-H)-CO-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilenos (C0-C4)-H)-CO-alquilo (C0-C4), N(alquilenos (C0-C4)-H)-CO-alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquilenos (C0-C4)-H)-CO-alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquilenos (C0-C4)-H)-CO-O-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilenos (C0-C4)-H)-CO-O-alquilo (C0-C4), N(alquilenos (C0-C4)-H)-CO-O-alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquilenos (C0-C4)-H)-CO-O-alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquilenos (C0-C4)-H)-CO-N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilenos (C0-C4)-H)-CO-N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilo (C0-C4), N(alquilenos (C0-C4)-H)-CO-N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquilenos (C0-C4)-H)-CO-N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), donde el anillo arilo o el anillo heterocíclico está sin sustituir o mono- o disustituido con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C1-C6), alquilo (C1-C6), N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-H, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C1-C6), SF₅, CONH₂.

La expresión "R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)) pueden formar un heterociclo (C3-C9) que puede contener adicionalmente, por ejemplo, de 1 a 3 heteroátomos" se refiere a estructuras de heterociclos que pueden derivarse de compuestos tales como por ejemplo pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina, azetidina, 2,3-dihidro-1H-isoindol, piperazin-2-ona, azetidina, isoindolina, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 1-

óxido de tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, piperidin-4-ona, piperidin-3-ona, homopiperidina, homopiperazina, homomorfolina, 2,3,6,7-tetrahidro-(1H)-1,4-diazepin-5(4H)-ona, 4-oxazolidina, azetidin-3-ona, tiazolidina, 1-óxido de tiazolidina, 1,1-dióxido de tiazolidina, 4-imidazolidinona, 5,6,7,8-tetrahidro-[1.2.4]triazolo[4,3-a]pirazina, 1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonano, 2-aza-5-oxabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, diazabicyclo[4.4.0]decano, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazol[4,5-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 3,8-díaza-bicyclo[3.2.1]octano, octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, 4-espiro-[3-(N-metil-2-pirrolidinona)]-piperidina, 2,8-díaza-espiro[5.5]undecano, 2,7-díaza-espiro[4.4]nonano, 3,9-díaza-espiro[5.5]undecano, 2,8-díaza-espiro[4.5]decano, 2,7-díaza-espiro[3.5]nonano, 2,9-díaza-espiro[5.5]undecano, 2,7-díaza-espiro[4.5]decano, 1-oxa-4,9-díaza-espiro[5.5]undecano, 1-oxa-4,8-díaza-espiro[5.5]undecano.

El término "resto oxo" o " $=O$ " se refiere a restos tales como carbonilo ($-C(O)-$) o nitroso ($-N=O$).

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

Los átomos de carbono ópticamente activos de los compuestos de la fórmula I pueden tener independientemente entre sí la configuración R o la configuración S. Los compuestos de la 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 la 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 partida 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 tautoméricas. La presente invención abarca todas esas formas isoméricas y tautoméricas de los compuestos de la fórmula I. Esas formas isoméricas 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 ácidos 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, isetiónico, 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 la 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, en 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
5 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.

10 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.

15 Uso

Esta invención se refiere además al uso de compuestos de la 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.

20 Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) son factores de transcripción que pueden activarse por ligandos y pertenecen a la clase de receptores de hormonas nucleares. Hay tres isoformas de PPAR, PPARalfa, PPARgamma y PPARdelta (idéntica a PPARbeta), que se codifican por diferentes genes (Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR): structure, mechanisms of
25 activation and diverse functions: Motojima K., Cell Struct. Funct., 1993, 18(5), 267-77).

En seres humanos, el PPARgamma existe en tres variantes, PPARgamma₁, gamma₂ y gamma₃, que son el resultado del uso alternativo de promotores y diferente religación de ARNm. Los diferentes PPAR tienen distintas distribuciones
30 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 PPARalfa tiene un papel importante en la regulación del
35 catabolismo de ácidos grasos o del metabolismo de lipoproteínas en el hígado,

mientras que el PPARgamma 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 relacionados con el metabolismo de hidratos de carbono o lípidos. La actividad de los diferentes PPAR puede modularse 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; Klierer, 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 de PPAR, durante mucho tiempo las funciones fisiológicas del PPARdelta han sido un enigma. El primer papel farmacológico propuesto para el PPARdelta ha sido la regulación de la homeostasis del colesterol. Se demostró que el ligando de PPARdelta en cierta medida selectivo L-165041 eleva el colesterol del plasma en un modelo de animal diabético (Berger J. et al., *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D. et al., *FEBS Lett.*, 2000, 473(3), 333-336). En monos rhesus obesos y resistentes a la insulina, el potente y selectivo ligando de PPARdelta 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 PPARdelta/PPARalfa YM-16638 disminuye significativamente los lípidos en el plasma en monos rhesus y cynomolgus (Goto, S. et al., *Br. J. Pharm.*, 1996, 118, 174-178) y actúa de forma similar en ensayos clínicos de dos semanas en voluntarios sanos (Shimokawa, T. et al., *Drug Dev. Res.*, 1996, 38, 86-92).

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

Además de sus acciones como un regulador del metabolismo de lípidos, glucosa y colesterol, se sabe que el PPARdelta tiene un papel en el desarrollo, implantación y

formación ósea embrionarios (Lim, H. and Dey, S.K., Trends Endocrinol. Metab., 2000, 11(4), 137-42; Ding, N.Z. et al., Mol Reprod Dev., 2003, 66(3), 218-24; Mano, H. et al, J. Biol. Chem, 2000, 275(11), 8126-32).

5 Numerosas publicaciones demuestran que el PPARdelta provoca la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, lo cual indica su papel en trastornos de la piel y curación de heridas (Di-Pol, 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).

10 Parece que el PPARdelta se expresa significativamente en el SNC: sin embargo, aún no se ha descubierto una gran parte de su función en éste. Sin embargo, tiene un interés particular el descubrimiento de que el PPARdelta 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 PPARdelta aumentaba significativamente la
15 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 PPARdelta se pueden usar para el tratamiento de enfermedades de desmielinización y dismielinización. El uso de agonistas del receptor delta activado por el proliferador de peroxisomas para el tratamiento de EM y otras enfermedades
20 desmielinizantes se puede 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 se proporcionan por la oligodendroglia en el sistema
25 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
30 inmunitarias aberrantes, lesión local, isquemia, trastornos metabólicos, agentes tóxicos, o infecciones víricas (Prineas and McDonald, Demyelinating Diseases. In Greenfield's Neuropathology, 8ª ed. (Edward Arnold: New York, 1997) 813-811, Beers y Berkow, eds, The Merck Manual of Diagnosis y Therapy, 17ª ed. (Whitehouse Station, N.J.: Merck Research Laboratories, 1999) 1299, 1437, 1473-76, 1483).

35

La desmielinización central (desmielinización del SNC) se produce en diferentes estados, a menudo de etiología indeterminada, que se han conocido como las enfermedades de desmielinización primarias. De éstas, la esclerosis múltiple (EM) es la más extendida. Otras enfermedades desmielinizantes primarias incluyen adrenoleucodistrofia (ALD), adrenomieloneuropatía, mielopatía vacuolar asociada al SIDA, mielopatía asociada a HTLV, atrofia óptica hereditaria de Leber, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), panencefalitis esclerosante subaguda, síndrome de Guillian-Barre y paraparesia espástica tropical. Además, hay estados agudos en los que se puede producir la desmielinización en el SNC, p. ej., en la encefalomielitis diseminada aguda (EMDA) y encefalitis vírica aguda. Además, la mielitis transversa aguda, que es un síndrome en el que una transección aguda de la médula espinal de causa desconocida afecta tanto a la materia gris como a la blanca en uno o más segmentos torácicos adyacentes, también puede dar como resultado la desmielinización. También, los trastornos en los que las células gliales formadoras de mielina son dañadas, incluyendo lesiones de la médula espinal, neuropatías y lesión nerviosa.

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

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

1. - Trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de la utilización de la glucosa.
 - Trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina
2. Diabetes mellitus, especialmente la diabetes de tipo 2, incluyendo la prevención

de las secuelas asociadas con ésta.

Son aspectos particulares relacionados con ésta

- hiperglucemia,
 - mejora de la resistencia a la insulina,
 - 5 - mejora de la tolerancia a la glucosa
 - protección de las células β pancreáticas
 - prevención de trastornos macro- y microvasculares
3. Dislipidemias y sus secuelas tales como, por ejemplo, aterosclerosis,
- 10 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;
 - 15 - 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
- 20
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)
 - 25 - hipertensión arterial
 - insuficiencia cardíaca, tal como por ejemplo (pero no limitada a estos), después de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca hipertensiva o cardiomiopatía
- 30
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
 - reestenosis o reoclusión vascular
 - enfermedades inflamatorias del intestino crónicas, por ejemplo, enfermedad
 - 35 de Crohn y colitis ulcerosa

- asma
- lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
- otros estados inflamatorios

5

6. Trastornos del ciclo celular o de procesos de diferenciación celular

- tumores de células adiposas
- carcinomas lipomatosos tales como, por ejemplo, liposarcomas
- tumores sólidos y neoplasmas tales como, por ejemplo (pero no limitados a éstos), carcinomas del tubo digestivo, del hígado, de las vías biliares y del páncreas, tumores endocrinos, carcinomas de los pulmones, de los riñones y de las vías urinarias, del aparato genital, carcinomas prostáticos, etc.
- trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos y linfomas
- angiogénesis

10

15

7. Trastornos desmielinizantes y otros trastornos neurodegenerativos de los sistemas nervioso central y periférico, incluyendo:

- enfermedad de Alzheimer
- esclerosis múltiple
- enfermedad de Parkinson
- adrenoleucodistrofia (ALD)
- adrenomieloneuropatía
- mielopatía vacuolar asociada con el SIDA
- mielopatía asociada con HTLV
- atrofia óptica hereditaria de Leber
- leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- panencefalitis esclerosante subaguda
- síndrome de Guillain-Barre
- paraparesia espástica tropical
- encefalomielitis diseminada aguda (EMDA)
- encefalitis vírica aguda
- mielitis transversa aguda
- traumatismo de la médula espinal y cerebral
- enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

20

25

30

35

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
- eccemas 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
- queloides y profilaxis quelóide
- 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
- dermatosis papular, por ejemplo, liquen plano
- cáncer de piel tal 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
- sabañones
- curación de heridas

9. Otros trastornos

- hipertensión arterial
- pancreatitis
- síndrome X
- síndrome de ovario poliquístico (SOP)
- asma
- artrosis
- lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
- vasculitis
- síndrome de Wasting (caquexia)
- gota

- síndrome de isquemia/reperfusión
- síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA)

Formulaciones

5

La cantidad de un compuesto de la 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 individuales pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. Por lo tanto, las ampollas para inyectables pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de una sola dosis que se pueden administrar por vía oral, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos, pueden contener, por ejemplo, de 0,05 a 1000 mg, típicamente de 0,5 a 600 mg. Para la terapia de los estados antes mencionados, los compuestos de la fórmula I se pueden usar como el propio compuesto, pero preferiblemente están en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable, en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición, y no ser dañino para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una dosis individual, por ejemplo, en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso de ingrediente activo. Del mismo modo, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos de la 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

35

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 la fórmula I usado en cada caso. Las formulaciones revestidas y formulaciones
5 revestidas de liberación lenta también están dentro del marco de la invención. Se prefieren las formulaciones resistentes a ácidos y a jugo gástrico. Los revestimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

10 Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden estar en forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, sellos, comprimidos para chupar o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto de la fórmula I; en forma de polvos o gránulos, en forma de disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma
15 de una emulsión de aceite en agua o agua en aceite. Estas composiciones, como ya se ha mencionado, se pueden preparar por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que el 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
20 ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual el producto se moldea si es necesario. Por lo tanto, se puede preparar un comprimido, por ejemplo, por compresión o moldeo de un polvo o gránulos del compuesto, según sea adecuado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos se pueden producir por compresión del compuesto en forma fluida tal
25 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.

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

35 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral

comprenden preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de la 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. Éstos 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, pulverización, 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 emplastos que son adecuados para un contacto estrecho con la epidermis del paciente a largo plazo. Dichos emplastos 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 particular es que el ingrediente activo se libere 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 azúcares, 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.

35 Combinaciones con otros medicamentos

Los compuestos de la invención pueden ser administrados de forma individual o en combinación con una o más sustancias farmacológicamente activas distintas. 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. Son ejemplos de dichos medicamentos

1. medicamentos que disminuyen la glucosa en sangre, antidiabéticos,
- 10 2. ingredientes activos para el tratamiento de dislipidemias,
3. medicamentos antiateroscleróticos,
4. agentes antiobesidad,
5. ingredientes activos antiinflamatorios
6. ingredientes activos para el tratamiento de tumores malignos
- 15 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.
- 20 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
- 25 el alcohol
14. analgésicos

Pueden combinarse con los compuestos de la invención de la fórmula I en particular para una potenciación sinérgica de la actividad. La administración de la combinación de los ingredientes activos se puede producir por administración separada de los ingredientes activos al paciente, o en forma de productos de combinación, en los que en una preparación farmacéutica hay una pluralidad de ingredientes activos.

Son ingredientes activos adicionales particularmente adecuados para las preparaciones de combinación:

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

- 5 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
- 10 indicados a continuación están descritos en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

- Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados insulínicos, tales como, por ejemplo, Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964 o los descritos en el documento WO2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de acción rápida (ver
- 15 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), 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
- 20 por Beaufour-Ipsen, pramlintida acetato (Symlin; Amilin Pharmaceuticals), y también ingredientes activos hipoglucemiantes de acción oral.

Los compuestos activos incluyen, con preferencia,

- sulfonilureas,
- biguanidinas,
- 25 meglitinidas,
- oxadiazolidinadionas,
- tiazolidinadionas,
- inhibidores de glucosidasa,
- inhibidores de glucógeno-fosforilasa,
- 30 antagonistas de glucagón,
- activadores de glucoquinasa,
- inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa,
- moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4),
- inhibidores de glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT),
- 35 agonistas de GLP-1,

agentes para abrir los canales 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 a la insulina,

- 5 inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, el transporte de glucosa y la reabsorción de glucosa, inhibidores de 11 β -HSD1,
- 10 inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), 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,
- 15 compuestos que aumentan la termogénesis, moduladores de PPAR y RXR e ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.

