CSA719403

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
PROPIEDAD INDUSTRIAL
Ministerio de Comercio Industria y Turismo

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD DE

INVENTARIO

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. 08-30798

54. TITULO: **DERIVADOS DE FENIL-1,2,4-OXADIAZOLONA, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO COMPUESTOS FARMACÉUTICOS**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: **A61K 31/4245, C07D 413/12**
A61P3/00//A61P25/28

71. SOLICITANTE: **SANOFI-AVENTIS**

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

74. APODERADO: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

22. BOGOTA, D.C., 28 MAR. 2008

SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-030798- -00000-0000
Fecha: 2008-03-28 14:09:18 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 323

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capítulo I [ ] Capítulo II

SOLICITANTE (71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS

Dirección: 174, avenue de France
75013 Paris - FRANCIA

Domicilio: 75013 Paris - FRANCIA

Lugar de Constitución: FRANCIA

Teléfono: Fax:
E-mail:

C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Número Cual

(3) **REPRESENTANTE O APODERADO (74)**

Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

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

Teléfono: 616 1948 Fax: 616 3976

E-mail: GUSTAVO_HOLLMANN@etb.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. [X] 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/EP2006/009303 Fecha 26/09/2006

Publicación Internacional No. WO 2007/039177 A3 Fecha 12/04/2007

(6) **Título (54)**

DERIVADOS DE FENIL-1,2,4-OXADIAZOLONA, PROCESOS PARA SU PREPARACION Y SU USO COMO COMPUESTOS FARMACÉUTICOS

(7) **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/4245, C07D 413/12 // A61P3/00
A61P25/28

(8) **Prioridad** SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	29/09/2005	05021277.8

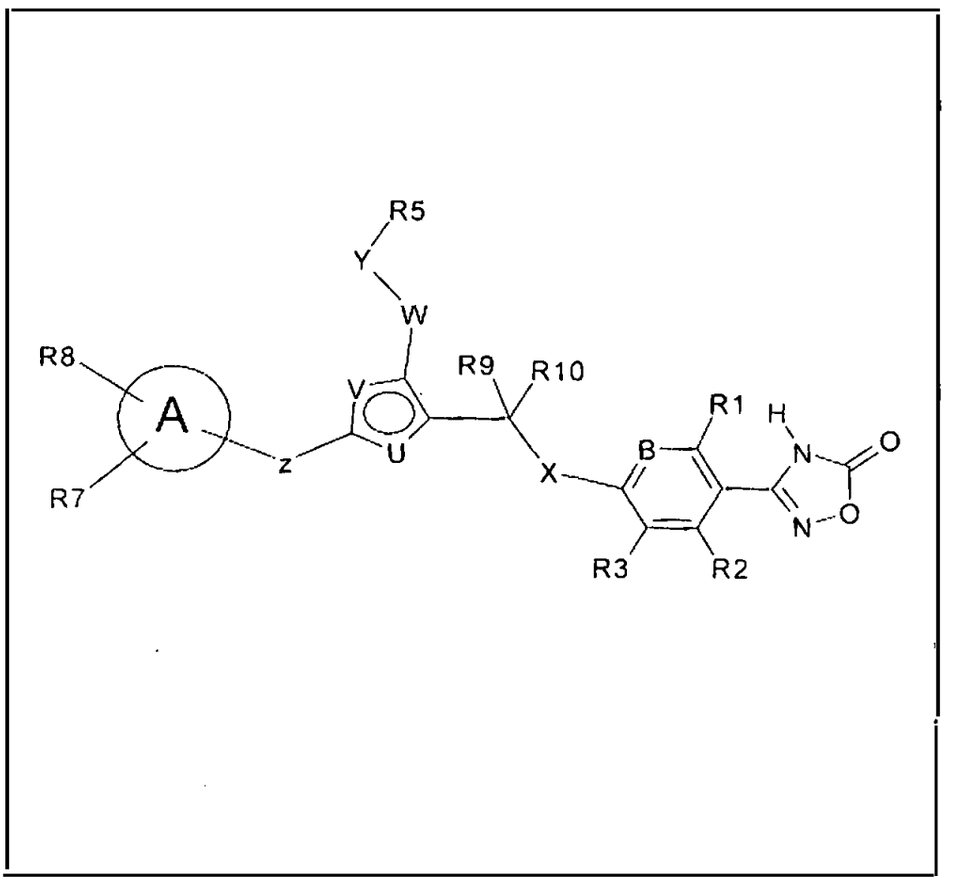
(9) **Comprobante de pago No.** 08-24,583 **Fecha** 26 de marzo de 2008

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

(10) **Anexos**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] 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.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] 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.
- [X] 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.
- [X] 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:

C.C. No. **2'930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.**

28 MAR. 2008

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - LPL/gcb - P20191

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. MATTHIAS URMANN**
   c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
   65926 Frankfurt am Main, ALEMANIA

3. **DR. WOLFGANG WENDLER**
   c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
   65926 Frankfurt am Main, ALEMANIA

4. **DR. MAIKE GLIEN**
   c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
   65926 Frankfurt am Main, ALEMANIA

5. **DR. PATRICK BERNADELLI**
   c/o Sanofi-Aventis, Dépariement Brevets
   174 Avenue de France
   75013 Paris, FRANCIA

6. **DR. KAREN CHANDROSS**
   c/o Sanofi-Aventis U.S. Inc.
   55 Corporate Drive
   Bridgewater, New Jersey 08807
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

7. **LAN LEE**
   c/o Sanofi-Aventis U.S. Inc.
   55 Corporate Drive
   Bridgewater, New Jersey 08807
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

920917

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 24,582
FECHA : MARZO 26 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-030798- -00000-0000
Fecha: 2008-03-28 14:09:18 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 323

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GHOLLMANN	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062764307	4630722	26/03/2008	3,021,000.00

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

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

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Un cuarto xa poder. P-800866 5
DG. Pol 250

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 14day of December of 2006.

MERLIER Josiane, Director Patent Administration

G. HOLLMANN RESTREPO ABOGADOS LTDA

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en , nombro(amos) a LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO , con domicilio en Bogotá D.C, República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

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

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

Firmado en Paris el de de

Je soussigné Me Hervé POMMERY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Madame
Josiane MERLIER
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document

H. POMMERY, Notaire Associé à PARIS

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
10 MAR 2008
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par Maître POMBERY

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 ...ire sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document ...

Esta copia coincide con el original que tuvo a la vista.

Bogotá, D.C.

10 MAR 2008

CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading Voir ci-dessus (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of Patent administration 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.

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 _____.

Hervé POMMERY
NOTAIRE

BAILLY POMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS D'UNE SCP
30, rue La Boétie - Paris - 8e

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*
Le présent acte public
2. a été signé par Maître 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 :

COUR D'APPEL DE PARIS

"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 approuvé par la République française apposante son contenu."

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
10 MAR 2008
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Francés
Français - Espagnol

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

Contenido del documento:

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

Firma ilegible, Josiane Merlier.

El suscrito, Hervé Pommery, notario en París, autentico la firma de Josiane Merlier. Esta autenticación no implica aceptación del contenido del documento. Firma ilegible y sello de la notaría. París, 19 de febrero de 2007.

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

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

CERTIFICADO:

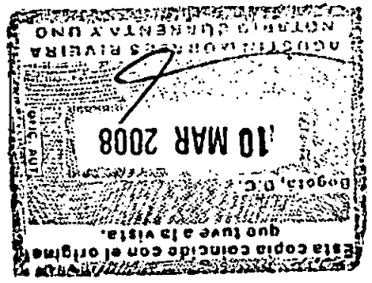
5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números **174190** y **173350**. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

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

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

Edgar Hermes Paixão Pardo
Francés - Español
L.T. 966 Minjusticia

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
10 MAR 2008
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO



MINISTERIO DE
RELACIONES EXT...

622036

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 JUN 28 A 11:35

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

P20191 8

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
12 April 2007 (12.04.2007)

(10) International Publication Number
WO 2007/039177 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 31/4245 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/009303

(22) International Filing Date:
26 September 2006 (26.09.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05021277.8 29 September 2005 (29.09.2005) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **KEIL, Stefanie** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **URMANN, Matthias** [DE/DE]; Sanofi Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **BERNARDELLI, Patrick** [FR/FR]; Aventis Pharma, 13, quai Jules Guesde, 94403 Vitry-sur-Seine Cedex (FR). **GLIEN, Maike** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **WENDLER, Wolfgang** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **CHANDROSS, Karen** [US/US]; 13 Staudt Court, Somerset, NJ 08873 (US). **LEE, Lan** [US/US]; Box 230, Pluckemin Park, NJ 07978 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

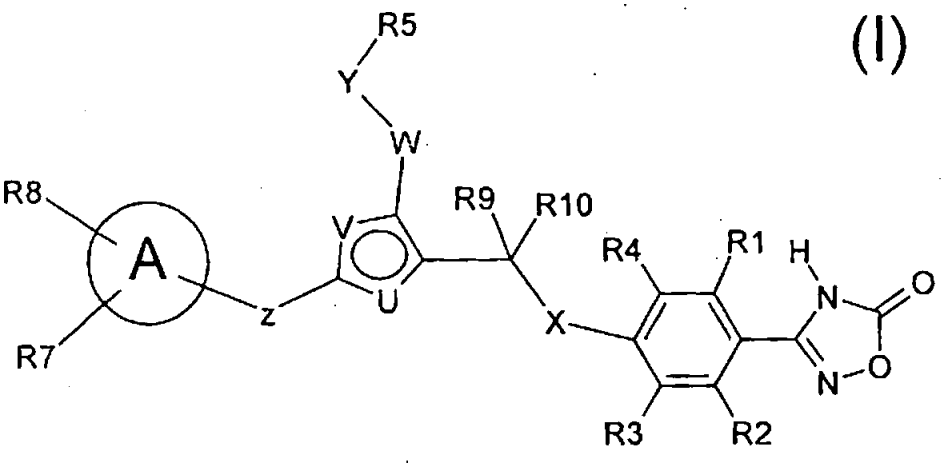
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, 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*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
7 September 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHENYL- AND PYRIDINYL- 1, 2 , 4 - OXADIAZOLONE DERIVATIVES, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to phenyl-1,2,4-oxadiazolone derivatives in all its stereoisomeric forms and mixtures in any ratio, and its physiologically acceptable salts and tautomeric forms showing PPARdelta agonist activity. What is described are compounds of the formula (I), wherein the radicals are as defined, and their physiologically acceptable salts and processes 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 neurodegenerative disorders of the central and peripheral nervous system.

WO 2007/039177 A3

Description

Phenyl-1,2,4-oxadiazolone derivatives , processes for their preparation and their use as pharmaceuticals

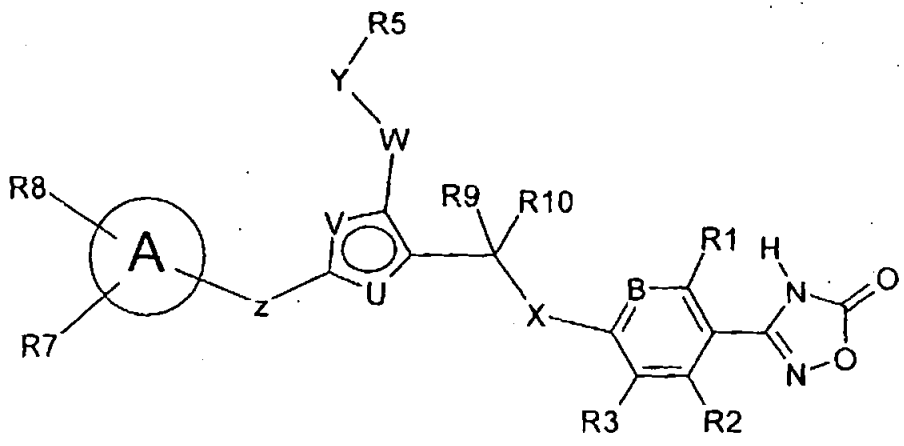
The invention relates to oxadiazolones and to their physiologically acceptable salts and physiologically functional derivatives showing PPARdelta agonist activity.

PPARdelta agonists have been described in the prior art (e.g. WO 01/00603, WO 02/092590, WO2004/080943, WO2005/054213 and WO2005/097786). Compounds comprising an oxadiazolone feature as inhibitors of factor Xa were disclosed in DE 101 12 768 A1, oral hypoglycemic agents in WO 96/13264. From WO 97/40017 compounds having a phenyl group linked to heterocycles are known as modulators of molecules with phosphotyrosine recognition units. Benzene derivatives as inhibitors of squalene synthase and protein farnesyltransferase are described in WO96/34851.

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

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

B is C(R4) or N;

R1 is H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, SCH3, CN, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 5-fold substitued by F;

R2,R3,R4 are independently
H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, SCH3, CN, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 5-fold substitued by F;

R2 and R3 together with the C-atoms to which they are bonded form a (C6-C10) aryl- or a (C5-C10) heteroaryl ring;

X is O, S, S(O), S(O)2, O-CH2, S-CH2, CH2-O, CH2-S;

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

W is a bond, (C1-C8) alkylene, (C2-C8) alkenylene, which are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by OH and F;

Y is a bond, O, S, S(O), S(O)2, N(R6);

R5 is H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-(C3-C13) cycloalkyl, (C0-C4) alkylene-(C6-C14) aryl, (C2-C8) alkenyl, (C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycloalkyl, (C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycloalkenyl, (C0-C4) alkylene-(C5-C15) heteroaryl, wherein alkyl and alkylene can be mono-, di- or trisubstituted by (C1-C4) alkyl and O-(C0-C4) alkylene-H, wherein alkyl and alkylene can be 1- to 5-fold substituted by F, and wherein cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl and heteroaryl are mono-, di- or trisubstituted by F, Cl, Br, CF3, (C1-C4) alkyl and O-(C0-C4) alkylene-H;

R6 is H, (C1-C8) alkyl or (C2-C8) alkenyl, which are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and O-(C0-C4)-alkylene-H;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a (C3-C9)-heterocycloalkyl, a (C3-C9)-heterocycloalkenyl or a (C5-C9)-heteroaryl which can contain additionally 1 to 3 heteroatoms N, O, S and which is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, (C1-C4) alkyl, O-(C1-C4) alkyl, OH, CH2-OH, SO2-(C1-C4) alkyl, CO-(C1-C4) alkyl, CO-NH2, NH-CO-(C1-C4) alkyl, (C6-C14) aryl and (C5-C15) heteroaryl;

Z is a bond, (C1-C8) alkylene, (C2-C8) alkenylene, (C2-C8) alkylidene, (C1-C6) alkylene-O-(C1-C6) alkyl;

A is (C3-C13) cycloalkyl or (C4-C15) heterocycloalkyl, (C4-C15) heterocycloalkenyl or (C5-C15) heteroaryl ring;

R7, R8 are independently H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, SCF3, SF5, S(O)2CF3, O-(C6-C12) aryl, (C6-C12) aryl, NO2,

wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by halogen, (C1-C4) alkyl or O-(C1-C4) alkyl;

R9 and R10 are independently H, (C1-C6) alkyl, (C2-C6) alkenyl, (C0-C6) alkylene-(C6-C14) aryl, (C0-C6) alkylene-(C5-C15) heteroaryl, (C0-C6) alkylene-(C3-C8) cycloalkyl, (C0-C6) alkylene-(C3-C8) cycloalkenyl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and aryl and heteroaryl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by halogen, (C1-C4) alkyl or O-(C1-C4) alkyl;

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

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

B is CH;

R1 is H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, SCH3, CN, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F;

R2,R3,R4 are independently
H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, SCH3, CN, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F;

X is O, S, S(O), S(O)2, O-CH2, S-CH2, CH2-O, CH2-S;

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

W is a bond, (C1-C8) alkylene, (C2-C8) alkenylene, which are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by OH and F;

Y is a bond, O, S, S(O), S(O)2, N(R6);

R5 is H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-(C3-C13) cycloalkyl, (C0-C4) alkylene-(C6-C14) aryl, (C2-C8) alkenyl, (C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycloalkyl, (C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycloalkenyl, (C0-C4) alkylene-(C5-C15) heteroaryl, wherein alkyl and alkylene can be mono-, di- or trisubstituted by F, (C1-C4) alkyl and O-(C0-C4) alkylene-H and wherein cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl and heteroaryl are mono-, di- or trisubstituted by F, Cl, Br, CF3, (C1-C4) alkyl and O-(C0-C4) alkylene-H;

R6 is H, (C1-C8) alkyl or (C2-C8) alkenyl, which are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and O-(C0-C4)-alkylene-H;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a (C3-C9)-heterocycloalkyl, a (C3-C9)-heterocycloalkenyl or a (C5-C9)-heteroaryl which can contain additionally 1 to 3 heteroatoms N, O, S and which is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, (C1-C4) alkyl, O-(C1-C4) alkyl, CH2-OH, SO2-(C1-C4) alkyl, CO-(C1-C4) alkyl, CO-NH2, NH-CO-(C1-C4) alkyl, (C6-C14) aryl and (C5-C15) heteroaryl;

Z is a bond, (C1-C8) alkylene, (C2-C8) alkenylene, (C2-C8) alkylidene, (C1-C6) alkylene-O-(C1-C6) alkyl ;

A is (C3-C13) cycloalkyl or (C4-C15) heterocycloalkyl, (C4-C15) heterocycloalkenyl or (C5-C15) heteroaryl ring;

R7, R8 are independently H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, SCF3, SF5, S(O)2CF3, O-(C6-C12) aryl, (C6-C12) aryl, NO2, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted

by F and aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by halogen, (C1-C4) alkyl or O-(C1-C4) alkyl;

R9 and R10 are independently H, (C1-C6) alkyl, (C2-C6) alkenyl, (C0-C6) alkylene-(C6-C14) aryl, (C0-C6) alkylene-(C5-C15) heteroaryl, (C0-C6) alkylene-(C3-C8) cycloalkyl, (C0-C6) alkylene-(C3-C8) cycloalkenyl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F;

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

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

B is C(R4) or N;

R1 is H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F;

R2 is H;

R3 is H or halogen;

R4 is H;

R2 and R3 together with the C-atoms to which they are bonded form a (C6) aryl- or a (C5-C6) heteroaryl ring;

X is O, O-CH2;

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

W is a bond, (C1-C5) alkylene;

Y is a bond, O, N(R6);

R5 is H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-(C6-C14) aryl;

R6 is H, (C1-C8) alkyl;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a (C3-C9)-heterocycloalkyl, which is unsubstituted or monosubstituted by CF3;

Z is a bond, (C1-C4) alkylene, (C2-C4) alkenylene;

A is (C3-C8) cycloalkyl, (C5-C6) heterocycloalkyl or a (C5-C12) heteroaryl ring;

R7 is H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, S(O)2CF3, (C6-C12) aryl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by halogen;

R8 is H;

R9 is H, (C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene-(C6-C14) aryl(C0-C6) alkylene-(C5-C15) heteroaryl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by halogen;

R10 is H.

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

B is CH or N

R1 is H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F;

R2, R4 are H;

R3 is H or F;

R2 and R3 together with the C-atoms to which they are bonded form a (C6)-aryl or a (C5-C6) heteroaryl;

X is O, OCH2;

V is N and
U is O, S;

W is a bond, (C1-C4) alkylene;

Y is a bond, O, N(R6);

R5 is H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, wherein alkyl and alkylene can be mono-, di- or trisubstituted by F, (C1-C4) alkyl and O-(C0-C4) alkylene-H;

R6 is H, (C1-C4) alkyl;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a (C3-C6)-heterocycloalkyl, which can contain additionally 1 heteroatom N or O and which is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, CH3, OCH3 and phenyl;

Z is a bond, (C1-C4) alkylene, (C2-C4) alkenylene;

A is (C5-C8) cycloalkyl or (C5-C10) heterocycloalkyl, (C5-C10) heterocycloalkenyl or (C5-C10) heteroaryl ring;

R7,R8 are independently H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylen-O-(C0-C4) alkylene-H, (C6-C12) aryl, S(O)2CF3, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and aryl is substituted by halogen;

R9 H, (C1-C4) alkyl, (C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, (C0-C4) alkylene-(C5-C6) heteroaryl, wherein alkyl, alkylene, aryl and heteroaryl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F;

R10 H.