- 20 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 simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina o L-659699.

- 25 En una forma realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la reabsorción de colesterol tal como, por ejemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbil fosfato; Forbes Medi-Tech, documento WO2005042692), MD-0727 (Microbia Inc, documento WO2005021497) o con compuestos como los descritos en el documento WO2002066464 (Kotobuki
- 30 Pharmaceutical Co. Ltd.), WO2005062824 (Merck & Co.) o WO2005061451 y WO2005061452 (AstraZeneca AB).

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

- 35 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se

administra en combinación con un agonista de PPARalfa, tales como, por ejemplo, GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101 o DRF-10945.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista mixto de PPARalfa/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.

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.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con metaglidase o con MBX-2044 u otros agonistas/antagonistas parciales de PPARgamma.

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.

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 (véanse, 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 10 2005 033100.9.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con un adsorbente polimérico de ácidos biliares, tal 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 inductor del receptor de LDL (ver el documento US 6.342.512), tal como, por ejemplo, HMR1171, HMR1586 o los descritos en el documento WO2005097738.

5 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).

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,
10 avasimibe.

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

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con una vitamina, tal como, por ejemplo, vitamina B6 o vitamina
15 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).

20 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.

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
25 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 junto con un antagonista de lipoproteína (a), tal como, por ejemplo, gemcabeno (CI-1027).

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un agonista del receptor HM74A, tal como, por ejemplo, ácido
30 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).

35 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.

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

En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con una meglitinida, tal como, por ejemplo, repaglinida o nateglinida.

10 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.

15 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.

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, tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

20 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 anteriormente, por ejemplo, combinados con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

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

30 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.

35 En una forma de 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
5 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
10 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.

15 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 junto con inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa), tales como,
20 por ejemplo, CS-917.

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

25 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.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se
30 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, WO2003106456, WO200450658, WO2005058901,
35 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 administra junto con inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa-1 (11 β -HSD1), tales 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, 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 administra en combinación con inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), 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 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.

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.

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

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se

administra en combinación con un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3 beta (GSK-3 beta), tal como los descritos, por ejemplo, en los documentos US2005222220, WO2004046117, WO2005085230, WO2005111018, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, 5 US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 o WO2004046117.

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 10 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).

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se 15 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.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con moduladores del receptor de glucocorticoides como se 20 describe, por ejemplo, en el documento WO2005090336.

En una forma de realización más de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-anfetamina-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone y Metabolic Research 25 (2001), 33(9), 554-558);

Los antagonistas de NPY tales como, por ejemplo, hidrocloreuro 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- 30 1682 (PYY3-36 conjugado con albúmina sérica humana mediante Cys34), CJC-1643 (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 35 00/15609, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343,

- WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, 5 WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, 10 US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, 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-hexahidro- 15 pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-1-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naftaleno-2-carboxamida; (documento WO 01/91752)) o LB53280, LB53279, LB53278 o THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 o los descritos en los documentos WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, 20 WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077 25 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);
- 30 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);
- antagonistas de CRF (por ejemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9- 35 triazafluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585));

- antagonistas de CRF BP (por ejemplo, urocortina);
 agonistas de urocortina;
 agonistas $\beta 3$ (tales como, por ejemplo, hidrocloruro de 1-(4-cloro-3-metansulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol
 5 (documento WO 01/83451));
 agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos);
 antagonistas del receptor de MCH (hormona concentradora de melanina) (tales como, por ejemplo, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 o los compuestos descritos en los documentos WO2003/15769,
 10 WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2006018280, WO2006018279, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002002744, WO2003004027 o FR2868780);
 agonistas de CCK-A (tales como, por ejemplo, sal del ácido trifluoroacético de ácido
 15 {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);
 inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo dexfenfluramina);
 compuestos mixtos de serotonina y noradrenérgicos (por ejemplo, documento WO
 20 00/71549);
 agonistas del receptor 5-HT, por ejemplo, sal de ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazinoxálico (documento WO 01/09111);
 agonistas del receptor 5-HT_{2C} (tales como, por ejemplo, APD-356, BVT-933 o los descritos en los documentos WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180,
 25 WO2003064423, WO200242304 o WO2005082859);
 antagonistas del receptor 5-HT₆, tal como se describen, por ejemplo, en el documento WO2005058858;
 agonistas del receptor de bombesina (agonistas de BRS-3);
 antagonistas del receptor de galanina;
 30 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 (documento WO 01/85695));
 35 antagonistas del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento

(antagonistas de grelina) tal como, por ejemplo, A-778193 o los descritos en el documento WO2005030734;

agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884);

moduladores de proteína 2 ó 3 desacoplante;

- 5 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);

- inhibidores de lipasa/amilasa (tal como se describen, por ejemplo, en el documento
10 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;

- 15 inhibidores de la ácido graso sintetasa (FAS) tal como, por ejemplo, C75 o los descritos en el documento WO2004005277;

oxintomodulina;

oleoil-estrona

o agonistas del receptor de hormonas tiroideas, tales como, por ejemplo, KB-2115 o

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

En una forma de realización de la invención, el ingrediente activo adicional es dexanfetamina o anfetamina.

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

- 30 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.

- 35 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con agentes que confieren volumen,

preferiblemente agentes que confieren volumen insolubles (véase, por ejemplo, algarroba/Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18 (5), 230-6). Caromax es un producto que contiene algarroba de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main). Es posible la combinación con Caromax® dentro de una preparación, o bien se pueden administrar por separado los compuestos de la fórmula I y Caromax®. En relación con esto, Caromax® se puede administrar también en forma de productos alimentarios, tales como por ejemplo, en 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.

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 junto con agonistas de CB2 (receptor de cannabinoides) como se describe, por ejemplo, en el documento US2005/143448.

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

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.

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 junto con inhibidores de NPY (neuropéptido Y) 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 del intercambio de sodio/hidrógeno 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 junto con moduladores del receptor de glucocorticoides como los descritos, 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.

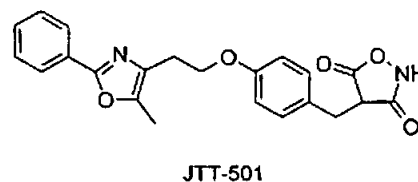
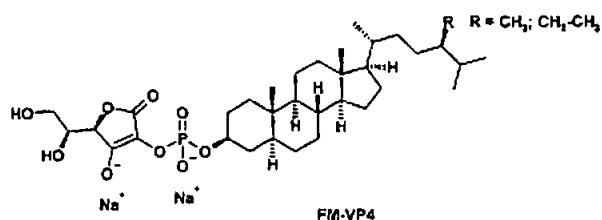
En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con NRIs (inhibidores de la recaptación de norepinefrina) tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO2002053140.

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

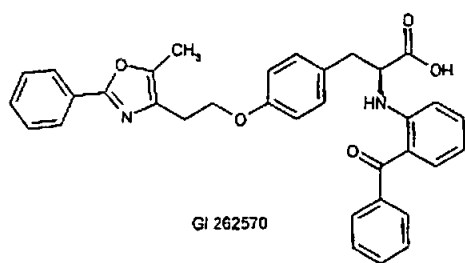
En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con ingredientes activos antitrombóticos tales como, por ejemplo, clopidrogel.

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 más sustancias farmacológicamente activas distintas está incluida en el alcance de la presente invención.

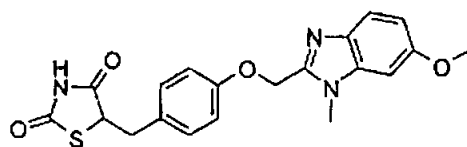
Las fórmulas para algunos de los códigos de desarrollo mencionados con anterioridad se indican a continuación.



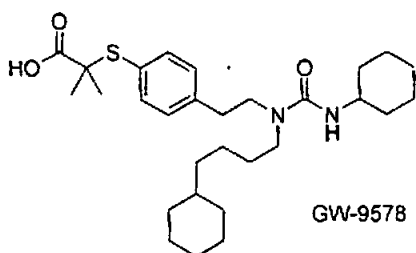
40



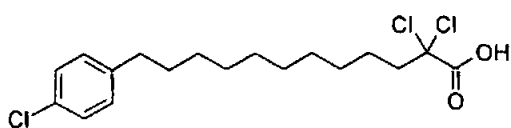
GI 262570



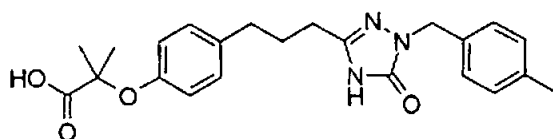
CS-011
Rivoglitazona



GW-9578

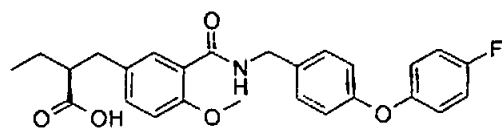


K-111

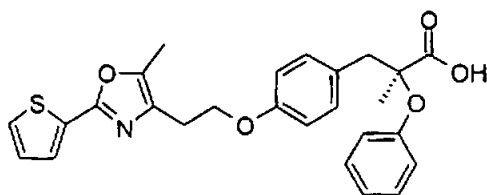


LY-674

5

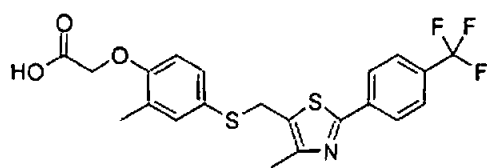


KRP-101

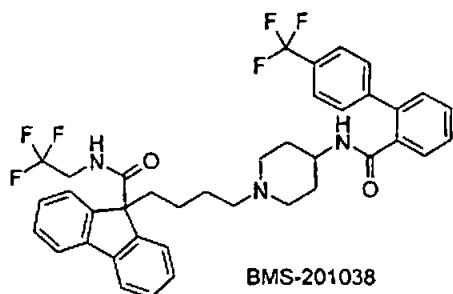


LY-510929

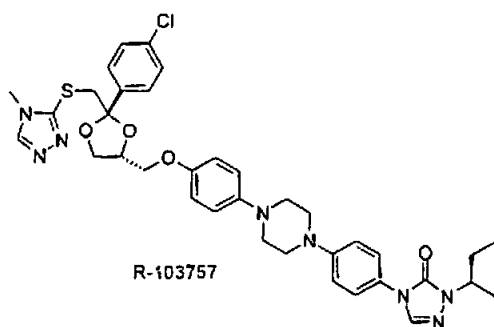
41



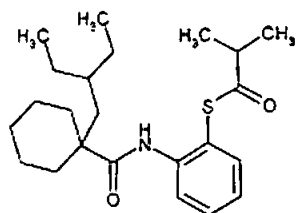
GW-501516



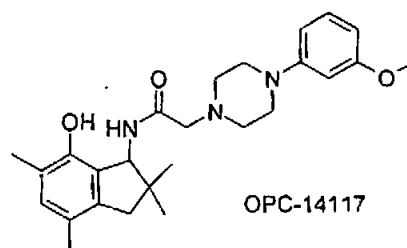
BMS-201038



R-103757

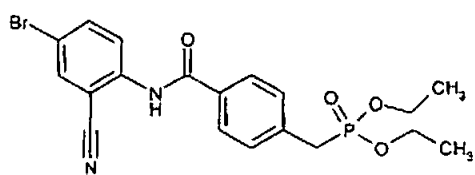


JTT-705

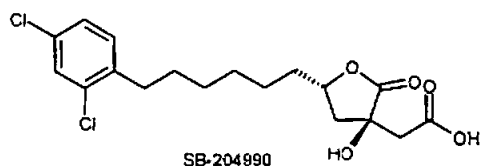


OPC-14117

5

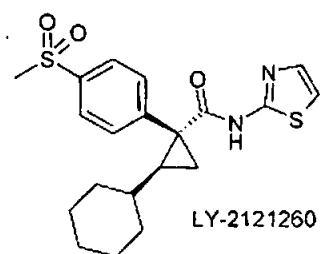
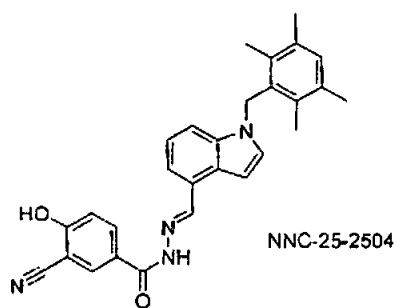
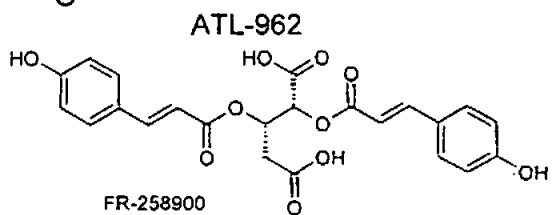
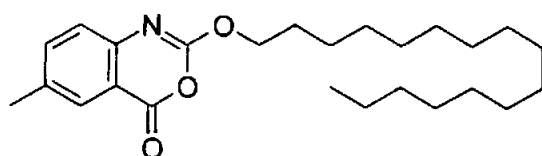
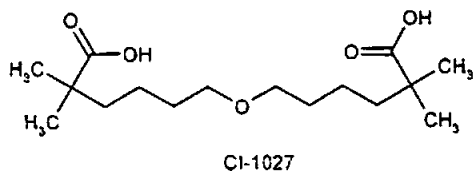
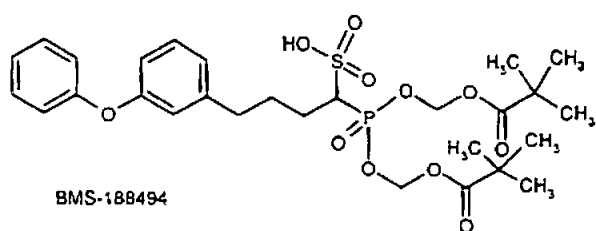


NO-1886

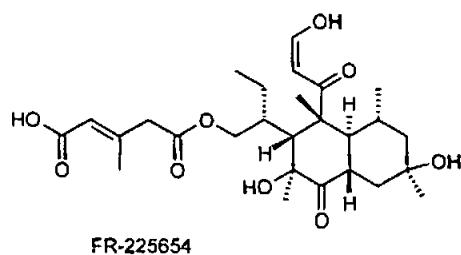
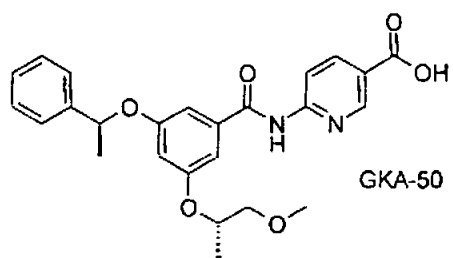


SB-204990

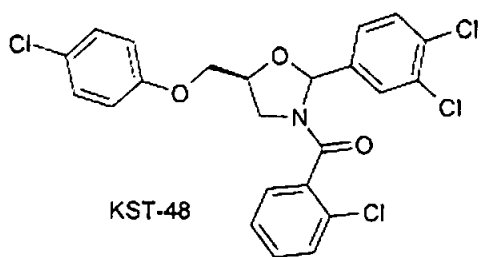
42



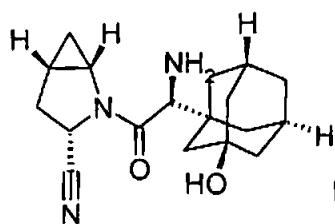
5



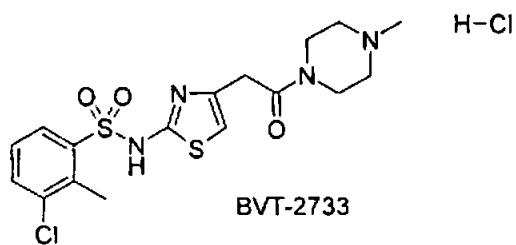
43



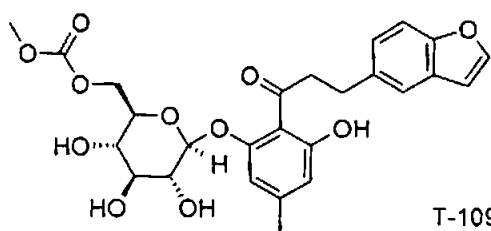
KST-48



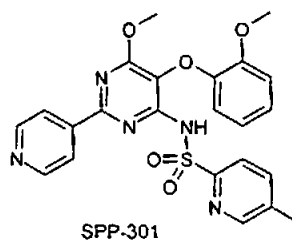
BMS-477118



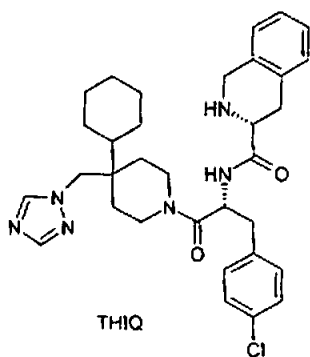
BVT-2733



T-1095

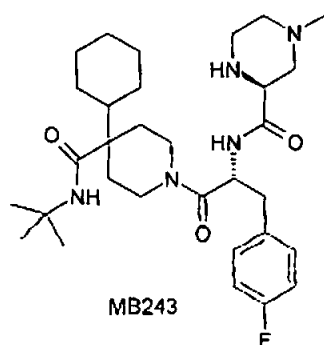


SPP-301

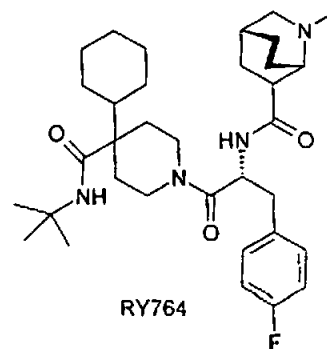


THIQ

5

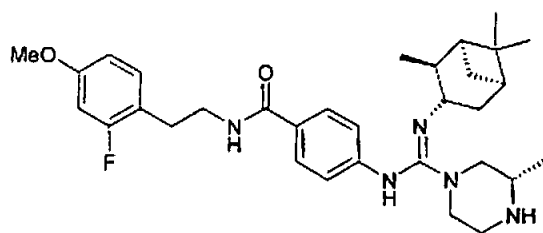


MB243

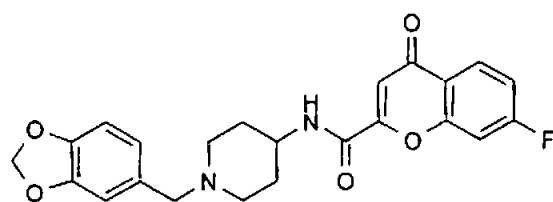


RY764

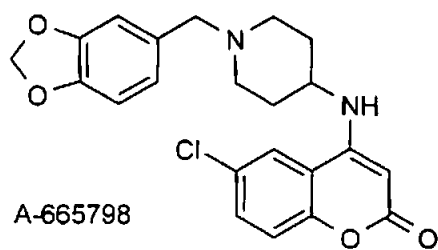
44



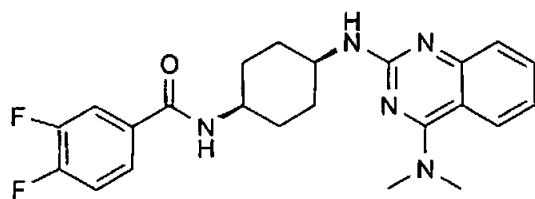
CHIR-785



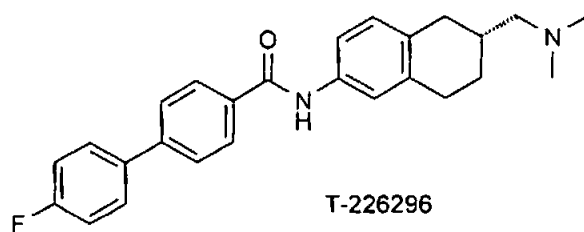
A-761



A-665798

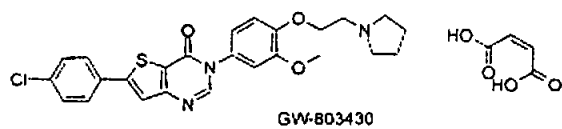


ATC-0175



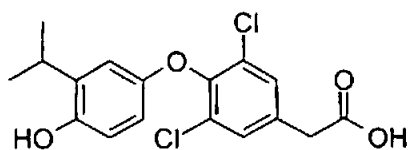
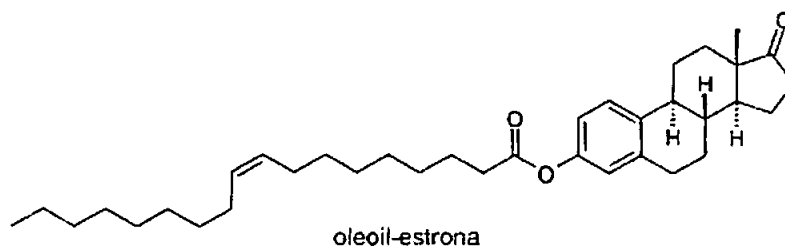
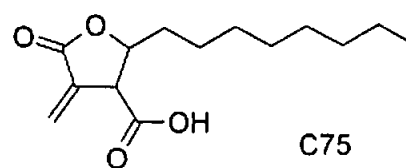
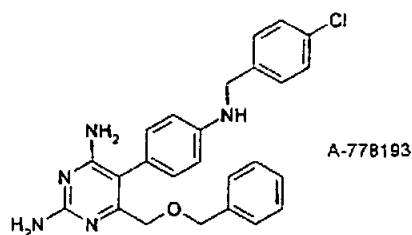
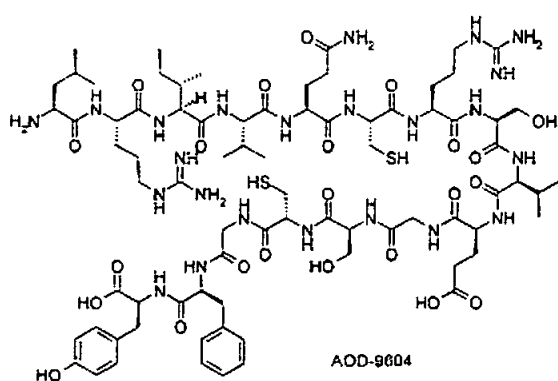
T-226296

5



GW-803430

45



5

10

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

Determinación de los valores de CE50 de los agonistas de PPAR en el ensayo de PPARalfa celular

15

Principio

La potencia de las sustancias que se unen al PPARalfa 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 PPARalfa. Contiene dos elementos genéticos, un elemento indicador de luciferasa (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) y una proteína de fusión de PPARalfa (GR-GAL4-PPARalfa-humano-LBD) que media en la expresión del elemento indicador de luciferasa que depende de un ligando del PPARalfa. 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 PPARalfa 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 está integrado establemente en el genoma de la línea celular. En ausencia de un ligando de PPARalfa 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 PPARalfa se unen y activan la proteína de fusión de PPARalfa, 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 PPARalfa

La línea celular de indicador de PPARalfa 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' cadena 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 *Photinus pyralis* (nº de acceso M15077) 3' cadena 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.

- 5 En una segunda etapa, la proteína de fusión de PPARalfa (GR-GAL4-PPARalfa-humano-LBD) se introdujo en el clon de células 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 indicador de PPARalfa 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-PPARalfa-humano-LBD) se volvió a clonar en el plásmido pcDNA3 (Invitrogen) con el fin de permitir la expresión constitutiva en él mediante el
- 10
- 15 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 PPARalfa terminada que contenía un elemento indicador de luciferasa y expresa constitutivamente la proteína de fusión de PPARalfa (GR-GAL4-PPARalfa-humano-LBD) se aisló por selección con zeocina (0,5 mg/ml) y G418 (0,5 mg/ml).
- 20

Procedimiento de ensayo

- La actividad de los agonistas de PPARalfa se determina en un ensayo de 3 días que se describe a continuación.
- 25

Día 1

- La línea celular de indicador de PPARalfa se cultiva hasta 80% de confluencia en DMEM (Nº 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con las siguientes
- 30 adiciones: cs-FCS al 10% (suero de ternero fetal; Nº SH-30068,03, Hyclone), 0,5 mg/ml de zeocina (nº R250-01, Invitrogen), 0,5 mg/ml de G418 (nº 10131-027, Invitrogen), solución al 1% de penicilina-estreptomicina (nº 15140-122, Invitrogen) y L-glutamina 2 mM (nº 25030-024, Invitrogen). El cultivo tiene lugar en botellas de cultivo de células estándar (nº 353112, Becton Dickinson) en una incubadora de
- 35 cultivos celulares a 37°C en presencia de 5% de CO₂. Las células al 80% de

confluencia se lavan una vez con 15 ml de PBS (n° 14190-094, Invitrogen), se tratan con 3 ml de solución de tripsina (n° 25300-054, Invitrogen) a 37°C durante 2 min, se recogen en 5 ml del medio DMEM descrito y se cuentan en un contador de células. Después de diluir a 500.000 células/ ml, se siembran 35.000 células en
5 cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos con una base de plástico transparente (n° 3610, Corning Costar). Las placas se incuban en el incubador de cultivo celular a 37°C y con CO₂ al 5% durante 24 h.

Día 2

10

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 (n° 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con 5% de cs-FCS (n° SH-30068,03, Hyclone), L-glutamina 2 mM (n° 25030-024, Invitrogen) y los antibióticos previamente descritos
15 (zeocina, G418, penicilina y estreptomycin).

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
20 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
25 vol/vol con el fin de evitar efectos citotóxicos del disolvente.

Cada placa se cargó con un agonista de PPAR α 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.

30

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
35 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.

5

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).

10

Se midieron los valores CE50 de PPARalfa en el intervalo de 100 nM a >10 μ M para los agonistas de PPAR de los Ejemplos 1 a 19 descritos en esta solicitud. Los compuestos de la invención de fórmula I activan el receptor PPARalfa.

15

Determinación de los valores de CE50 de los agonistas de PPAR en el ensayo de PPARdelta celular

Principio

20

La potencia de las sustancias que se unen al PPARdelta humano y lo activan de forma agonista, se analiza usando una línea celular HEK transfectada de manera estable (HEK = riñón embrionario humano), que aquí se denomina línea celular de indicador de PPARdelta. Análogamente al ensayo descrito para el PPARalfa, la línea celular de indicador de PPARalfa también contiene dos elementos genéticos, un elemento indicador de luciferasa (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) y una proteína de fusión de PPARdelta (GR-GAL4-PPARdelta-humano-LBD) que media en la expresión del elemento indicador de luciferasa que depende de un ligando de PPARdelta. 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 PPARdelta por la parte de la proteína GAL4 a los patrones de unión del ADN de GAL4, 5' cadena arriba del elemento indicador de luciferasa que está integrado establemente en el genoma de la línea celular. En ausencia de un ligando de PPARdelta 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

35

grasos (cs-FCS). Los ligandos del PPARdelta se unen y activan la proteína de fusión de PPARdelta, y así estimulan la expresión del gen indicador de luciferasa. La luciferasa que se forma se puede detectar por quimioluminiscencia mediante un sustrato adecuado.

5

Construcción de la línea celular de indicador de PPARdelta

La producción de la línea celular de indicador de PPARdelta estable se basa en un clon de célula HEK estable que se transfectó establemente con un elemento
10 indicador de luciferasa. Esta etapa ya se ha descrito antes, en la sección "construcción de la línea celular de indicador de PPARalfa". En una segunda etapa, la proteína de fusión de PPARdelta (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
15 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 PPARdelta (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-PPARdelta-humano-
20 LBD) se volvió a clonar en el plásmido pcDNA3 (Invitrogen) con el fin de permitir la expresión constitutiva mediante el promotor de citomegalovirus. Este plásmido se linealizó con una endonucleasa de restricción y se transfectó establemente en el clon celular previamente descrito que contenía el elemento indicador de luciferasa. La línea celular de indicador de PPARdelta que contiene un elemento indicador de
25 luciferasa y expresa constitutivamente la proteína de fusión de PPARdelta (GR-GAL4-PPARdelta-humano-LBD) se aisló por selección con zeocina (0,5 mg/ml) y G418 (0,5 mg/ml).