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

B is C(R4);

R1 is H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F, preferably H, F, Cl, (C1-C4) alkyl, O-(C1-C4) alkyl;

R2, R4 are H;

R3 is H, F;

X is O, S;

V is N and

U is O, S;

W is a bond, (C1-C4) alkylene;

Y is a bond, O, N(R6);

R5 is H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl, (C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, (C0-C4) alkylene-(C4-C6) heterocycloalkyl, (C0-C4) alkylene-(C4-C6) heterocycloalkenyl, (C0-C4) alkylene-(C5-C6) heteroaryl, wherein alkyl and alkylene can be mono-, di- or trisubstituted by F, (C1-C4) alkyl and O-(C0-C4) alkylene-H and wherein cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl and heteroaryl are mono-, di- or trisubstituted by F, CF3, (C1-C4) alkyl and O-(C0-C4) alkylene-H;

R6 is H, (C1-C4) alkyl;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a (C3-C6)-heterocycloalkyl, a (C3-C6)-heterocycloalkenyl or a (C5-C6)-heteroaryl which can contain additionally 1 heteroatom N or O and which is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, CH3, OCH3, phenyl and (C5-C6) heteroaryl;

Z is a bond, (C1-C4) alkylene, (C2-C4) alkylidene, (C1-C4) alkylene-O-(C1-C4) alkyl ;

A is (C5-C8) cycloalkyl or (C5-C10) heterocycloalkyl, (C5-C10) heterocycloalkenyl or (C5-C10) heteroaryl ring;

R7,R8 are independently H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylen-O-(C0-C4) alkylene-H, (C6-C12) aryl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and aryl is substituted by halogen;

R9 and R10 are independently H, (C1-C4) alkyl, (C0-C4) alkylene-phenyl, (C0-C4) alkylene-(C5-C6) heteroaryl.

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

B is CH;

R1 is halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, SCH3, CN, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F;

R1 is F, Cl, (C1-C4) alkyl, O-(C1-C4) alkyl;

R2,R3,R4 are H;

X is O, S;

V is N and

U is O, S;

W is a bond, (C1-C4) alkylene;

Y is a bond, O, N(R6);

R5 is H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl, (C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, (C0-C4) alkylene-(C4-C6) heterocycloalkyl, (C0-C4) alkylene-(C4-C6) heterocycloalkenyl, (C0-C4) alkylene-(C5-C6) heteroaryl, wherein alkyl and alkylene can be mono-, di- or trisubstituted by F, (C1-C4) alkyl and O-(C0-C4) alkylene-H and wherein cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl and heteroaryl are mono-, di- or trisubstituted by F, CF3, (C1-C4) alkyl and O-(C0-C4) alkylene-H;

R6 is H, (C1-C4) alkyl;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a (C3-C6)-heterocycloalkyl, a (C3-C6)-heterocycloalkenyl or a (C5-C6)-heteroaryl which can contain additionally 1 heteroatom N or O and which is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, CH3, OCH3, phenyl and (C5-C6) heteroaryl;

Z is a bond, (C1-C4) alkylene, (C2-C4) alkylidene, (C1-C4) alkylene-O-(C1-C4) alkyl ;

A is (C5-C8) cycloalkyl or (C5-C10) heterocycloalkyl, (C5-C10) heterocycloalkenyl or (C5-C10) heteroaryl ring;

R7,R8 are independently H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylen-O-(C0-C4) alkylene-H, (C6-C12) aryl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and aryl is substituted by halogen;

R9 and R10 are independently H, (C1-C4) alkyl, (C0-C4) alkylene-phenyl, (C0-C4) alkylene-(C5-C6) heteroaryl.

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

R1 is H, F, Cl, CH3, OCH3, OCHF2, OCH2CF3 or cyclopropyl.

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

R1 is H, F or OCH3.

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

R1 is F or OCH3.

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

R1 is OCH3, OCHF2 or OCH2CF3.

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

R1 is H, F, Cl, CH3 or cyclopropyl.

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

R1 is Cl or CH3.

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

R1 is Cl.

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

R1 is F.

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

R1 is cyclopropyl.

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

R1 is O-CHF2.

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

R1 is O-CH2-CF3.

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

R1 is H.

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

R1 is O-CH3, O-CH2CF3 or –O-CHF2 and

R3 is F.

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

R2 and R3 are H.

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

R2 and R3 together with the C-atoms to which they are bonded form a (C6) aryl- or a (C5) heteroaryl ring;

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

R2 and R3 together with the C-atoms to which they are bonded and the ring carrying them form a naphthalene or a quinoline-ring.

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

B is C(R4) and

R4 is H;

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

X is O or -O-CH2-.

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

X is O.

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

X is –O-CH2-.

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

V is N and U is O; or

V is N and U is S.

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

V is N and

U is S.

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

W is –CH2-.

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

Y is a bond.

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

Y is N(R6).

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

wherein

R5 is H, CH3.

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

R6 is H, CH2CH3.

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

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded form a (C3-C7)-heterocycloalkyl, which can contain additionally 1 to2 heteroatoms N, O, S as for example pyrrolidine, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine-1-oxide, thiomorpholine-1-dioxide, piperidine, piperazine , azetidine, 2,3-dihydro-1H-isoindole, piperazin-2-one, preferably piperidine, which are unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, CH3, or OCH3;.

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

A is 5- to 6-membered cycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl, heteroaryl ring, as for example cyclohexyl, piperidine, pyridine, benzothiophene, pyrazole, quinoline.

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

R7 is in para- or 1-4-position to Z, if A is a 6-membered ring.

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

R7 is H, F, CH3, CH2CH3, CF3, OCH3, phenyl; and R8 is H.

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

R9 is ethyl, CF2CH2CH3, CF3, CH2-phenyl, CH2-(4-F-phenyl), CH2-pyridyl and

R10 is H.

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

R9 is CH2- (4-F-phenyl).

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

R9 is CH2-(2-pyridyl).

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

R9 is CF2-CH2-CH3.

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

R9 is CF3.

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

A is cyclohexyl,

R7 is 4-CF3,

R8 is H.

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

A is cyclohexyl,
R7 is 4-CF3,
R8 is H and
R1 is O-CH3, O-CH2CF3 or –O-CHF2.

Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I wherein
A is 3-pyridyl,
R7 is 6-CF3,
R8 is H .

Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I wherein
W is –CH2-,
Y is a bond and
R5 is H.

Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I wherein
W is –CH2-,
Y is N(R6) and
R5 and R6 together with the nitrogen to which they are bonded form piperidinyl which is substituted by CF3.

Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I wherein
B is C(R4);
R1 is Cl;
R2,R3,R4 are H;
X is O;
V is N;

U is S;
W is –CH2-;
Y is a bond or O;
R5 is H, CH3;
Z is a bond;
A is piperidine-4-yl, pyridine-2-yl or pyridine-3-yl;
R7 is CF3 or phenyl;
R8 is H; and
R9, R10 are H.

Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I wherein
B is C(R4);
R1 is H, F, Cl;
R2,R3,R4 are H;
X is O or O-CH2;
V is N;
U is S;
W is –CH2-;
Y is a bond;
R5 is H;
Z is a bond;
A is pyridinyl or cyclohexyl;
R7 is CF3;
R8 is H;
R9 is CH2-CH3, CF3, CF2-CH2-CH3, CH2-4F-phenyl, CH2-pyridyl and
R10 is H.

Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I wherein
B is C(R4);
R1 is O-CH3, O-CH2CF3 or –O-CHF2;

R2, R4 are H;

R3 is H or F;

X is O;

V is N;

U is O or S;

W is a bond or –CH2-;

Y is a bond or N(R6);

R5 is CH3;

R6 is CH3;

R5 and R6 together with the nitrogen to which they are bonded form a piperidine ring which is substituted by CF3;

Z is a bond;

A is cyclohexyl;

R7 is 4-CF3;

R8 is H;

R9 is H or ethyl;

R10 is H.

A further embodiment according to the invention are the following compounds:

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

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

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

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

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

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

3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(1-trifluoromethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(2-Chloro-4-{4-methyl-2-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-5-ylmethoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

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

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

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

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

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

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

3-{2-Chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

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

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

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

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

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

3-[2-Chloro-4-(2-cyclohexyl-4-morpholin-4-ylmethyl-oxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

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

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

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

3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

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

3-{4-[4-(3-Benzyloxy-propyl)-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(2-Chloro-4-{1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(2-Chloro-4-{2-(4-fluoro-phenyl)-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

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

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

3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(4-{1-[4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-propoxymethyl}-2-trifluoromethyl-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-quinolin-5-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(2-Chloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-pyridin-3-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(2-Cyclopropyl-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(2-Cyclopropyl-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans,1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(2-Chloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butoxymethyl}-naphthalen-1-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(8-{2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butoxymethyl}-quinolin-5-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-[4-(2-Benzo[b]thiophen-2-yl-4-methyl-thiazol-5-ylmethoxy)-2-chloro-phenyl]-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

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

3-[2-Chloro-4-(4-methyl-2-quinolin-8-yl-thiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(2-Methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

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

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

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

3-(5-Fluoro-2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

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

3-(2-Difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

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

3-(2-Difluoromethoxy-5-fluoro-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

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

3-(2-Methoxy-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

3-{5-Fluoro-2-methoxy-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

3-(5-Fluoro-2-methoxy-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

3-{2-Difluoromethoxy-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

3-(2-Difluoromethoxy-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

3-{2-Difluoromethoxy-5-fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

3-(2-Difluoromethoxy-5-fluoro-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

3-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

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

3-(2-Fluoro-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

3-{2-Fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

3-(2-Fluoro-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

3-[4-[4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

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

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

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

As used herein, the term alkinyl 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 alkinyl has 2 to 8 carbon atoms. Examples of „-(C2-C8)-alkinyl" are alkinyl residues containing 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms

are, for example ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl (= propargyl) or 2-butynyl. 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 residue.

If not otherwise defined, alkyl, alkylene, alkenyl, alkenylene, alkinyl and alkinylene 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)-(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, (C2-C6)-alkenyl, (C2-C6)-alkinyl, 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 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.

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; N((C0-C4)-alkylene-H)-(C0-C4)-alkylene-H, N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-H)-(C1-C6)cycloalkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C6-C12)-aryl, N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C3-C15)heterocycle, N((C0-C4) alkylene-H)-CO-(C0-C4)alkylene-(C6-C12)-aryl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-(C0-C4)alkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-(C0-C4)alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, N((C0-C4)alkylene-H)-CO-(C0-C4)alkylene-(C3-C15)heterocycle, N((C0-C4) alkylene-H)-CO-O-(C0-

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

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

The terms heterocycle is understood to mean saturated (heterocycloalkyl), partly unsaturated (heterocycloalkenyl) or unsaturated (heteroaryl) hydrocarbon rings containing from 3 to 15 carbon atoms in a mono- or bicyclic , fused, bridged or spirocyclicring in which 1 to 5 carbon atoms of the 3 to 15 ring carbon atoms are replaced by heteroatoms such as nitrogen, oxygen or sulfur in which further the heteroatoms can be oxidized, for example N=O, S=O, SO2. Examples of heterocycles are acridinyl, azaindole (1H-pyrrolopyridinyl), azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxazolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 3,3-dioxo[1,3,4]oxathiazinyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl

(benzimidazolyl), isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,4-oxazepinyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, oxetanyl, oxocanyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiomorpholinyl, thiophenolyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl.