Procedimiento de ensayo y evaluación

30

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

Se midieron los valores de CE50 para el PPARdelta en el intervalo de 200 nM a >10 µM para los agonistas de PPAR de los Ejemplos 1 a 19 descritos en esta solicitud. Los compuestos de la fórmula I de la invención activan al receptor PPARdelta.

5

Determinación de los valores de CE50 de los agonistas de PPAR en el ensayo celular de PPARgamma

Principio

10

Se emplea un sistema de transfección transitorio para determinar la actividad PPARgamma 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 PPARgamma (pcDNA3-GAL4-PPARgamma-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-humanoPPARgammaLBD que se une a los puntos de unión GAL4 del plásmido indicador. En presencia de un ligando activo de PPARgamma, la proteína de fusión activada GAL4-humanoPPARgammaLBD 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. Como diferencia con la línea celular transfectada establemente con el indicador de PPARalfa, en el análisis celular de PPARgamma, los dos componentes (el plásmido con indicador de luciferasa y el plásmido de expresión de PPARgamma) se transfectan transitoriamente en las células HEK porque la expresión estable y permanente de la proteína de fusión de PPARgamma resulta citotóxica.

20

25

Construcción de los plásmidos

30

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 promotor de timidina quinasa de 160 bp de longitud (nº de registro del Genbank AF027128) en posición 5' cadena arriba en el pGL3básico. En posición 3' cadena

35

abajo del activador de timidina quinasa está el gen de luciferasa completo de *Photinus pyralis* (nº de registro del Genbank M15077) que es ya un constituyente del plásmido pGL3basic utilizado. La clonación y secuenciación del plásmido indicador pGL3basic-5xGAL4-TK tuvo lugar de forma análoga a la descripción de

5 Sambrook J. et. al. (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). El plásmido de expresión del PPARgamma pcDNA3-GAL4-PPARgamma-humano-LBD se preparó clonando primero el ADNc que codificaba los aminoácidos 1-147 del factor de transcripción de levadura GAL4 (nº de acceso en Genbank P04386) en el plásmido pcDNA3 (de Invitrogen) 3' cadena abajo del promotor del

10 citomegalovirus. Posteriormente, se clonó el ADNc del dominio de unión al ligando (LBD) del receptor PPARgamma humano (aminoácidos I152-Y475; nº de registro g1480099) en posición 3' corriente abajo del dominio de unión del ADN de GAL4. La clonación y la secuenciación del plásmido de expresión de PPAR gamma pADNc3-GAL4-PPARgammaLBDhumano tuvo lugar de nuevo de forma análoga a la

15 descripción de Sambrook J. et. al. (Molecular 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 de PPARgamma también se usaron el plásmido pRL-CMV (de Promega) y el plásmido pBluescript

20 SK(+) de Stratagene. Los cuatro plásmidos se prepararon usando un kit de 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

25

La actividad de los agonistas de PPARalfa se determina en un ensayo de 4 días que se describe a continuación. Antes de la transfección, las células HEK se cultivan en DMEM (nº 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con las adiciones siguientes: 10% de FCS (nº 16000-044, Invitrogen), solución de penicilina-

30 estreptomicina al 1% (nº 15140-122, Invitrogen) y L-glutamina 2 mM (nº 25030-024, Invitrogen).

Día 1

35

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 (n° 41965-039, Invitrogen), 100 µl del plásmido de referencia pRL-CMV (1 ng/µl), 100 µl del plásmido indicador de luciferasa pGL3basic-5xGAL4-TK (10 ng/µl), 100 µl de plásmido de expresión de 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 (n° 41965-039, Invitrogen) con 100 µl de reactivo de transfección PolyFect (de Qiagen) para cada placa de microvaloración de 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.

Se lavan una vez células HEK confluentes al 80% procedentes de un frasco de cultivo celular con una capacidad de 175 cm³ con 15 ml de PBS (n° 14190-094, Invitrogen) y se tratan con 3 ml de solución de tripsina (n° 25300-054, Invitrogen) a 37°C durante 2 min. Las células se absorben a continuación en 15 ml de DMEM (n° 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con FCS al 10% (n° 16000-044, Invitrogen), solución de penicilina-estreptomicina al 1% (n° 15140-122, Invitrogen) y L-glutamina 2 mM (n° 25030-024, Invitrogen). Una vez se ha hecho el recuento de la suspensión 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 (n° 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 carga con un agonista de PPARgamma patrón, que se diluye 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%.

10

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 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 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

20

25

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).

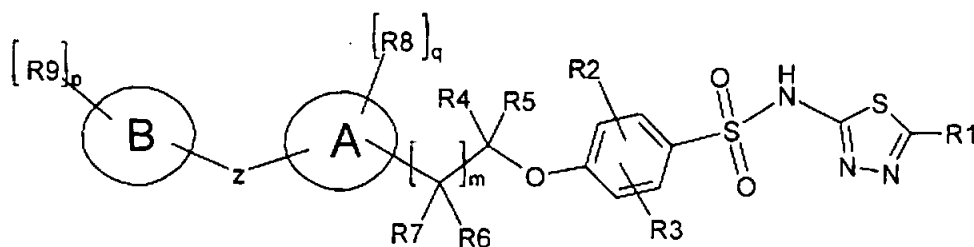
30

35

Se midieron los valores de CE50 de PPARgamma en el intervalo de 1 nM a >10 μ M para los agonistas de PPAR de los Ejemplos 1 a 19 descritos en esta solicitud. Los compuestos de la invención de la fórmula I activan el receptor de PPARgamma.

5

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



10 Tabla I

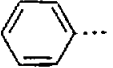
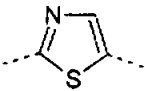
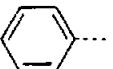
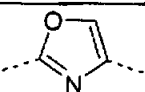
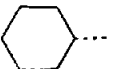
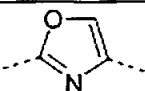
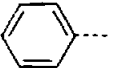
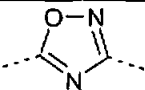
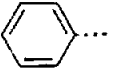
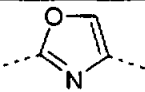
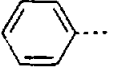
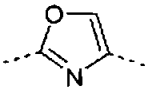
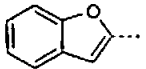
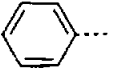
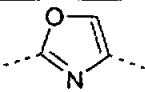
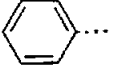
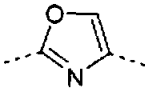
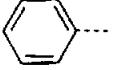
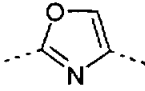
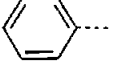
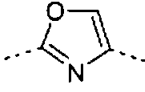
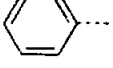
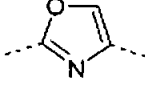
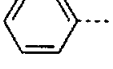
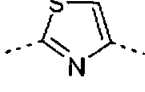
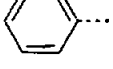
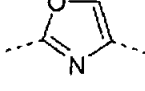
donde R2, R3, R4, R5, R6, R7 = H y p = 1,

y una línea discontinua indica el punto de unión.

En el anillo B, la línea discontinua indica el punto de unión mediante z al anillo A.

- 15 En el anillo A, la línea discontinua a la izquierda indica el punto de unión mediante z al anillo B y la línea discontinua a la derecha indica el punto de unión a -[C(R6R7)]m-.

Ejemplo	R1	q	m	B	A	Z	R8	R9
1	-CH(CH3)2	1	0			enlace	4-CH3	4-CF3
2	-CH(CH3)2	1	0			enlace	4-CH3	3-CF3
3	-CH(CH3)2	1	0			ausente	H	6-OCH3
4	-CH(CH3)2	1	0			O	H	4-CF3
5	-CH(CH3)2	1	0			O	H	2-OCH3

Ejemplo	R1	q	m	B	A	Z	R8	R9
6	-CH(CH ₃) ₂	1	0			enlace	4-(CH ₂) ₃ CH ₃	4-CF ₃
7	-CH(CH ₃) ₂	1	0			O	5-CH ₃	4-OPh
8	-CH(CH ₃) ₂	1	0			enlace	H	H
9	-CH(CH ₃) ₂	0	0			enlace	-	4-OCH ₃
10	-CH(CH ₃) ₂	1	0			O	5-CH ₃	4-OCH ₃
11	-CH(CH ₃) ₂	1	0			O	5-CH ₃	4-Ph
12	-CH(CH ₃) ₂	1	0			ausente	H	5-OCH ₃
13	-CH(CH ₃) ₂	1	0			enlace	5-H	4-OCH ₃
14	-CH(CH ₃) ₂	1	0			enlace	5-CH ₂ CH ₃	3-CF ₃
15	-CH(CH ₃) ₂	1	0			enlace	5-CH ₃	4-OCF ₃
16	-CH(CH ₃) ₂	1	0			enlace	5-CH(CH ₃) ₂	4-CF ₃
17	-CH(CH ₃) ₂	1	0			enlace	5-CH ₂ CH ₃	2-CF ₃
18	-CF ₃	1	1			enlace	5-CH ₃	4-CF ₃
19	-CH(CH ₃) ₂	1	1			enlace	5-CH ₃	4-CF ₃

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

Ejemplo	PPARdelta CE50 (μ M)	PPARGamma CE50 (μ M)	PPARalfa CE50 (μ M)
1	0,37	0,05	2,90
3	0,48	0,46	4,57
4	1,13	0,46	0,54
9	0,26	0,05	1,42
12	0,48	n.d.	n.d.
13	0,65	1,97	1,20
14	0,67	0,001	0,19

5

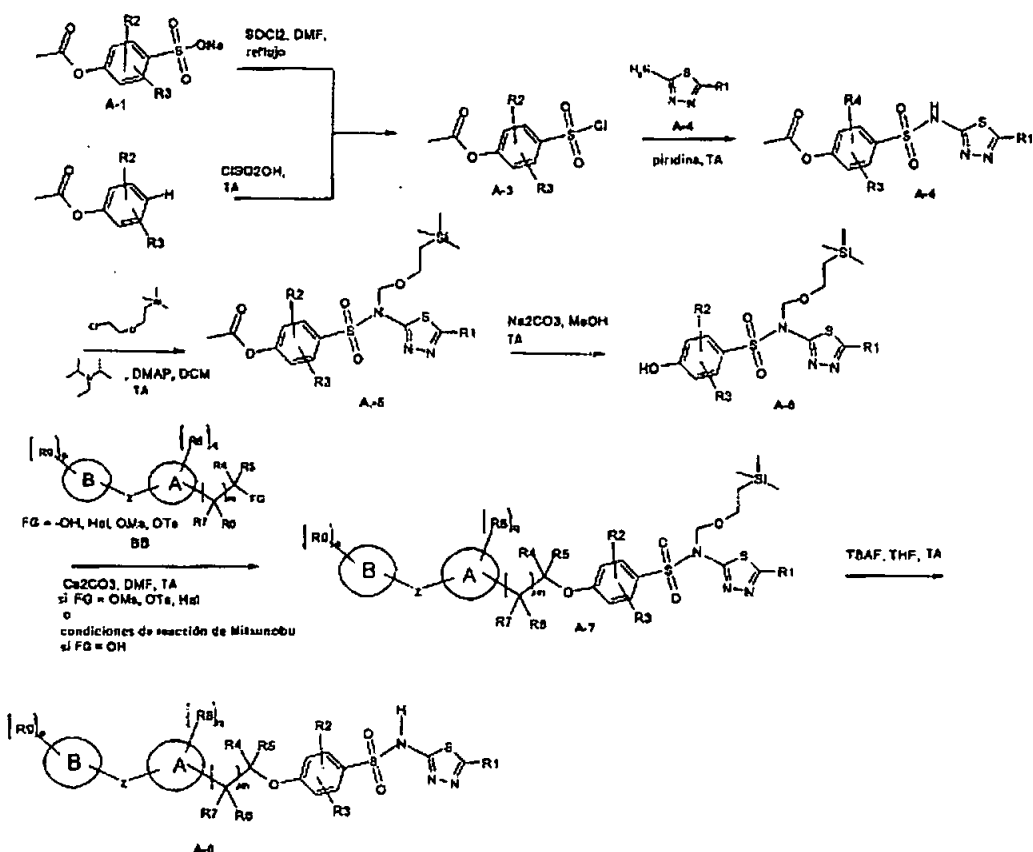
Procesos

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

Proceso A

Este proceso se usa para sintetizar compuestos de la fórmula general A-8, en la que A, B, m, p, q, R1, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son como se han definido.



- Una sal de sodio de un ácido sulfónico de la fórmula general A-1 en la que R₂ y R₃ son como se han definido se trata con cloruro de tionilo en un disolvente aprótico polar dimetilformamida a la temperatura de reflujo para obtener un cloruro de bencenosulfonilo de la fórmula general A-3. Como alternativa, un éster fenílico del ácido acético de la fórmula general A-2, en la que R₂ y R₃ son como se han definido se trata con ácido clorosulfónico para obtener el cloruro de bencenosulfonilo de la fórmula general A-3. El cloruro de bencenosulfonilo de la fórmula general A-3 se acopla con la [1.3.4]tiadiazol-2-ilamina de la fórmula general A-4, en la que R₁ es como se ha definido en piridina con una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina para obtener la bencenosulfonilamida de la fórmula general A-5. El átomo de hidrógeno del resto sulfonamida del compuesto de la fórmula general A-5 se protege, por ejemplo con un grupo protector de 2-(trimetilsilil)etoxi-metilo (SEM), por tratamiento con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoxi-metilo en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina en un disolvente apolar tal como diclorometano para obtener un compuesto de la fórmula general A-5. Después del tratamiento con carbonato sódico en un disolvente polar tal como metanol, el grupo O-acetilo se

retira para obtener el fenol de la fórmula general A-6.

- El fenol de la fórmula general A-6 se acopla con un halogenuro o mesilato o tosilato de la fórmula general BB, en la que FG = OMs, OTs o haluro y A, B, Z, m, p, q, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son como se han definido en presencia de una base tal como
- 5 carbonato de cesio en un disolvente tal como dimetilformamida o con un alcohol de la fórmula general ABB en la que FG = OH y A, B, Z, m, p, q, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son como se han definido en condiciones de reacción de Mitsunobu (trifenilfosfina, por ejemplo dietilazodicarboxilato) en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano para obtener un compuesto de la fórmula general
- 10 A-7. El grupo protector del compuesto de la fórmula general A-7 se retira después del tratamiento con fluoruro de tetra-N-butilamonio en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano para obtener un compuesto de la fórmula general A-8.