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

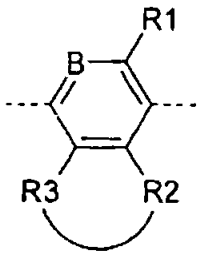
CO-N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4) alkylene-H, O-CO-N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4) alkylene- (C3-C13)cycloalkyl, O-CO-N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4) alkylene- (C3-C15) heterocycle,S-(C1-C4)alkyl, S-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, S-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, S-(C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycle,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

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

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, 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-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-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.

The term "R2 and R3 together with the C-atoms to which they are bonded form a (C6-C10) aryl- or a (C5-C10) heteroaryl ring"



refer to structures of bicyclic aromatic or heteroaryl rings which comprise 10 to 14 (aryl) or 9 to 14 (heteroaryl) ring atoms in total.

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.

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 ethylenediamine.

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

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

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

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

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

Use

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

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

In humans, PPARgamma exists in three variants, PPARgamma$_1$, gamma$_2$, and gamma$_3$, which are the result of alternative use of promoters and differential mRNA splicing. Different PPARs have different tissue distribution and modulate different physiological functions. The PPARs play a key role in various aspects of the regulation of a large number of genes, the products of which genes are directly or indirectly crucially involved in lipid and carbohydrate metabolism. Thus, for example, the PPARalpha receptor plays an important part in the regulation of fatty acid catabolism or lipoprotein metabolism in the liver, while PPARgamma is crucially involved for example in regulating adipose cell differentiation. In addition, however, PPARs are also involved in the regulation of many other physiological processes, including those which are not directly connected with carbohydrate or lipid metabolism. The activity of different PPARs can be modulated by various fatty acids, fatty acid derivatives and synthetic compounds to varying extents. For relevant reviews about functions, physiological effects and pathophysiology, see: Berger, J. et al., Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., J. Med. Chem., 2000, 43 (4), 527-550; Kliewer, S.

et al., Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63; Moller, D.E. and Berger, J.P., Int J Obes Relat Metab Disord., 2003, 27 Suppl 3, 17-21; Ram, V.J., Drugs Today, 2003, 39(8),609-32).

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

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

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

PPARdelta appears to be significantly expressed in the CNS; however much of its function there still remains undiscovered. Of singular interest however, is the discovery that PPARdelta was expressed in rodent oligodendrocytes, the major lipid producing cells of the CNS (J. Granneman, et al., J. Neurosci. Res., 1998, 51, 563-573). Moreover, it was also found that a PPARdelta selective agonist was found to significantly increase oligodendroglial myelin gene expression and myelin sheath diameter in mouse cultures (I. Saluja et al., Glia, 2001, 33, 194-204). Thus, PPARdelta activators may be of use for the treatment of demyelinating and dysmyelinating diseases. The use of peroxisome proliferator activated receptor delta agonists for the treatment of MS and other demyelinating diseases can be shown as described in WO2005/097098.

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

Central demyelination (demyelination of the CNS) occurs in several conditions, often of uncertain etiology, that have come to be known as the primary demyelinating diseases. Of these, multiple sclerosis (MS) is the most prevalent. Other primary demyelinating diseases include adrenoleukodystrophy (ALD), adrenomyeloneuropathy, AIDS-vacuolar myelopathy, HTLV-associated myelopathy, Leber's hereditary optic atrophy, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), subacute sclerosing panencephalitis, Guillian-Barre syndrome and tropical spastic paraparesis. In addition, there are acute conditions in which demyelination can occur in the CNS, e.g., acute

disseminated encephalomyelitis (ADEM) and acute viral encephalitis. Furthermore, acute transverse myelitis, a syndrome in which an acute spinal cord transection of unknown cause affects both gray and white matter in one or more adjacent thoracic segments, can also result in demyelination. Also, disorders in which myelin forming glial cells are damaged including spinal cord injuries, neuropathies and nerve injury.

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

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

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

2. Diabetes mellitus, especially type 2 diabetes, including the prevention of the sequelae associated therewith.
   Particular aspects in this connection are
   - hyperglycemia,
   - improvement in insulin resistance,
   - improvement in glucose tolerance,
   - protection of the pancreatic ß cells
   - prevention of macro- and microvascular disorders

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

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

4. Various other conditions which may be associated with the metabolic syndrome, such as:
   - obesity (excess weight), including central obesity
   - thromboses, hypercoagulable and prothrombotic states (arterial and venous)
   - high blood pressure
   - heart failure such as, for example (but not restricted thereto), following myocardial infarction, hypertensive heart disease or cardiomyopathy

5. Disorders or conditions in which inflammatory reactions are involved:
   - atherosclerosis such as, for example (but not restricted thereto), coronary sclerosis including angina pectoris or myocardial infarction, stroke
   - vascular restenosis or reocclusion
   - chronic inflammatory bowel diseases such as, for example, Crohn's disease and ulcerative colitis
   - asthma
   - lupus erythematosus (LE) or inflammatory rheumatic disorders such as, for example, rheumatoid arthritis
   - other inflammatory states

6. Disorders of cell cycle or cell differentiation processes:
   - adipose cell tumors
   - lipomatous carcinomas such as, for example, liposarcomas
   - solid tumors and neoplasms such as, for example (but not restricted thereto), carcinomas of the gastrointestinal tract, of the liver, of the biliary tract and of the

pancreas, endocrine tumors, carcinomas of the lungs, of the kidneys and the urinary tract, of the genital tract, prostate carcinomas etc

- acute and chronic myeloproliferative disorders and lymphomas
- angiogenesis

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

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

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

- erythemato-squamous dermatoses such as, for example, psoriasis
- acne vulgaris
- other skin disorders and dermatological conditions which are modulated by PPAR
- eczemas and neurodermitis
- dermatitis such as, for example, seborrheic dermatitis or photodermatitis

- keratitis and keratoses such as, for example, seborrheic keratoses, senile keratoses, actinic keratosis, photo-induced keratoses or keratosis follicularis
- keloids and keloid prophylaxis
- warts, including condylomata or condylomata acuminata
- human papilloma viral (HPV) infections such as, for example, venereal papillomata, viral warts such as, for example, molluscum contagiosum, leukoplakia
- papular dermatoses such as, for example, Lichen planus
- skin cancer such as, for example, basal-cell carcinomas, melanomas or cutaneous T-cell lymphomas
- localized benign epidermal tumors such as, for example, keratoderma, epidermal naevi
- chilblains
- wound healing

9. Other disorders

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

Formulations

The amount of a compound of formula I necessary to achieve the desired biological effect depends on a number of factors, for example the specific compound chosen, the intended use, the mode of administration and the clinical condition of the patient. The daily dose is generally in the range from 0.001 mg to 100 mg (typically from 0.01 mg to 50 mg) per day and per kilogram of bodyweight, for example 0.1-10 mg/kg/day. An intravenous dose may be, for example, in the range from 0.001 mg to 1.0 mg/kg, which can suitably be administered as infusion of 10 ng to 100 ng per kilogram and per minute. Suitable infusion solutions for these purposes may contain, for example, from 0.1 ng to 10 mg, typically from 1 ng to 10 mg, per milliliter. Single doses may contain, for example, from 1 mg to 10 g of the active ingredient. Thus, ampules for injections may contain, for example, from 1 mg to 100 mg, and single-dose formulations which can be administered orally, such as, for example, capsules or tablets, may contain, for example, from 0.05 to 1000 mg, typically from 0.5 to 600 mg. For the therapy of the abovementioned conditions, the compounds of formula I may be used as the compound itself, but they are preferably in the form of a pharmaceutical composition with an acceptable carrier. The carrier must, of course, be acceptable in the sense that it is compatible with the other ingredients of the composition and is not harmful for the patient's health. The carrier may be a solid or a liquid or both and is preferably formulated with the compound as a single dose, for example as a tablet, which may contain from 0.05% to 95% by weight of the active ingredient. Other pharmaceutically active substances may likewise be present, including other compounds of formula I. The pharmaceutical compositions of the invention can be produced by one of the known pharmaceutical methods, which essentially consist of mixing the ingredients with pharmacologically acceptable carriers and/or excipients.

Pharmaceutical compositions of the invention are those suitable for oral, rectal, topical, peroral (for example sublingual) and parenteral (for example subcutaneous, intramuscular, intradermal or intravenous) administration, although the most suitable mode of administration depends in each individual case on the nature and severity of the condition to be treated and on the nature of the compound of formula I used in

each case. Coated formulations and coated slow-release formulations also belong within the framework of the invention. Preference is given to acid- and gastric juice-resistant formulations. Suitable coatings resistant to gastric juice comprise cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate and anionic polymers of methacrylic acid and methyl methacrylate.

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

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

Pharmaceutical compositions suitable for parenteral administration comprise preferably sterile aqueous preparations of a compound of formula I, which are preferably isotonic with the blood of the intended recipient. These preparations are

preferably administered intravenously, although administration may also take place by subcutaneous, intramuscular or intradermal injection. These preparations can preferably be produced by mixing the compound with water and making the resulting solution sterile and isotonic with blood. Injectable compositions of the invention generally contain from 0.1 to 5% by weight of the active compound.

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

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

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

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

Combinations with other medicaments

The compounds of the invention can be administered alone or in combination with one or more further pharmacologically active substances. 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

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

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.

Particularly suitable further active ingredients for the combination preparations are:

All antidiabetics mentioned in the Rote Liste 2006, Chapter 12; all slimming agents/appetite supressants mentioned in the Rote Liste 2006, Chapter 1; all lipid-lowering agents mentioned in the Rote Liste 2006, Chapter 58. They can be combined with the compound of the formula I according to the invention in particular for a synergistic enhancement of activity. The active compound combination can be administered either by separate administration of the active compounds to the patient or in the form of combination preparations in which a plurality of active compounds are present in a pharmaceutical preparation. Most of the active compounds listed below are disclosed in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Antidiabetics include insulin and insulin derivatives, such as, for example, Lantus® (see www.lantus.com) or HMR 1964 or those descibed 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.

The active compounds preferably include
sulfonylureas,
biguanidines,
meglitinides,
oxadiazolidinediones,
thiazolidinediones,
glucosidase inhibitors,
inhibitors of glycogen phosphorylase,
glucagon antagonists,
glucokinase activators,
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 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,
modulators of glucose uptake, glucose transport and glucose backresorption,
inhibitors of 11ß-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,
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.

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

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

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

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

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, 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 described in WO2005097762, WO2005097786, WO2005097763, and WO2006029699.

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

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

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

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

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

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 colesevelam.

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.

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.

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, ß-carotene or selenium.

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

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

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

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

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).

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).

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.

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

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

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

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

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

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

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

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

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with activators of glucokinase, such as, for example, RO-4389620, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 or those described, for example, by Prosidion in WO2004072031, WO2004072066, WO 05103021 or WO

06016178, by Roche in WO 00058293, WO 00183465, WO 00183478, WO 00185706, WO 00185707, WO 01044216, GB 02385328, WO 02008209, WO 02014312, WO 0246173, WO 0248106, DE 10259786, WO 03095438, US 04067939 or WO 04052869, by Novo Nordisk in EP 1532980, WO 03055482, WO 04002481, WO 05049019, WO 05066145 or WO 05123132, by Merck/Banyu in WO 03080585, WO03097824, WO 04081001, WO 05063738 or WO 05090332, by Eli Lilly in WO 04063194, or by Astra Zeneca in WO 01020327, WO 03000262, WO 03000267, WO 03015774, WO 04045614, WO 04046139, WO 05044801, WO 05054200, WO 05054233, WO 05056530, WO 05080359, WO 05080360 or WO 05121110.

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

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

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

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 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,

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 (11ß-HSD1), such as, for example, BVT-2733 or those described, for example, in WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877 or WO2005097759.

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

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of the sodium/glucose cotransporter 1 or 2 (SGLT1, 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.

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.

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

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

In a further embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with CART modulators (see "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);
NPY antagonists such as, for example, {4-[(4-aminoquinazolin-2-ylamino)methyl]-cyclohexylmethyl}naphthalene-1-sulfonamide hydrochloride (CGP 71683A);
peptide YY 3-36 (PYY3-36) or analogous compounds, such as, for example, CJC-1682 (PYY3-36 conjugated with human serum albumin via Cys34), CJC-1643 (derivative of PYY3-36 which conjugates in vivo to serum albumin) or those described in WO2005080424;
cannabinoid receptor 1 antagonists, such as, for example, rimonabant, SR147778 or those described, for example, in EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949, 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;
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, WOUS20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636,

US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077 or WO2006024390;

orexin receptor antagonists (for example 1-(2-methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-ylurea hydrochloride (SB-334867-A) or those described, for 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 oxaiic 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-triazafluoren-4-yl]dipropylamine (WO 00/66585));

CRF BP antagonists (for example urocortin);

urocortin agonists;

β3 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, 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, WO2005070925, WO2006018280, WO2006018279, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002002744, WO2003004027 or FR2868780);

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

serotonin reuptake inhibitors (for example dexfenfluramine);

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

5-HT receptor agonists, for example 1-(3-ethylbenzofuran-7-yl)piperazine oxalic acid salt (WO 01/09111);

5-HT2C receptor agonists (such as, for example, APD-356, BVT-933 or those described in WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304 or WO2005082859);

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

bombesin receptor agonists (BRS-3 agonists);

galanin receptor antagonists;

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

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

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

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

uncoupling protein 2 or 3 modulators;

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

DA agonists (bromocriptine or Doprexin);

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

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

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

oxyntomodulin;

oleoyl-estrone

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

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

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

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

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

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

In one embodiment of the invention, the further active ingredient is mazindol or 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 hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax is a carob-containing product from Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main). Combination with Caromax® is possible in one preparation or by separate administration of compounds of the formula I and Caromax®. Caromax® can in this connection also be administered in the form of food products such as, for example, in bakery products or muesli bars.

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.

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.

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 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.

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

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

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

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

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

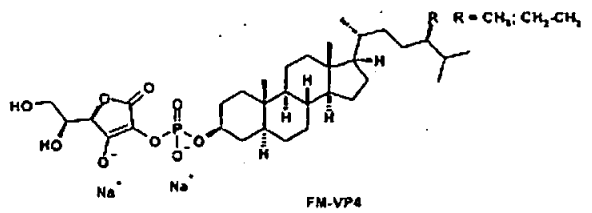
In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with NRIs (norepinephrine reuptake inhibitors) as described, for example, in WO2002053140.

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.

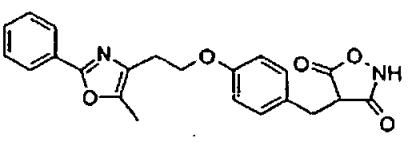
In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with antithrombotic active ingredients, such as, for example, clopidrogel.

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

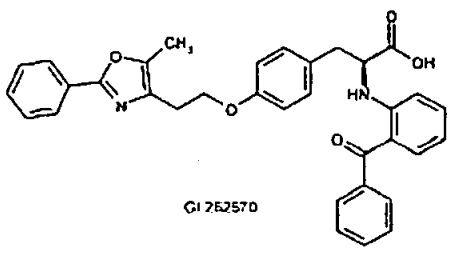
The formulae for some of the development codes mentioned above are given below.