Los Ejemplos 1-12 se obtuvieron de acuerdo con el proceso A.

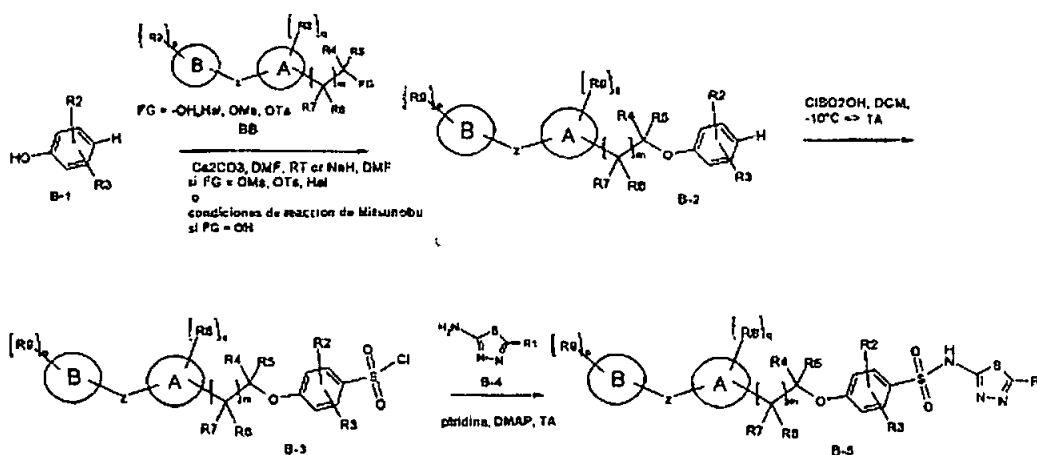
15

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

Proceso B:

20

Este proceso se usa para sintetizar compuestos de la fórmula general B-5, en la que A, B, m, p, q, R1, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son como se han definido.



- Un fenol de la fórmula general B-1 en la que R2 y R3 son como se han
- 25 definido se acopla con un halogenuro, mesilato o tosilato de la fórmula general BB, en la que FG es un haluro, mesilato o tosilato y A, B, Z, m, p, q, R4, R5, R6, R7, R8

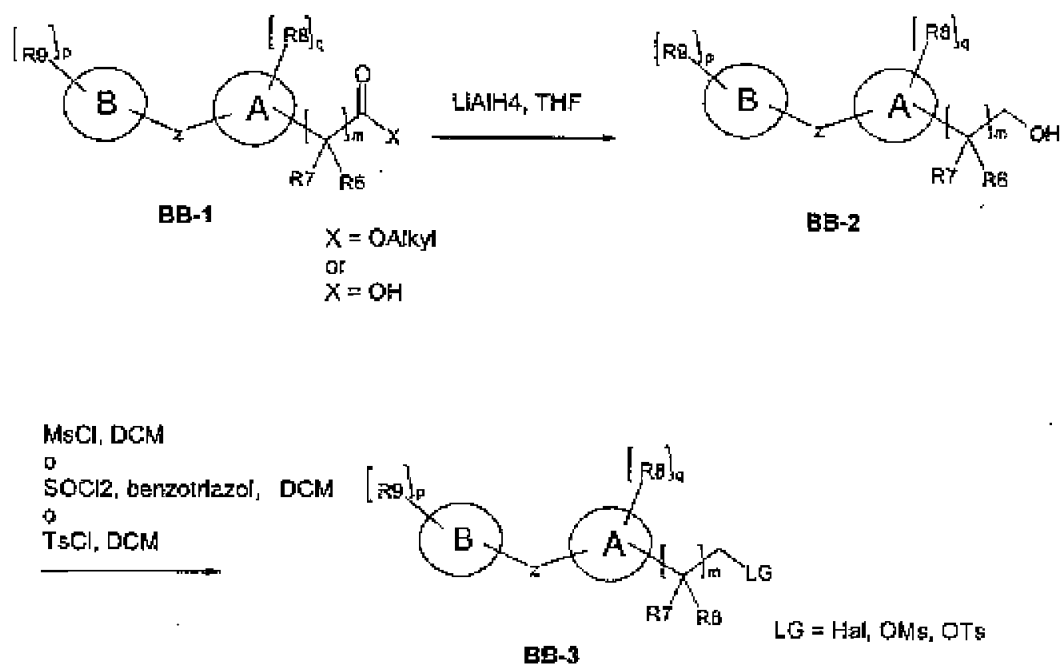
y R9 son como se han definido en presencia de una base tal como carbonato de cesio o hidruro sódico en un disolvente aprótico polar tal como dimetilformamida o con un alcohol de la fórmula general BB en la que FG = OH y A, B, Z, m, p, q, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son como se han definido en condiciones de reacción de Mitsunobu (trifenilfosfina, por ejemplo dietilazodicarboxilato) en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano para obtener un compuesto de la fórmula general B-2. El compuesto de la fórmula general B-2 se trata con ácido clorosulfónico en un disolvente apolar tal como diclorometano para obtener el cloruro de bencenosulfonilo de la fórmula general B-3. El cloruro de bencenosulfonilo de la fórmula general B-3 se acopla con la [1.3.4]tiadiazol-2-ilamina de la fórmula general B-4, en la que R1 es como se ha definido, en piridina con una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina para obtener la sulfonilamida de la fórmula general B-5.

Se obtuvieron los Ejemplos 13-19 de acuerdo con el proceso B.

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

Proceso BB:

Este proceso se usa para sintetizar unidades estructurales de la fórmula general BB-2, en la que R4 y R5 son H y R6, R7, A, B, m, p, q, Z, R8 y R9 son como se han definido y BB-3 en la que R4 y R5 son H, FG es un halogenuro, mesilato o tosilato y R6, R7, A, B, m, p, q, Z, R8 y R9 son como se han definido.



- Un éster o ácido carboxílico de la fórmula general BB-1 en la que R6, R7, R8, R9, A, Z, m, p, q, y B son como se han definido se reduce con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente polar tal como tetrahydrofurano para obtener un alcohol de la fórmula general BB-2. El grupo hidroxilo del compuesto de la fórmula general BB-2 se transforma en un grupo saliente (LG) tal como, por ejemplo, un cloruro, tosilato o mesilato, por métodos conocidos en la técnica.
- Se pueden obtener otros compuestos de acuerdo con esto, o por procesos conocidos.

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	benzilo
Cy	ciclohexilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCI	ionización química directa (MS)
DCM	diclorometano
DEAD	diétildiazodicarboxilato
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EE	acetato de etilo
equiv.	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
GS	Grupo lábil
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MS	espectrometría de masas
MS 4A	tamices moleculares 4 angström
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
MO	microondas
NBS	N-bromosuccinimida
RMN	resonancia magnética nuclear
p	para
Pd/C	paladio sobre carbono
iPr	isopropilo
nPr	n-propilo
Rf	factor de retención (TLC)
TBAF	fluoruro de tetra-N-butilamonio
terc	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TOTU	Tetrafluoroborato de O-((etoxicarbonil)cianometilenoamino)-N,N,N',N'-tetrametilo

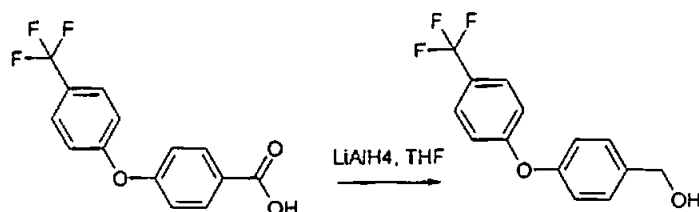
Pueden prepararse otros compuestos de la fórmula I de forma correspondiente o por procedimientos conocidos.

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

5

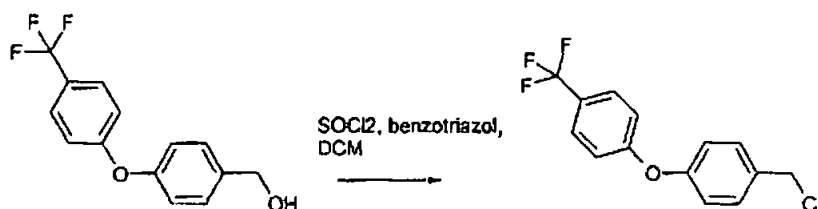
Síntesis de las unidades estructurales de acuerdo con el proceso BB:

[4-(4-Trifluorometil-fenoxi)-fenil]-metanol



- 10 A una solución de 2,0 g ácido 4-(4-trifluorometil-fenoxi)-benzoico disponible en el mercado en 180 ml de tetrahidrofurano se le añadieron en porciones 269 mg de hidruro de litio y aluminio a -20°C . La temperatura de la reacción se mantuvo entre -5°C y -20°C . Después de que se completara la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente.
- 15 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -40°C y se añadieron 3 ml de agua. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Después, la mezcla de reacción se secó sobre
- 20 MgSO_4 . El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con los eluyentes n-heptano:acetato de etilo = 9:1 $\Rightarrow$ 2:1 para obtener 600 mg de [4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-metanol. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$ (268,24), R_f (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,41.

25 1-Clorometil-4-(4-Trifluorometil-fenoxi)-benceno



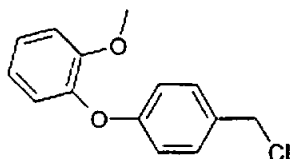
Se disolvieron 5,37 g de 1H-benzotriazol en 10,9 ml de cloruro de tionilo. La

solución se diluyó con diclorometano hasta un volumen total de 100 ml para obtener una solución 1,5 M de cloruro de tionilo y 1H-benzotriazol. Se disolvieron 600 mg de [4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-metanol en 50 ml de diclorometano. Se añadieron 1,86 ml de la solución 1,5 M anterior de cloruro de tionilo y 1H-benzotriazol. La

5 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Na₂SO₄. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con los eluyentes n-heptano:acetato de etilo = 1:2 => 1:1 para obtener 613 mg de 1-clorometil-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-benceno.

10 C₁₄H₁₀ClF₃O (286,68), R_f (n-heptano:acetato de etilo = 2:1) = 0,67.

1-Clorometil-4-(2-metoxi-fenoxi)-benceno

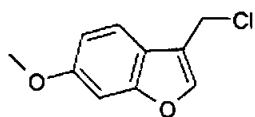


De acuerdo con el método descrito para 1-clorometil-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-benceno, se obtuvo 1-clorometil-4-(2-metoxi-fenoxi)-benceno a partir de

15 ácido 4-(2-metoxifenoxi)benzoico disponible en el mercado.

C₁₄H₁₃ClO₂ (248,71), R_f (n-heptano:acetato de etilo = 2:1) = 0,54.

3-Clorometil-6-metoxi-benzofurano



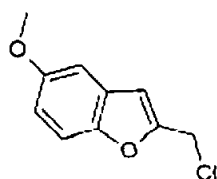
20

De acuerdo con el método descrito para 1-clorometil-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-benceno, se obtuvo 3-clorometil-6-metoxi-benzofurano a partir de éster etílico del ácido 6-metoxi-benzofuran-3-carboxílico disponible en el mercado.

C₁₀H₉ClO₂ (196,64), R_f (n-heptano:acetato de etilo = 2:1) = 0,59.

25

2-Clorometil-5-metoxi-benzofurano

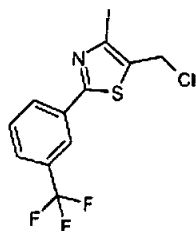


De acuerdo con el método descrito para 1-clorometil-4-(4-trifluorometil-

fenoxi)-benceno, se obtuvo 2-clorometil-5-metoxi-benzofurano a partir de ácido 5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico disponible en el mercado.

C₁₀H₉ClO₂ (196,64), R_f (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,74.

5 5-Clorometil-4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol

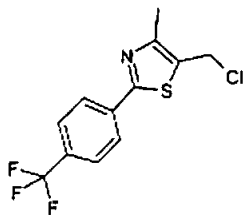


De acuerdo con el método descrito para 1-clorometil-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-benceno, se obtuvo 5-clorometil-4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol a partir de ácido 4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico disponible en el mercado.

10

C₁₂H₉ClF₃NS (291,72), R_f (n-heptano:acetato de etilo = 2:1) = 0,52.

5-Clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol



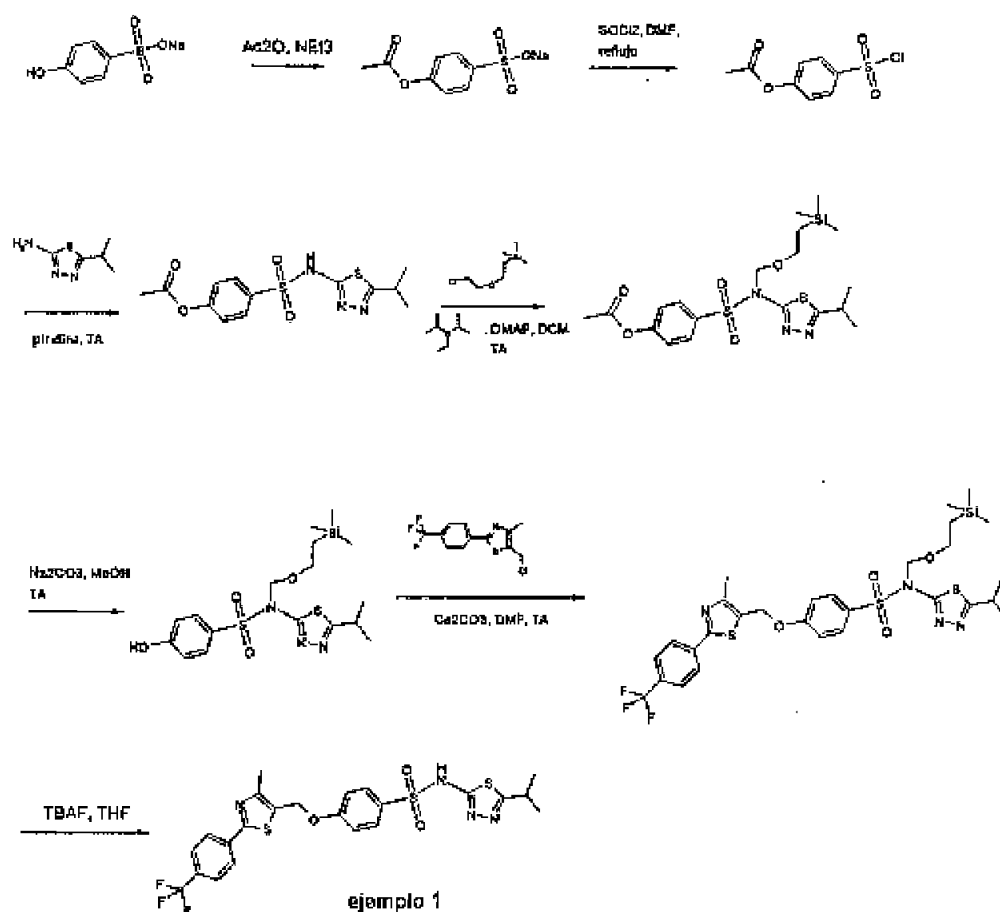
15 De acuerdo con el método descrito para 1-clorometil-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-benceno, se obtuvo 5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol a partir de ácido 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico disponible en el mercado.

20 C₁₂H₉ClF₃NS (291,72), EM (ESI): 292,0 (M+H⁺), R_f (n-heptano:acetato de etilo = 2:1) = 0,54.

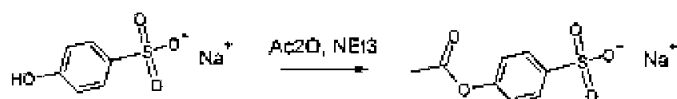
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el proceso A:

Ejemplo 1

25 N-(5-Isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-bencenosulfonamida



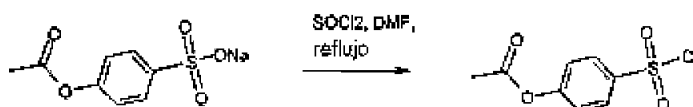
Sal sódica del ácido 4-acetoxi-bencenosulfónico



- 5 Se suspendieron 50,0 g de sal sódica del ácido p-fenolsulfónico monohidrato en 180 ml de trietilamina. A esta suspensión agitada se le añadieron 72,3 ml de anhídrido del ácido acético. La temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de 60°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se coevaporó dos veces con 600 ml de tolueno. El residuo se suspendió en 600 ml de acetato de etilo y se agitó a 80°C. El precipitado se retiró por filtración mientras permanecía caliente, se lavó con acetato de etilo y después se secó al vacío para obtener 42,9 g de sal sódica del ácido 4-acetoxi-bencenosulfónico en forma de un sólido blanco. C₈H₇O₅S-Na (238,20).

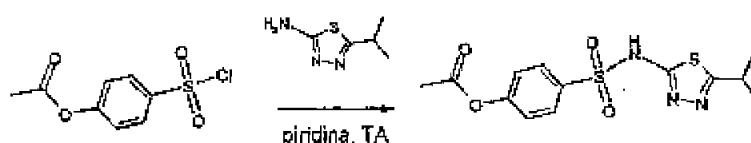
15

4-Clorosulfonil-fenil éster del ácido acético



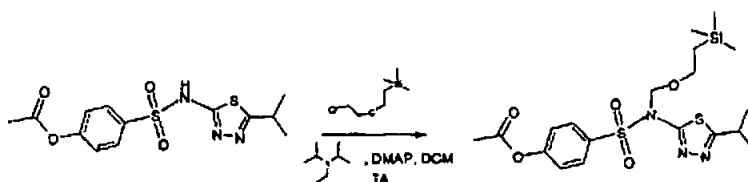
Se suspendieron 42,9 g de sal sódica del ácido 4-acetoxi-bencenosulfónico en 135 ml de cloruro de tionilo. Después, se añadieron 0,5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción
5 enfriada se evaporó al vacío. El residuo se coevaporó dos veces con 600 ml de tolueno. El residuo se suspendió en 500 ml de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos. La suspensión se filtró y el filtrado se redujo al vacío hasta un quinto de su volumen. A esta solución agitada se le añadieron gota a gota 400 ml de n-heptano y precipitó 4-clorosulfonyl-fenil éster del ácido acético en forma de un sólido blanco. El precipitado se retiró por filtración y se
10 secó al vacío para obtener 40,4 g de 4-clorosulfonyl-fenil éster del ácido acético C₈H₇ClO₄S (234,66).

4-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil éster del ácido acético



Se añadieron 4,1 g de 4-clorosulfonyl-fenil éster del ácido acético a una solución agitada de 2,5 g de 5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-ilamina en 35 ml de piridina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La piridina se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 200 ml de diclorometano y se
15 lavó con 60 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con los eluyentes n-heptano:acetato de etilo = 1:1 => 1:3 para obtener 4,47 g de 4-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil éster del ácido acético sin purificar con 40% del subproducto N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-acetamida. El material se usó sin purificación adicional.
20 C₁₃H₁₅N₃O₄S₂ (341,41), MS (ESI): 342,1 (M+H⁺).

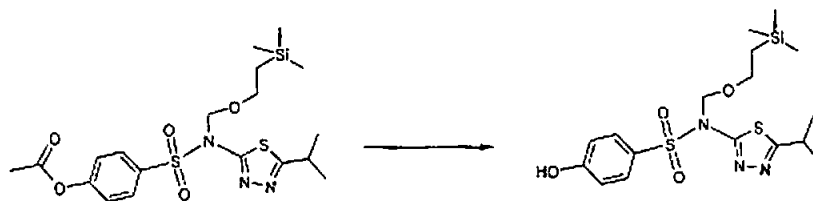
4-[(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-sulfamoil]-fenil éster del ácido acético



Se disolvieron 3,3 g de 4-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil éster del ácido acético en 12 ml de diclorometano. Se añadieron 2,69 ml de N,N-diisopropiletilamina, 78 mg de 4-dimetilaminopiridina y 2,1 g de 2-(trimetilsilil)etoximetil. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con los eluyentes n-heptano:acetato de etilo = 1:1 => 1:3 para obtener 2,7 g de 4-[(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-sulfamoil]-fenil éster del ácido acético.

C₁₉H₂₉N₃O₅S₂Si (471,67), MS (ESI): 472,2 (M+H⁺), R_f (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,47.

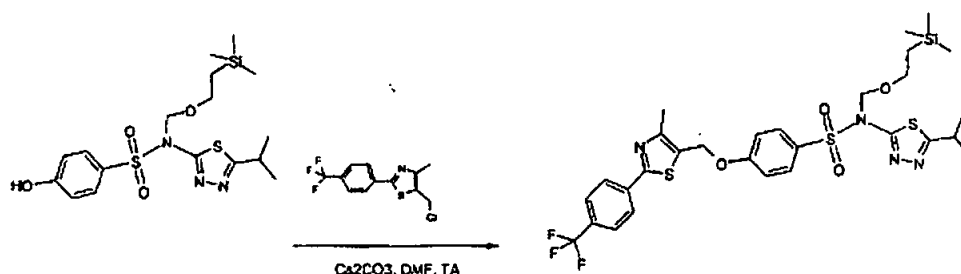
4-Hidroxi-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-N-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencenosulfonamida



Se disolvieron 2,7 g de 4-[(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-sulfamoil]-fenil éster en 135 ml de metanol. Se añadieron 637 mg de carbonato sódico, disueltos en 3 ml de agua, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante quince minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 100 ml de acetato de etilo y se lavó con 100 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 80 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío para obtener 2,4 g de 4-hidroxi-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-N-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencenosulfonamida.

C₁₇H₂₇N₃O₄S₂Si (429,64), R_f (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,37.

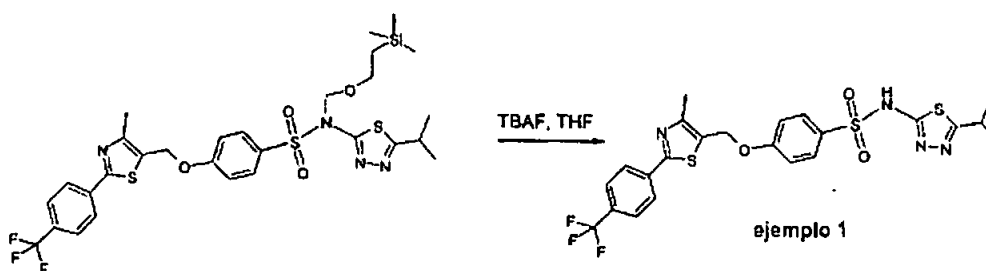
N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-N-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencenosulfonamida



Se disolvieron 360 mg de 4-hidroxi-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-N-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencenosulfonamida en 2 ml de dimetilformamida. Se añadieron 527 mg de carbonato de cesio y una solución de 236 mg en 2 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con los eluyentes n-heptano:acetato de etilo = 4:1 => 1:1 para obtener 180 mg de N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-N-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencenosulfonamida.

C₂₉H₃₅F₃N₄O₄S₃Si (684,90), MS (ESI): 685,2 (M+H⁺), R_f (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,48.

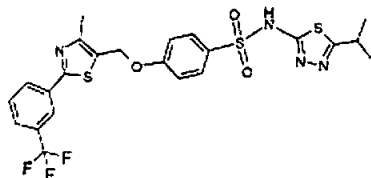
N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-bencenosulfonamida



Se disolvieron 160 mg de N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-N-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencenosulfonamida en 3,8 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 977 mg de fluoruro de tetra-N-butilamonio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y a 40°C durante veinte minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por RP-HPLC para obtener 32 mg de N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-bencenosulfonamida en forma de un sólido amorfo.

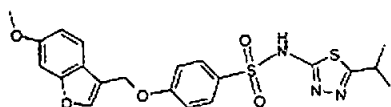
C₂₃H₂₁F₃N₄O₃S₃ (554,64), MS (ESI): 555,0 (M+H⁺).

Ejemplo 2

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-bencenosulfonamida

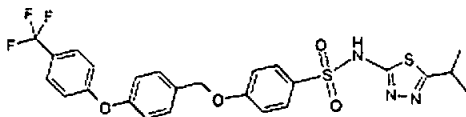
- 5 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, se obtuvo N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-bencenosulfonamida a partir de 4-hidroxi-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-N-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencenosulfonamida y 5-clorometil-4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol.
- 10 C₂₃H₂₁F₃N₄O₃S₃ (554,64), MS (ESI): 555,1 (M+H⁺).

Ejemplo 3

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-(6-metoxi-benzofuran-3-ilmetoxi)-bencenosulfonamida

- 15 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, se obtuvo N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-(6-metoxi-benzofuran-3-ilmetoxi)-bencenosulfonamida a partir de 4-hidroxi-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-N-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencenosulfonamida y 3-clorometil-6-metoxi-benzofurano.
- 20 C₂₁H₂₁N₃O₅S₂ (459,55), MS (ESI): 460,2 (M+H⁺).

Ejemplo 4

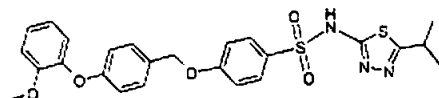
N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-benciloxi]-bencenosulfonamida

- 25 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, se obtuvo N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-benciloxi]-bencenosulfonamida a partir de 4-hidroxi-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-N-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencenosulfonamida y 1-clorometil-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-benceno.

C₂₅H₂₂F₃N₃O₄S₂ (549,59), MS (ESI): 550,2 (M+H⁺).

Ejemplo 5

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[4-(2-metoxi-fenoxi)-benciloxi]-
bencenosulfonamida



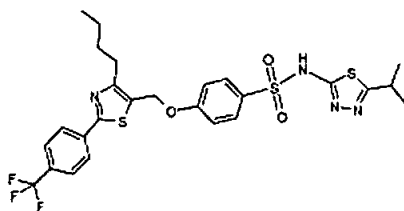
De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, se obtuvo N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[4-(2-metoxi-fenoxi)-benciloxi]-bencenosulfonamida a partir de 4-hidroxi-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-N-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-

bencenosulfonamida y 1-clorometil-4-(2-metoxi-fenoxi)-benceno.

C₂₅H₂₅N₃O₅S₂ (511,62), MS (ESI): 512,2 (M+H⁺).

Ejemplo 6

4-[4-Butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-
il)-bencenosulfonamida



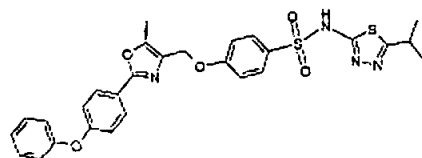
De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, se obtuvo 4-[4-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-

bencenosulfonamida a partir de 4-hidroxi-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-N-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencenosulfonamida y 4-butil-5-clorometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol¹.

C₂₆H₂₇F₃N₄O₃S₃ (596,72), MS (ESI): 597,2 (M+H⁺).

Ejemplo 7

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-
bencenosulfonamida

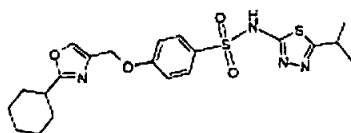


¹ Documento EP04007879

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, se obtuvo N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonamida a partir de 4-hidroxi-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-N-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencenosulfonamida y 4-yodometil-5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol².
C28H26N4O5S2 (562,67), MS (ESI): 563,2 (M+H+).

Ejemplo 8

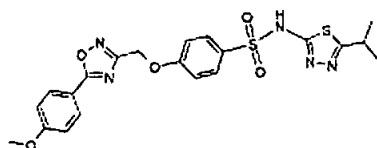
4-(2-Ciclohexil-oxazol-4-ilmetoxi)-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-
bencenosulfonamida



De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, se obtuvo 4-(2-ciclohexil-oxazol-4-ilmetoxi)-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida a partir de 4-hidroxi-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-N-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencenosulfonamida y 2-ciclohexil-4-yodometil-oxazol³.
C21H26N4O4S2 (462,59), MS (ESI): 463,1 (M+H+).