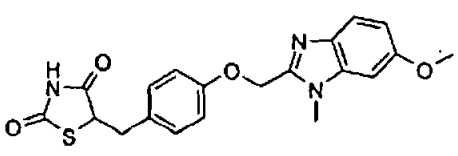
FM-VP4



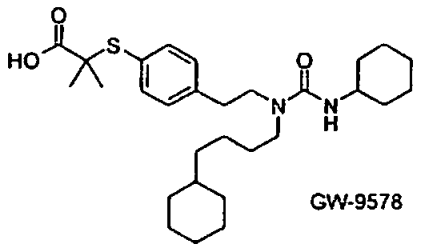
JTT-501



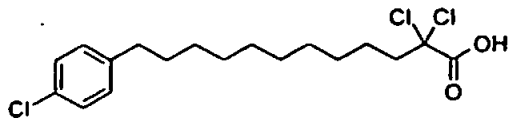
GI 262570



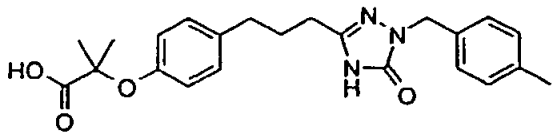
CS-011
Rivoglitazone



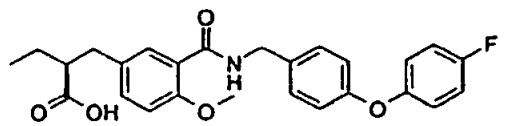
GW-9578



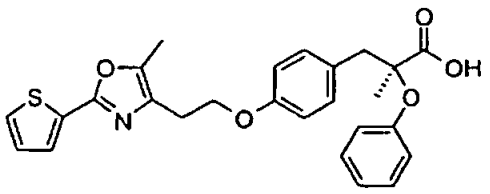
K-111



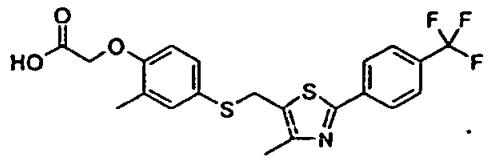
LY-674



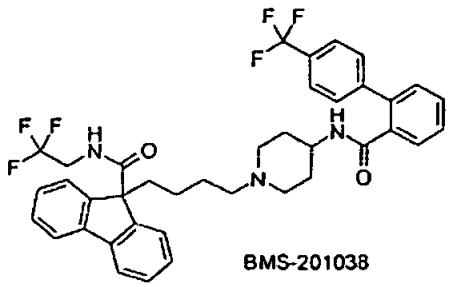
KRP-101



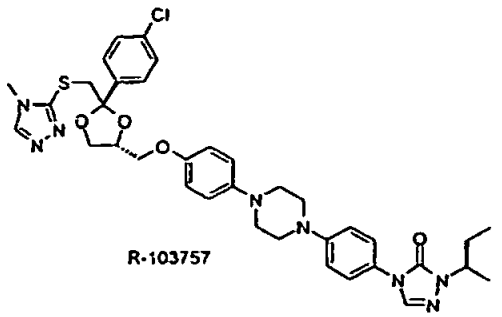
LY-510929



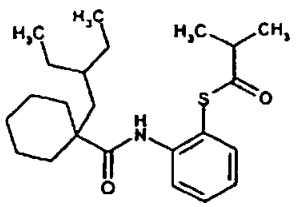
GW-501516



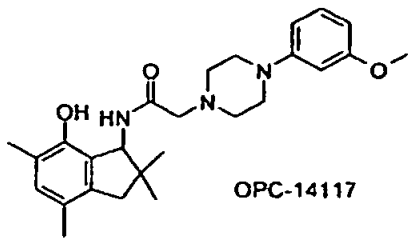
BMS-201038



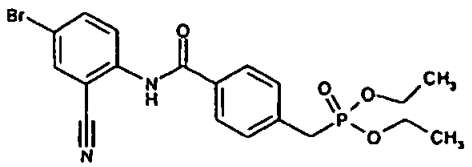
R-103757



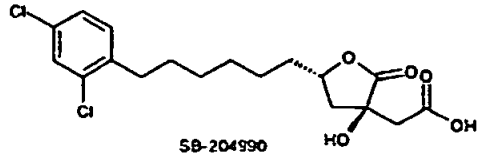
JTT-705



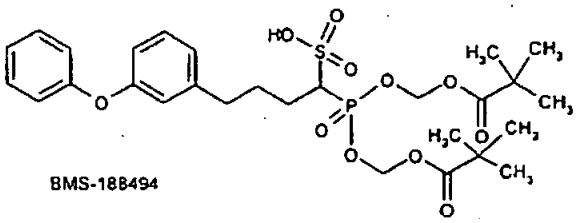
OPC-14117



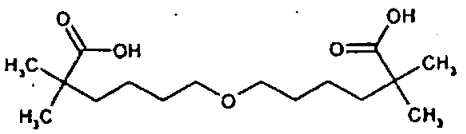
NO-1886



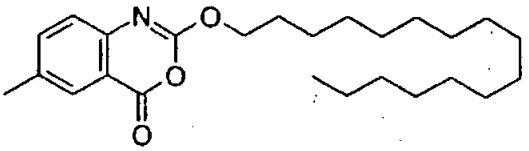
SB-204990



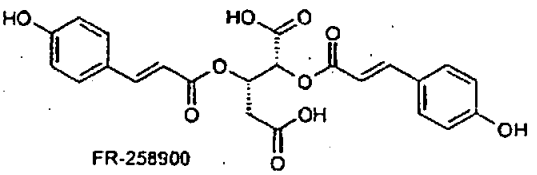
BMS-188494



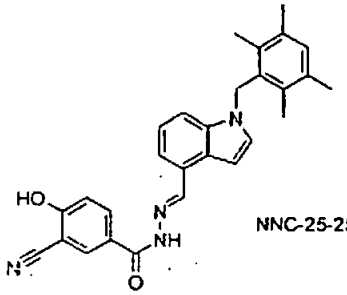
CI-1027



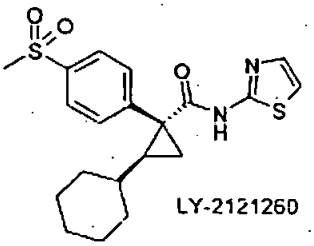
ATL-962



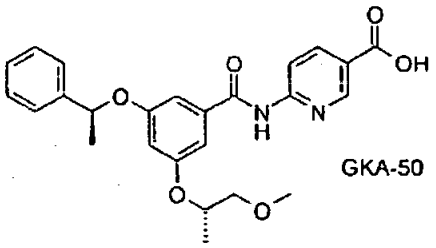
FR-258900



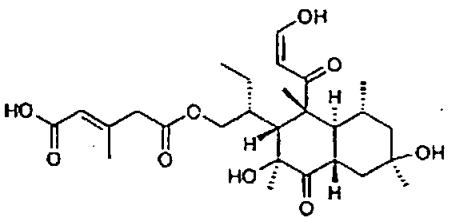
NNC-25-2504



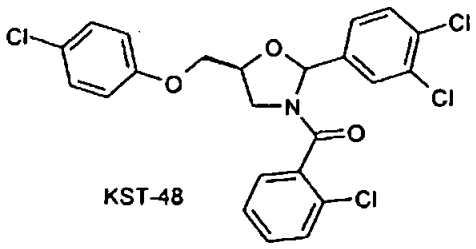
LY-2121260



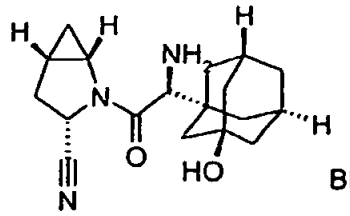
GKA-50



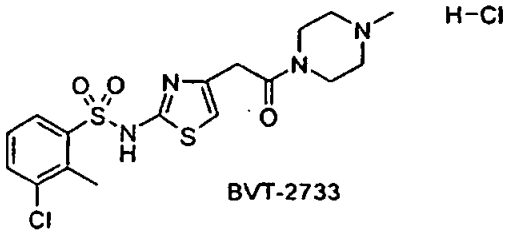
FR-225654



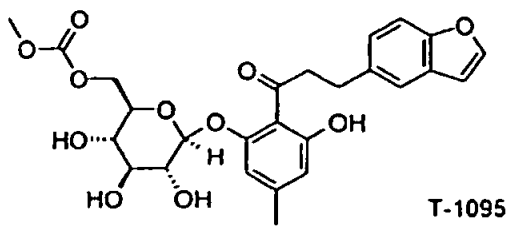
KST-48



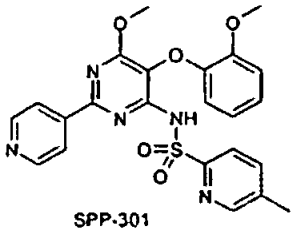
BMS-477118



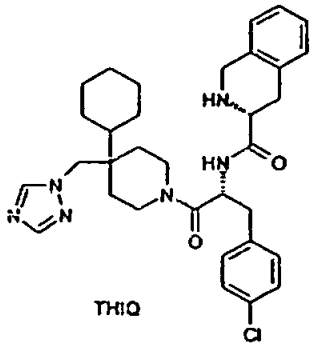
BVT-2733



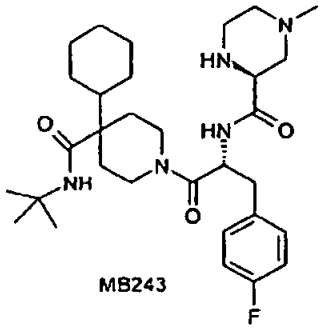
T-1095



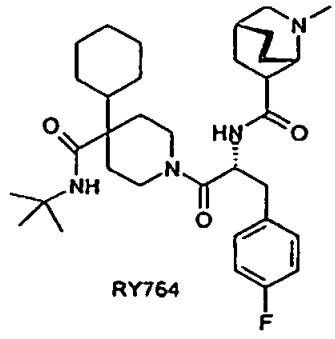
SPP-301



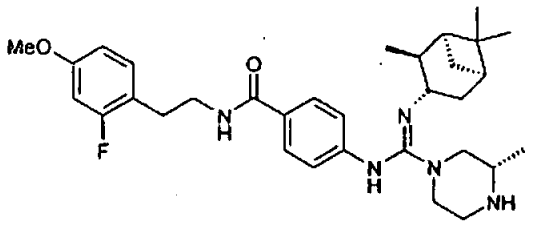
THIQ



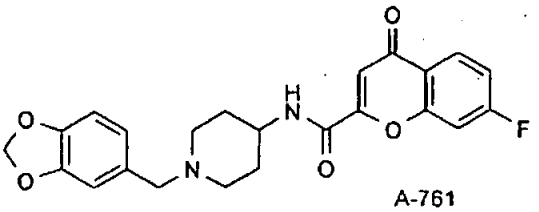
MB243



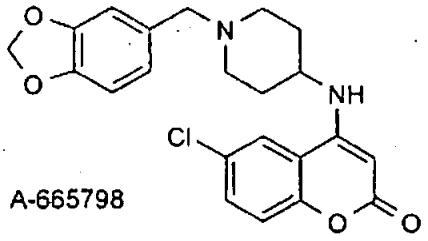
RY764



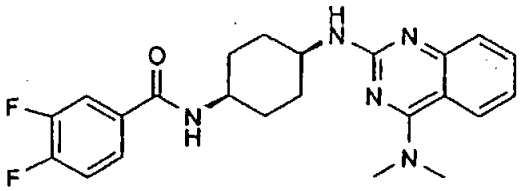
CHIR-785



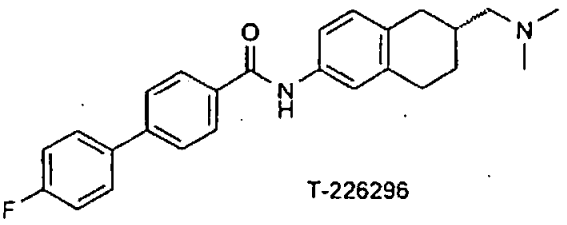
A-761



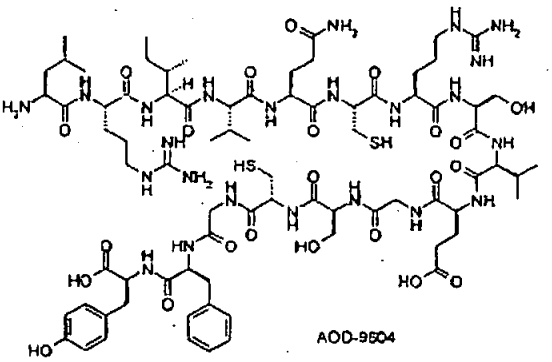
A-665798



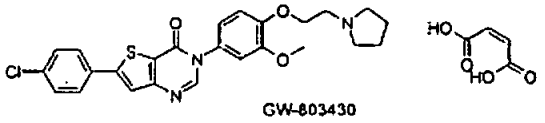
ATC-0175



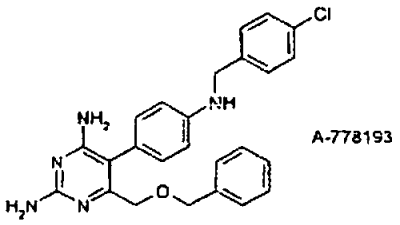
T-226296



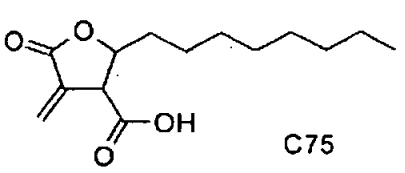
AOD-9504



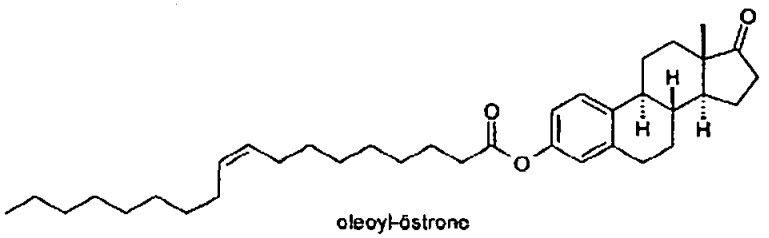
GW-803430



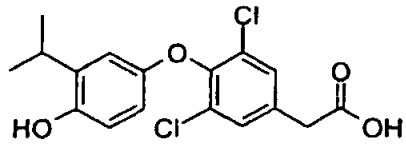
A-778193



C75



oleoyl-estrone



KB-2115

The activity of the compounds was tested as follows:

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

Principle

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

Construction of the PPARalpha reporter cell line

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

purpose, five binding sites of the yeast transcription factor GAL4 (Accession # AF264724) were cloned in 5´-upstream of a 68 bp-long minimal MMTV promoter (Accession # V01175). The minimal MMTV promoter section contains a CCAAT box and a TATA element in order to enable efficient transcription by RNA polymerase II. The cloning and sequencing of the GAL4-MMTV construct took place in analogy to the description of Sambrook J. et. al. (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Then the complete Photinus pyralis gene (Accession # M15077) was cloned in 3´-downstream of the GAL4-MMTV element. After sequencing, the luciferase reporter element consisting of five GAL4 binding sites, MMTV promoter and luciferase gene was recloned into a plasmid which confers zeocin resistance in order to obtain the plasmid pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo. This vector was transfected into HEK cells in accordance with the statements in Ausubel, F.M. et al. (Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995). Then zeocin-containing medium (0.5 mg/ml) was used to select a suitable stable cell clone which showed very low basal expression of the luceriferase 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% CO_2. 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% CO_2 for 24 h.

Day 2

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

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

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

Each plate was charged with a standard PPARalpha agonist, which was likewise diluted in 11 different concentrations, in order to demonstrate the functioning of the assay in each individual plate. The assay plates are incubated in an incubator at 37°C and 5% CO_2 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 lyzed by pipetting 50 µl of Bright Glo reagent (from Promega) into each well of a 96 well microtiter plate. After incubation at room temperature in the dark for 10 minutes, the microtiter plates are measured in the luminometer (Trilux from Wallac). The measuring time for each well of a microtiter plate is 1 sec.

Evaluation

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

The PPARalpha EC50 values for the compounds of Examples 1 to 69 in this assay are in the range from 10 nM to >33 µM. Compounds of the invention of the formula I activate the PPARalpha receptor.

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

Principle

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

Construction of the PPARdelta reporter cell line

The production of the stable PPARdelta reporter cell line is based on a stable HEK-cell clone which was stably transfected with a luciferase reporter element. This step was already described above in the section "construction of the PPARalpha reporter cell line". In a second step, the PPARdelta fusion protein (GR-GAL4-humanPPARdelta-LBD was stably introduced into this cell clone. For this purpose, the cDNA coding for the N-terminal 76 amino acids of the glucocorticoid receptor (Accession # P04150) was linked to the cDNA section coding for amino acids 1-147 of the yeast transcription factor GAL4 (Accession # P04386). The cDNA of the ligand-binding domain of the human PPARdelta receptor (amino acids S139-Y441; Accession # L07592) was cloned in at the 3'-end of this GR-GAL4 construct. The fusion construct prepared in this way (GR-GAL4-humanPPARdelta-LBD) was recloned into the plasmid pcDNA3 (Invitrogen) in order to enable constitutive expression by the cytomegalovirus promoter. This plasmid was linearized with a restriction endonuclease and stably transfected into the previously described cell clone containing the luciferase reporter element. The resulting PPARdelta reporter cell line which contains a luciferase reporter element and constitutively expresses the PPARdelta fusion protein (GR-GAL4-human PPARdelta-LBD) was isolated by selection with zeocin (0.5 mg/ml) and G418 (0.5 mg/ml).

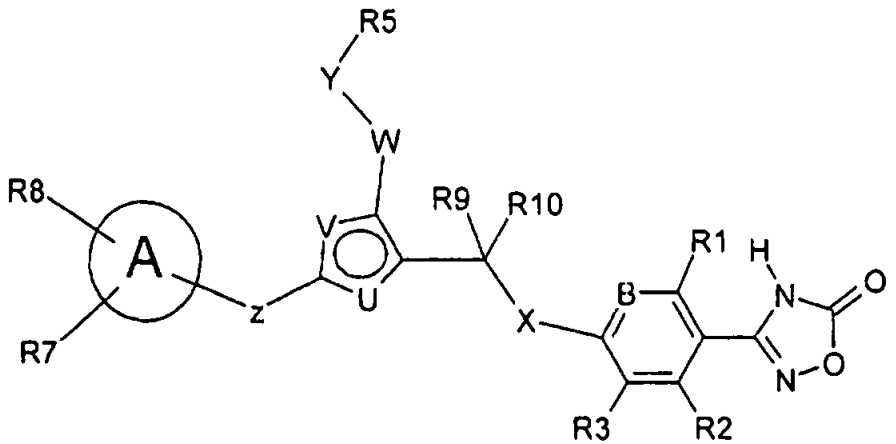
Assay procedure and evaluation

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

PPARdelta EC50 values in the range from 0.3 nM to >10 µM were measured for the PPAR agonists of Examples 1 to 69 described in this application. Compounds of the invention of the formula I activate the PPARdelta receptor.

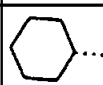
The examples given in Table I serve to illustrate the invention, but without limiting it.

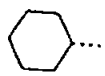
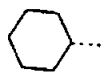
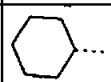
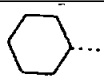
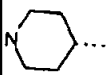
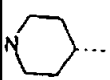
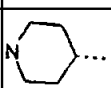
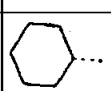
Table I

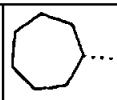
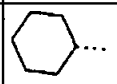
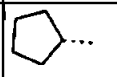
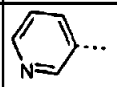
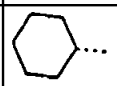
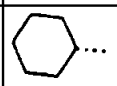
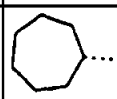
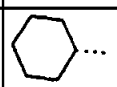
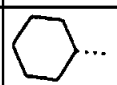


where R8 and R10 = H.

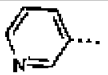
A dotted line means the point of attachment.

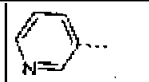
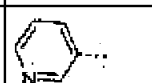
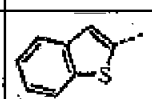
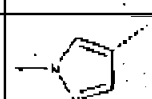
Example	Z	A	B	X	W	U	V	R1	R2	R3	Y	R5	R6	R7	R9
1	bond		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	bond	H	-	1-CH3	H
2	bond		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	bond	H	-	H	H

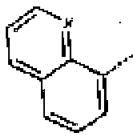
3a	bond	 trans	CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	bond	H	-	4-CF3	H
3b	bond	 cis	CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	bond	H	-	4-CF3	H
4	bond		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	bond	H	-	4-OMe	H
5	bond		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	bond	H	-	H	H
6	bond		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	bond	H	-	N-SO2CF3	H
7	bond		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	bond	H	-	N-CH2CF3	H
8	bond		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	bond	H	-	N-Ph	H
9	bond		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	4-F	H
10	CH2CH2-		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H

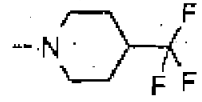
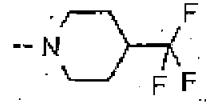
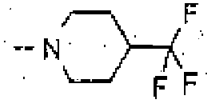
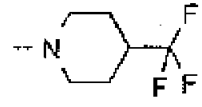
11	bond		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
12	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	4-(4-Chlorphenyl)	H
13	bond		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
14	bond		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	6-CF3	H
15	bond		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH2CH3	-	H	H
16	bond		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
17	bond		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
18a	bond	 trans	CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	4-CF3	H
18b	bond	 cis	CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	4-CF3	H

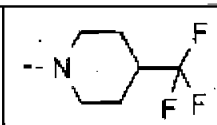
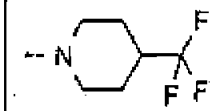
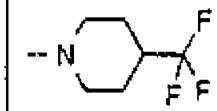
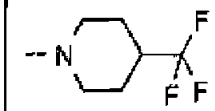
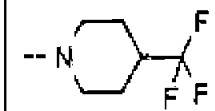
19	bond		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	N	H	H		H
20	bond		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	N	-CH2CH3	-CH2CH3	H	H
21	bond		CH	O	bond	O	N	Cl	H	H	bond	H	-	H	H
22	-CHCH-		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
23	bond		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	bond	H	-	6-CF3	H
24	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	bond	H	-	4-CF3	-CH2Ph
25	bond		CH	O	-(CH2)3-	S	N	Cl	H	H	O	-CH2Ph	-	6-CF3	H
26	bond		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	bond	H	-	6-CF3	-CH2CH3
27	bond		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	bond	H	-	6-CF3	

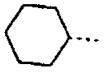
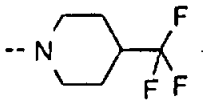
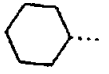
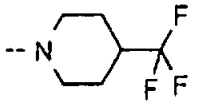
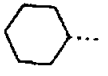
28	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	bond	H	-	4-CF3	-CF3
29	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	bond	H	-	4-CF3	
30	bond	 trans	CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	F	H	H	bond	H	-	4-CF3	-CF3
31	bond		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	F	H	H	bond	H	-	6-CF3	-CF3
32	bond		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H	H	H	bond	H	-	6-CF3	-CF3
33	bond		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	-CF3	H	H	bond	H	-	6-CF3	-CH2CH3
34	bond	 trans	CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H	H	bond	H	-	4-CF3	-CF3
35	bond		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H	H	bond	H	-	6-CF3	-CF3
36	bond		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H			H	bond	-	6-CF3	-CF3

37	bond		N	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H	H	bond	H	-	6-CF3	-CF3
38	bond		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N		H	H	bond	H	-	6-CF3	-CF3
39	bond	 trans	CH	-OCH2-	-CH2-	S	N		H	H	bond	H	-	4-CF3	-CF3
40	bond		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H	H	H	bond	H	-	6-CF3	-CF2-CH3
41	bond		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H	H	bond	H	-	6-CF3	-CF2-CH3
42	bond		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H			H	bond	-	6-CF3	-CF2-CH3
43	bond		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H			H	bond	-	6-CF3	-CF2-CH3
44	bond		CH	O	-CH2-	S	N	H	Cl	H	bond	H	-	H	H
45	bond		CH	O	-CH2-	S	N	H	Cl	H	bond	H	-	H	H

46	bond		CH	O	-CH2-	S	N	H	Cl	H	bond	H	-	H	H
47	bond	 trans	CH	O	-CH2-	O	N	-OCH3	H	H	bond	H	-	4-CF3	-CH2CH3
48	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	H	bond	H	-	4-CF3	H
49	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	H	bond	H	-	4-CF3	-CH2CH3
50	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F	bond	H	-	4-CF3	H
51	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F	bond	H	-	4-CF3	-CH2CH3
52	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H	bond	H	-	4-CF3	H

53	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H	bond	H	-	4-CF3	-CH2CH3
54	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F	bond	H	-	4-CF3	H
55	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F	bond	H	-	4-CF3	-CH2CH3
56	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	H				4-CF3	H
57	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	H				4-CF3	-CH2CH3
58	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F				4-CF3	H
59	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F				4-CF3	-CH2CH3

60	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H				4-CF3	H
61	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H				4-CF3	-CH2CH3
62	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F				4-CF3	H
63	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F				4-CF3	-CH2CH3
64	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH2CF3	H	F				4-CF3	-CH2CH3
65	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H	bond	H	-	4-CF3	H
66	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H	bond	H	-	4-CF3	-CH2CH3