Ejemplo 9

N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]-
bencenosulfonamida



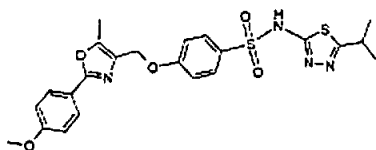
De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, se obtuvo N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]-bencenosulfonamida a partir de 4-hidroxi-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-N-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencenosulfonamida y 3-clorometil-5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol disponible en el mercado.
C21H21N5O5S2 (487,56), MS (ESI): 488,2 (M+H+).

Ejemplo 10

²Documento WO2004/2004075815

³Documento WO2004/2004075815

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-
bencenosulfonamida



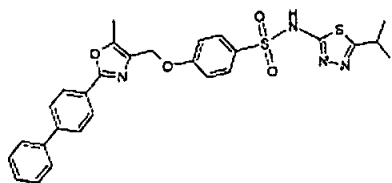
De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, se obtuvo N-(5-isopropil-
5 [1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-
bencenosulfonamida a partir de 4-hidroxi-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-N-(2-
trimetilsilanil-etoximetil)-bencenosulfonamida y 4-yodometil-2-(4-metoxi-fenil)-5-
metil-oxazol⁴.

C₂₃H₂₄N₄O₅S₂ (500,60), MS (ESI): 501,1 (M+H⁺).

10

Ejemplo 11

4-(2-Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi)-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-
bencenosulfonamida



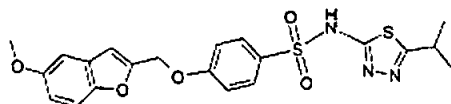
De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, se obtuvo 4-(2-bifenil-4-
15 il-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi)-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida
a partir de 4-hidroxi-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-N-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-
bencenosulfonamida y 2-bifenil-4-il-4-yodometil-5-metil-oxazol⁵.

C₂₈H₂₆N₄O₄S₂ (546,67), MS (ESI): 547,2 (M+H⁺).

20

Ejemplo 12

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-(5-metoxi-benzofuran-2-ilmetoxi)-
bencenosulfonamida



De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, se obtuvo N-(5-isopropil-
25 [1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-(5-metoxi-benzofuran-2-ilmetoxi)-bencenosulfonamida a partir

⁴ Documentos WO 2004076428, WO 2004076427, WO 2004076426, US 2004122069, WO 2003020269

⁵ Documentos WO 2004076428, WO 2004076427

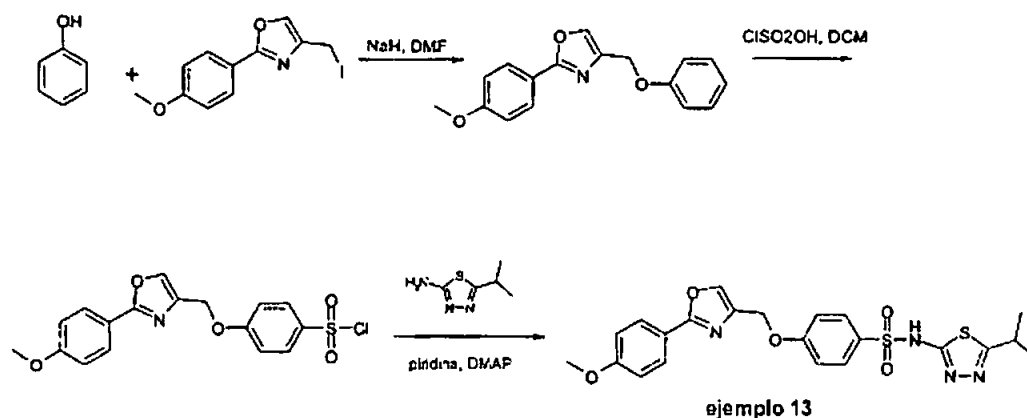
de 4-hidroxi-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-N-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencenosulfonamida y 2-clorometil-5-metoxi-benzofurano.

C₂₁H₂₁N₃O₅S₂ (459,55), MS (ESI): 460,1 (M+H⁺).

5 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el proceso B:

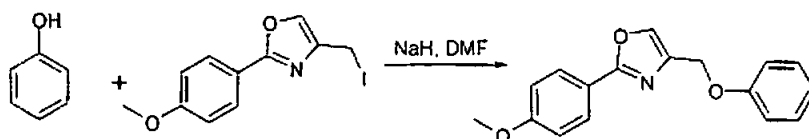
Ejemplo 13

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxil]-bencenosulfonamida



10

2-(4-Metoxi-fenil)-4-fenoximetil-oxazol



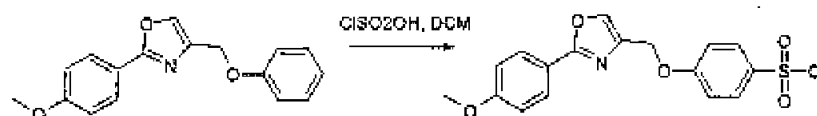
Se disolvieron 373 mg de fenol en 10 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 92 mg de hidruro sódico, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante veinte minutos y se añadió 1,0 g de 4-yodometil-2-(4-metoxi-fenil)-oxazol⁶ a -10°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua y se extrajo dos veces con porciones de 120 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. Después, el disolvente se retiró al vacío para obtener 950 mg de 2-(4-metoxi-fenil)-4-fenoximetil-oxazol.

20

C₁₇H₁₅NO₃ (281,31), MS (ESI): 282,2 (M+H⁺).

⁶ Documentos US 2004122069, WO 2003020269

Cloruro de 4-[2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonilo



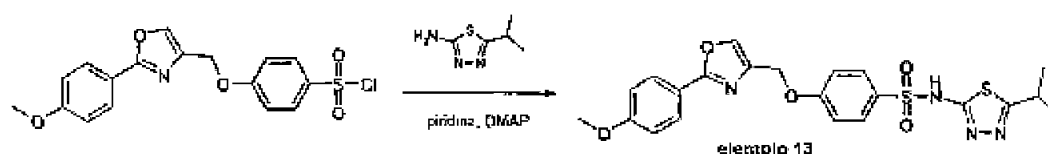
Se disolvieron 950 mg de 2-(4-metoxi-fenil)-4-fenoximetil-oxazol en 9 ml de diclorometano. A -20°C, se añadieron gota a gota 0,90 ml de ácido clorosulfónico.

- 5 El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, después se añadieron 20 ml de agua enfriada con hielo y la mezcla de reacción se extrajo cinco veces con porciones de 50 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y después se secaron sobre MgSO₄. Después, el disolvente se retiró al vacío para obtener 580 mg de cloruro de 4-[2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonilo.

C₁₇H₁₄ClNO₅S (379,82), MS (ESI): 380,1 (M+H⁺).

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonamida

15



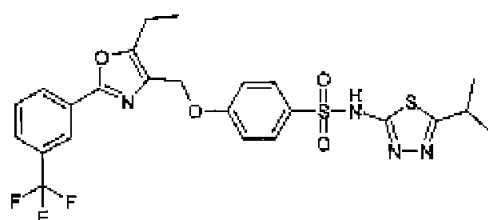
Se añadieron 580 mg de cloruro de 4-[2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonilo a una solución agitada de 275 mg de 5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-ilamina en 35 ml de piridina. Se añadieron 18 mg de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La piridina se retiró al vacío y el residuo se coevaporó con 15 ml de tolueno. El residuo se purificó por RP-HPLC para obtener 19 mg de N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonamida.

C₂₂H₂₂N₄O₅S₂ (486,57), MS (ESI): 487,1 (M+H⁺).

25

Ejemplo 14

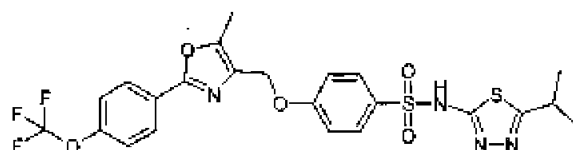
4-[5-Etil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida



De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 13, se obtuvo 4-[5-etil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida a partir de fenol, 5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-ilamina y 5-etil-4-yodometil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol⁷.
 C₂₄H₂₃F₃N₄O₄S₂ (552,60), MS (ESI): 553,2 (M+H⁺).

Ejemplo 15

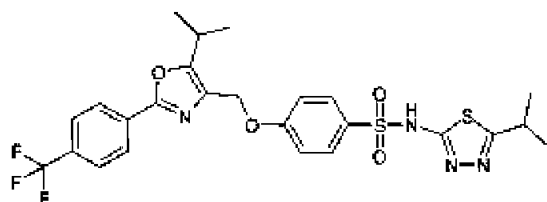
N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonamida



De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 13, se obtuvo N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonamida a partir de fenol, 5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-ilamina y 4-yodometil-5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol⁸.
 C₂₃H₂₁F₃N₄O₅S₂ (554,57), MS (ESI): 555,1 (M+H⁺).

Ejemplo 16

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[5-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonamida



De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 13, se obtuvo N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-[5-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonamida a partir de fenol, 5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-ilamina

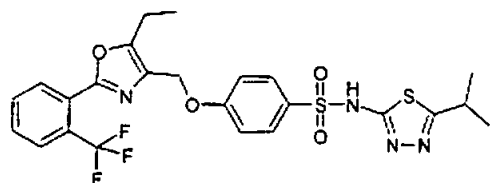
⁷ Documentos WO 2004076427, WO 2004076426

⁸ Documento WO2004/2004076428

y 4-yodometil-5-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol⁹.
C₂₅H₂₅F₃N₄O₄S₂ (566,63), MS (ESI): 567,2 (M+H⁺).

Ejemplo 17

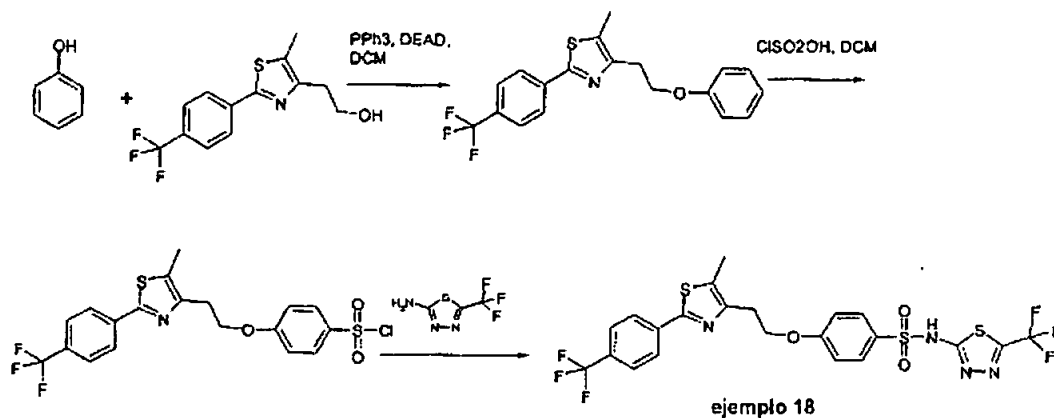
- 5 4-[5-Etil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-
bencenosulfonamida



- De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 13, se obtuvo 4-[5-etil-2-(2-
trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-
10 bencenosulfonamida a partir de fenol, 5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-ilamina y 5-etil-4-
yodometil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol¹⁰.
C₂₄H₂₃F₃N₄O₄S₂ (552,60), MS (ESI): 553,1 (M+H⁺).

Ejemplo 18

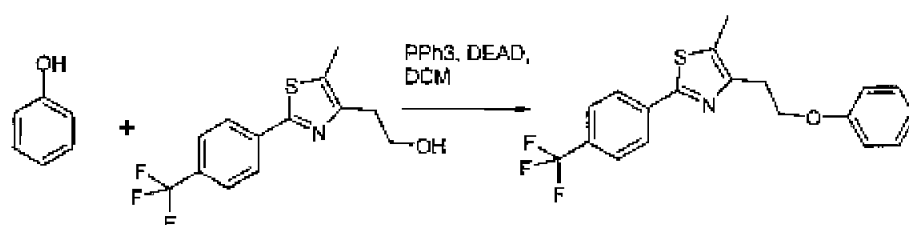
- 15 4-[2-[5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi]-N-(5-trifluorometil-
[1.3.4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida



5-Metil-4-(2-fenoxi-etil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol

⁹ Documento WO2004/2004076426

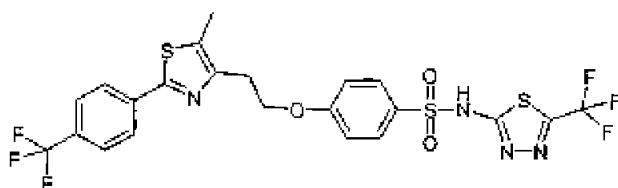
¹⁰ Documentos WO 2004076447, WO 2004076428



Se disolvieron 400 mg de 2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-
 etanol¹¹, 164 mg de fenol y 438 mg de trifenilfosfina en 10 ml de diclorometano. A
 esta mezcla de reacción enfriada con hielo se le añadieron 291 mg de
 5 dietildiazodicarboxilato. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se
 agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se retiró al vacío y el
 residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con los eluyentes n-
 heptano:acetato de etilo = 9:1 para obtener 306 mg de 5-metil-4-(2-fenoxi-etil)-2-(4-
 trifluorometil-fenil)-tiazol

- 10 C₁₉H₁₆F₃NOS (363,40), MS (ESI): 364,1 (M+H⁺), R_f (n-heptano:acetato de etilo = 2:1) = 0,52.

4-{2-[5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-N-(5-trifluorometil)-
[1.3.4]tiadiazol-2-il)-bencenosulfonamida



15

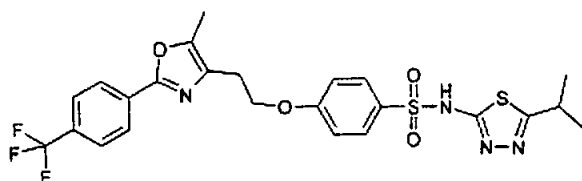
De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 13, se obtuvo 4-{2-[5-metil-
 2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-N-(5-trifluorometil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-
 bencenosulfonamida a partir de 5-metil-4-(2-fenoxi-etil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-
 tiazol y 5-trifluorometil-[1.3.4]tiadiazol-2-ilamina.

- 20 C₂₂H₁₆F₆N₄O₃S₃ (594,58), MS (ESI): 595,0 (M+H⁺).

Ejemplo 19

N-(5-Isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-
etoxi}-bencenosulfonamida

¹¹ Documentos WO 2005061945, WO 2003059895, WO 2002100403, WO 2002092084, WO 2000008002, WO 9203425



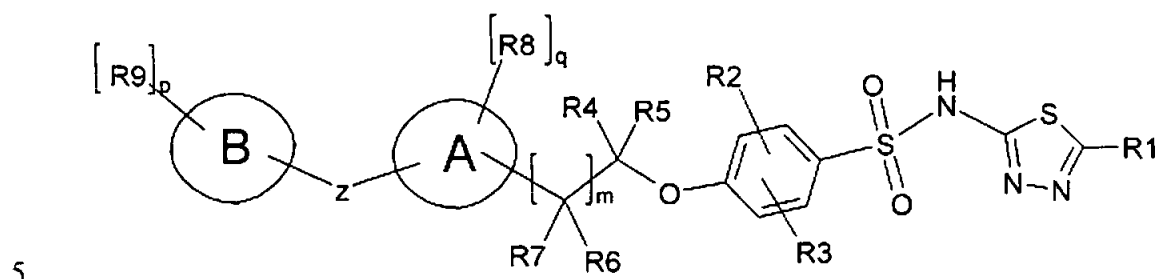
De acuerdo con el método descrito en los ejemplos 13 y 18, se obtuvo N-(5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-4-(2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi)-bencenosulfonamida a partir de fenol, 5-isopropil-[1.3.4]tiadiazol-2-ilamina y 2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etanol¹².

C₂₄H₂₃F₃N₄O₄S₂ (552,60), MS (ESI): 553,1 (M+H⁺).

¹² Documento WO 2005051945, WO 2003059895, WO 2002100403, WO 2002092084, WO 2000008002, WO 9203425

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I:



fórmula I

en la que

10

R1 es alquilo (C1-C6), alquileo (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C6), alquileo (C0-C6)-O-alquilo (C1-C6), alquileo (C0-C6)-O-cicloalquilo (C3-C6), alquileo (C0-C6)-arilo (C6-C14), alquileo (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), donde los grupos alquilo, alquileo, arilo y cicloalquilo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F, Cl, Br, alquilo (C1-C6), O-alquilo (C1-C6), CF₃, OCF₃, CN, CO-alquilo (C1-C6), COO-alquilo (C1-C6), CON(alquileo (C0-C6)-H)(alquileo (C0-C6)-H) o S(O)_malquilo (C1-C6);

15

20

R2, R3 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C6), alquileo (C0-C4)-O-alquileo (C0-C4)-H, SCH₃ o CN, donde los grupos alquilo y alquileo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F;

25

R4, R5, R6, R7 son independientemente H, alquilo (C1-C6), alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquileo (C0-C6)-arilo (C6-C14), alquileo (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), alquileo (C0-C6)-heterocicloalquilo (C3-C15), alquileo (C0-C6)-heterocicloalqueno (C3-C15), donde los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno y heteroarilo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F, Cl, Br, CF₃, alquilo (C1-C4) y alquileo (C0-C4)-O-alquileo (C0-C4)-H;

30

m es 0,1;

A es arilo (C6-C14) o heteroarilo (C5-C15);

5 B es arilo (C6-C14), cicloalquilo (C3-C12) o heteroarilo (C5-C15);

Z es un enlace, O o

el Anillo A y el Anillo B juntos forman un sistema de anillos heterocíclicos (C6-C15)
10 o aromáticos (C8-C14) condensados; y

Z está ausente;

R8, R9 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C6), alquileo (C0-C4)-O-
alquileo (C0-C4)-H, SCF3, SF5, S(O)2CF3, O-arilo (C6-C14), arilo (C6-
15 C14) o NO2, donde los grupos alquilo y alquileo están sin sustituir o mono-,
bi- o trisustituidos con F y donde el grupo arilo está sin sustituir o mono-, di-
o trisustituido con F, Cl, Br, CF3, alquilo (C1-C4) y alquileo (C0-C4)-O-
alquileo (C0-C4)-H;

20 p es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1 ó 2;

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

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

R1 es alquilo (C1-C6), alquileo (C0-C6)-O-alquilo (C1-C6) o alquileo (C0-
30 C6)-arilo (C6-C14), donde los grupos alquilo, alquileo y arilo están sin
sustituir o mono- o disustituidos con F;

R2, R3 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C6) o alquileo (C0-C4)-
O-alquileo (C0-C4)-H, donde los grupos alquilo y alquileo están sin
35 sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F;

uno de los sustituyentes R4, R5, R6, R7 es H, alquilo (C1-C6), alquilenó (C0-C2)-cicloalquilo (C3-C6), alquilenó (C0-C2)-arilo (C6-C10), alquilenó (C0-C2)-heteroarilo (C5-C10), alquilenó (C0-C2)-heterocicloalquilo (C3-C10) o alquilenó (C0-C2)-heterocicloalquilenó (C3-C10), donde los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilenó y heteroarilo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituídos con F, Cl, CF3, alquilo (C1-C4) y alquilenó (C0-C4)-O-alquilenó (C0-C4)-H;

y los otros tres de los sustituyentes

R4, R5, R6, R7 son H;

m es 0 ó 1;

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

B es arilo (C6-C10), cicloalquilo (C6-C8) o heteroarilo (C5-C10);

Z es un enlace u O;

A y B juntos forman un anillo heterocíclico (C8-C10) condensado y

Z está ausente;

R8 es H, alquilo (C1-C6);

R9 es H, alquilo (C1-C6), alquilenó (C0-C4)-O-alquilenó (C0-C4)-H u O-arilo (C6-C10), donde los grupos alquilo y alquilenó están sin sustituir o mono-, bi- o trisustituídos con F;

p es 0, 1 ó 2;

q es 0 ó 1

3. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en los que

R1 es alquilo (C1-C6), fenilo o cicloalquilo (C3-C6).

4. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en los que
R1 es isopropilo.
5. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en los que
R2, R3 son H.
6. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en los que
R4, R5, R6, R7 son H.
7. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en los que
m es 0.
8. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en los que
A es oxazol, tiazol, fenilo o 1,2,4-oxadiazol.
9. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en los que
B es fenilo o ciclohexilo.
10. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, en los que
z es un enlace.
11. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, en los que
A y B juntos forman un anillo benzofurano y
z está ausente.
12. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, en los que

R8 es H o alquilo (C1-C4) y
p es 0 ó 1.

13. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, en
5 los que

R9 es H, CF₃, O-alquilo (C1-C4) o fenoxi y
q es 1.

14. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la
10 fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 12.

15. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la
fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 12, y una o más
sustancias activas que tienen efectos beneficiosos en las alteraciones metabólicas
15 o trastornos asociados frecuentemente con éstas.

16. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la
fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 12, y uno o más
antidiabéticos.

20

17. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la
fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 12, y uno o más
moduladores de lípidos.

25 18. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las
reivindicaciones 1 a 12, para tratar y/o prevenir trastornos del metabolismo de
ácidos grasos y trastornos de la utilización de la glucosa.

19. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las
30 reivindicaciones 1 a 12, para tratar y/o prevenir trastornos donde está implicada la
resistencia a la insulina.

20. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las
reivindicaciones 1 a 12, para tratar y/o prevenir la diabetes mellitus, incluyendo la
35 prevención de secuelas asociadas con ésta.

21. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 12, para tratar y/o prevenir dislipidemias y sus secuelas.
22. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las
5 reivindicaciones 1 a 12, para tratar y/o prevenir estados que pueden estar asociados con el síndrome metabólico.
23. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las
10 reivindicaciones 1 a 12, para tratar y/o prevenir trastornos desmielinizantes y otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso central y periférico.
24. El uso de compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a
12, junto con al menos un compuesto activo adicional, para tratar trastornos del
15 metabolismo de ácidos grasos y trastornos de la utilización de la glucosa.
25. El uso de compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a
12, junto con al menos un compuesto activo adicional, para tratar trastornos en los
que está implicada la resistencia a la insulina.
- 20 26. Un proceso para preparar un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende mezclar el compuesto activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y poner esta mezcla en una forma de administración adecuada.

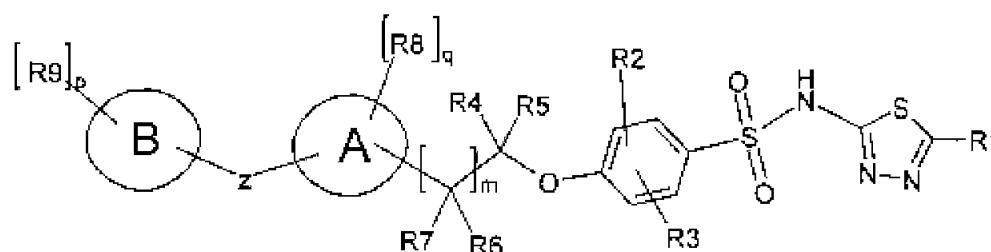
RESUMEN**4-OXI-N-[1.3.4]-TIADIAZOL-2-IL-BENCENOSULFONAMIDAS, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

5

La invención se refiere a 4-oxi-N-[1.3.4]-tiadiazol-2-il-bencenosulfonamidas y a sus sales fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales que muestran actividad agonista de PPARalfa, PPARdelta y PPARgamma.

Se describen compuestos de la fórmula (I),

10



15

en la que los radicales son como se han definido, y sus sales fisiológicamente aceptables, y procesos para sus preparaciones. Los compuestos son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos de metabolismo de ácidos grasos y trastornos de la utilización de la glucosa así como de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina y la desmielinización y otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso central y periférico.

20


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. STEFANIE KEIL, DR. KARL SCHOENAFINGER, DR. HANS MATTER, DR. MATHIAS URMANN, DR. MAIKE GLIEN, DR. WOLFGANG WENDLER, DR. HANS-LUDWIG SCHAEFER, DR. EUGEN FALK**

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

(30) Prioridad

(31) N° Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

05021786.8
06/10/2005
EP

(35) 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 2007/039171 A1**

N° de solicitud **PCT/EP2006/009297**

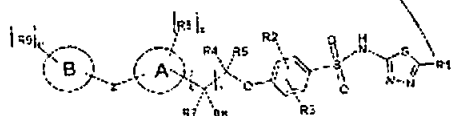
(54) Título:

4-OXI-N-[1.3.4]-TIADIAZOL-2-IL-BENCENOSULFONAMIDAS, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 08-33866 22) Fecha de solicitud: 04-04-2008 (30) Prioridad (31) N° Prioridad (32) Fecha (33) Pais 05021786.8 06/10/2005 EP		(51) int. Cl.: C07D 285/12 ; A61K 31/433 (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS (72) Inventor(es) DR. STEFANIE KEIL DR. KARL SCHOENAFINGER DR. HANS MATTER DR. MATHIAS URMANN DR. MAIKE GLIEN DR. WOLFGANG WENDLER DR. HANS-LUDWIG SCHAEFER DR. EUGEN FALK (74) Apoderado: DR. LUIS PATIÑO LEYVA	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06-05-2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 26/09/2006 N° de solicitud PCT/EP2006/009297		(87) Publicación internacional Fecha: 12/04/2007 N° publicación: WO 2007/039171 A1	
(54) Título: 4-OXI-N-[1.3.4]-TIADIAZOL-2-IL-BENCENOSULFONAMIDAS, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS			

Reivindicación(es):

1. Compuestos de fórmula I:



fórmula I

en la que

R1 es alquilo (C1-C6), alquilenos (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C6), alquilenos (C0-C6)-O-alquilo (C1-C6), alquilenos (C0-C6)-O-cicloalquilo (C3-C6), alquilenos (C0-C6)-arilo (C6-C14), alquilenos (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), donde los grupos alquilo, alquilenos, arilo y cicloalquilo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F, Cl, Br, alquilo (C1-C6), O-alquilo (C1-C6), CF₃, OCF₃, CN, CO-alquilo (C1-C6), COO-alquilo (C1-C6), CON(alquilenos (C0-C6)-H)(alquilenos (C0-C6)-H) o S(O)_malquilo (C1-C6);

R2, R3 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C6), alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-H, SCH₃ o CN, donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F;

R4, R5, R6, R7 son independientemente H, alquilo (C1-C6), alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquilenos (C0-C6)-arilo (C6-C14), alquilenos (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), alquilenos (C0-C6)-heterocicloalquilo (C3-C15), alquilenos (C0-C6)-heterocicloalquilenos (C3-C15), donde los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilenos y heteroarilo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F, Cl, Br, CF₃, alquilo

(C1-C4) y alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-H;

m es 0, 1;

A es arilo (C6-C14) o heteroarilo (C5-C15);

B es arilo (C6-C14), cicloalquilo (C3-C12) o heteroarilo (C5-C15);

Z es un enlace, O o

el Anillo A y el Anillo B juntos forman un sistema de anillos heterocíclicos (C6-C15) o aromáticos (C8-C14) condensados; y

Z está ausente;

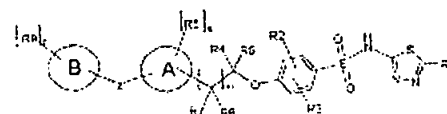
R8, R9 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C6), alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-H, SCF₃, SF₅, S(O)₂CF₃, O-arilo (C6-C14), arilo (C6-C14) o NO₂, donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o mono-, bi- o trisustituidos con F y donde el grupo arilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido con F, Cl, Br, CF₃, alquilo (C1-C4) y alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-H;

p es 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1 ó 2;

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

...



Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung K 801
Vorg.
Eing.: 08. Aug. 2007
☐ WV
☒ ablegen <i>MSC</i>
☐ Vert. wie Vorg./angege

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/009297

143

W1

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Patentabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K801
65926 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 25 July 2007 (25.07.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference DE2005/047	
International application No. PCT/EP2006/009297	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 74, 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	Authorized officer Blanc Veronique e-mail Veronique.Blanc@wipo.int Telephone No. +41 22 338 96 66
---	--

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/306 (October 2005)

I/DBXOQ6DG26



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

No. 08-033866-00000-0000
Fecha: 2008-04-04 11:57:33
Tra. 11 PATENTE(IYI)
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONAL
Folios: 143

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: _____

Fecha: _____