67	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H			4-CF3	H
68	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H			4-CF3	-CH2CH3
69	bond	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH2CF3	H	H	bond	H	-	4-CF3	H

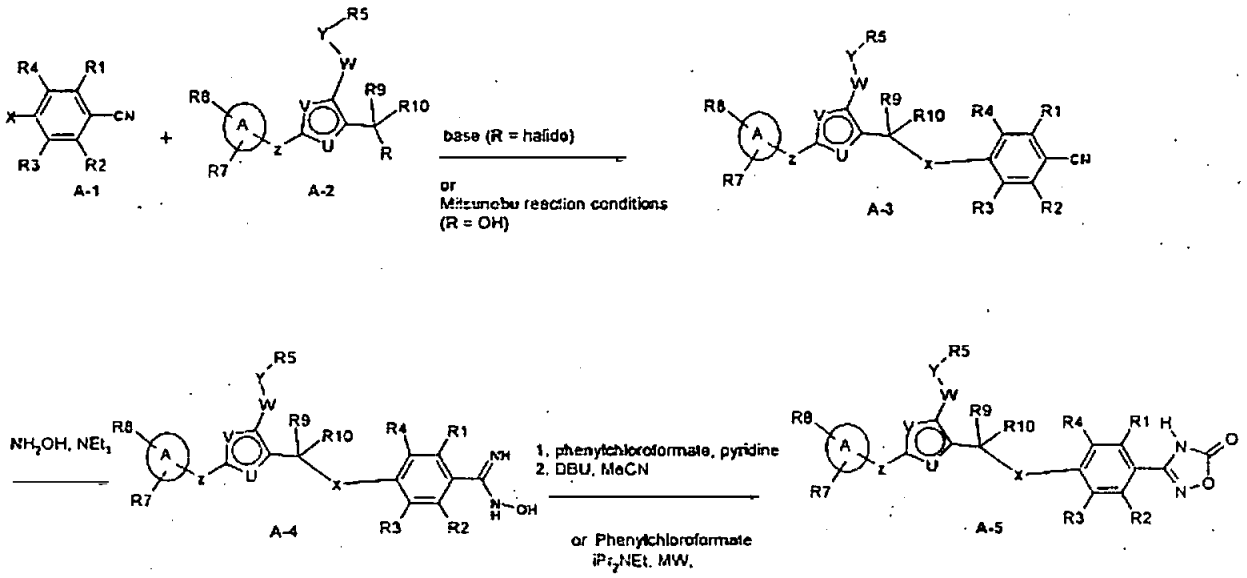
The potency of some of the described examples are indicated in the following table :

Example	PPARalpha EC50 (μM)	PPARdelta EC50 (μM)
5	1.26	0.23
10	0.53	0.07
11	1.25	0.13
12	0.80	0.01
18a	2.5	0.04
25	0.075	0.0003
31	>33	0.014
37	>33	0.059
39	5.44	0.086
46	4.33	7.39
51	0.335	0.007
61	>33	0.007
62	>33	0.052
66	0.304	0.011
68	>33	0.130

Processes

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

Process A



A compound of the general formula A-1 where X is –OH or –SH and R1, R2, R3 and R4 are as defined is either reacted with an halide of general formula A-2 where R = halide and U, V, W,Y, Z, A ,R5, R6, R7, R8, R9 and R10 are as defined in the presence of a base as cesium carbonate or sodium hydride in a solvent as dimethylformamide or with an alcohol of general formula A-2 where R = OH and U, V, W,Y, Z, A ,R5, R6, R7, R8, R9 and R are as defined under Mitsunobu reaction conditions (triphenylphoshine, diethylazodicarboxylate for instance) in solvent as dichloromethane or tetrahydrofuran to give a compound of the general formula A-3. If X = S in the compound of the general formula A-3 , the sulfur atom can be oxidized (X = SO or X = SO2) by methods known in the art, e.g with a oxidizing agent as meta-chloroperbenzoic acid in an apolar solvent as dichloromethane. The compound of the general formula A-3 is reacted with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a base as triethylamine in a solvent as tetrahydrofuran and methanol to obtain a compound of the general formula A-4.This reaction can be facilitated by heating the reaction mixture under microwave irradiation. This compound of general formula A-4 is converted to the product of general formula A-5 by reaction with phenylchloroformate in the presence of a base as pyridine or diisopropylethylamine followed by heating the reaction mixture with microwave irradiation to allow cyclization or alternatively isolating

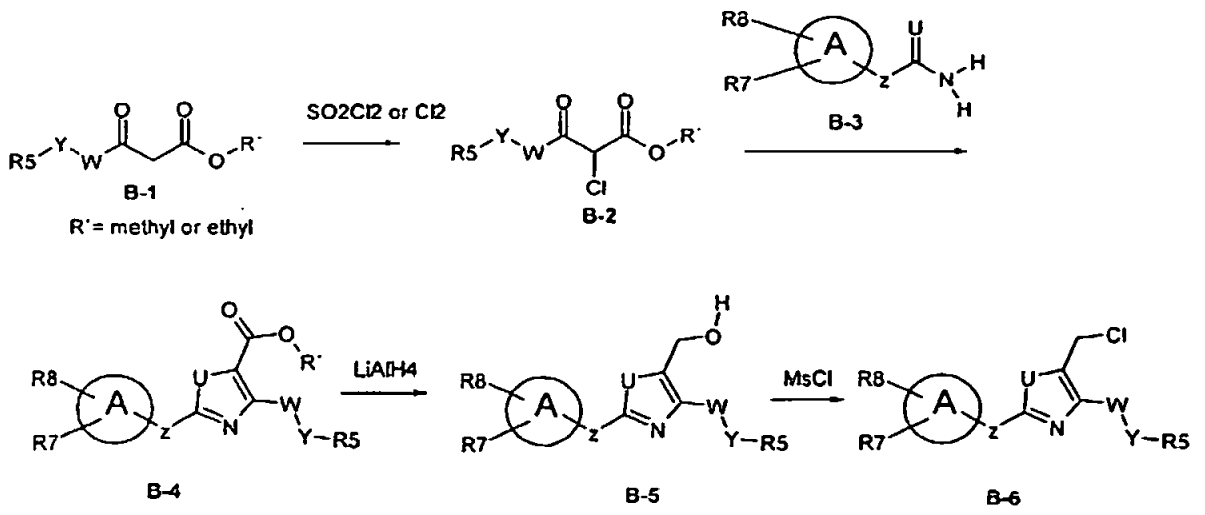
the resulting intermediate and treating it with a base as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene in a solvent as acetonitrile.

Examples 1 – 24, 65-68 were obtained according to process A.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process B:

This process is used for synthesizing the building blocks B-5, which corresponds to general formula A-2 of process A, where R = OH, R9 and R10 = H , V is N and A, W, Y, Z, R5, R6, R7 and R8 are as defined above and to general formula D-2 of process D, where R9 and R10 = H , V is N and A, W, Y, Z, R5, R6, R7 and R8 are as defined above and to general formula E-2 of process E, where R9 and R10 = H , V is N and A, W, Y, Z, R5, R6, R7 and R8 are as defined above and B-6, which corresponds to general formula A-2 of process A, where R = Cl and R9 and R10 = H , V is N and A, W, Y, Z, R5, R6, R7 and R8 are as defined above.

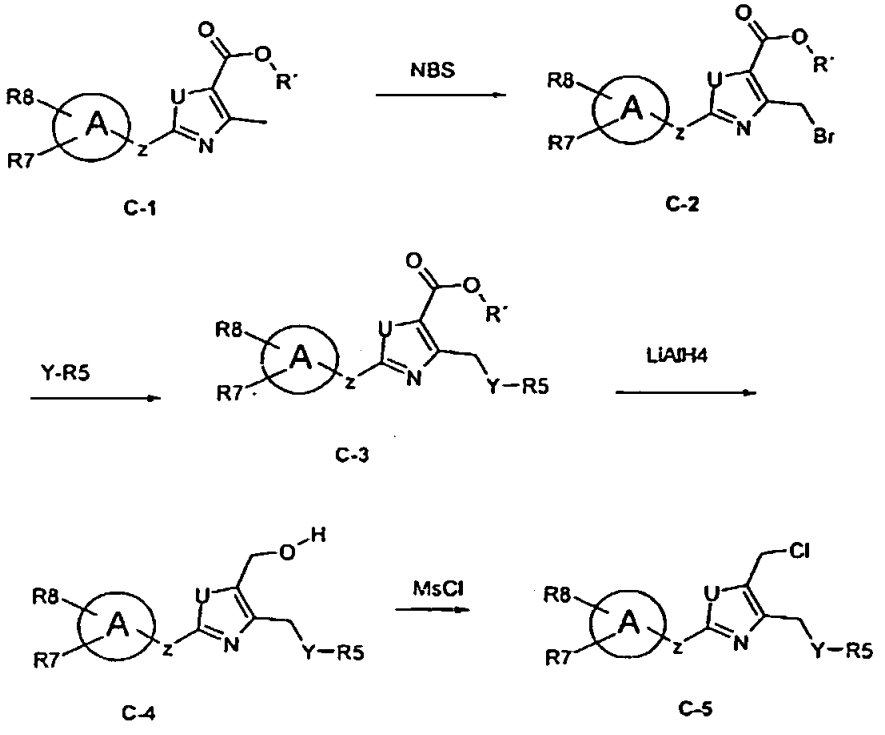


A 3-Oxo-butyric acid methyl- or ethyl ester of general formula B-1 where W, Y and R5 are as defined above is reacted with sulfuryl chloride or chlorine to a chlorine substituted compound of general formula B-2. This compound of general formula B-2 is reacted with an amide or thioamide of general formula B-3, where A, Z U, R7 and R8 are as defined to obtain an oxazole or thiazole ester of general formula B-4. The ester of general formula B-4 is reduced with a reducing agent ,e.g. lithium aluminium hydride, to the alcohol of general formula B-5. The alcohol of general formula B-5 is reacted with methanesulfonyl chloride in the presence of a base as triethylamine in a solvent as dichloromethane to obtain the building block of general formula B-6.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process C:

This process is used for synthesizing the building blocks C-4, which corresponds to general formula A-2 of process A, where R = OH , V is N, W is CH2 , R9 and R10 are H, Z is bond, (C2-C6) alkyl, -CH=CH-, -C≡C- and A, Y, R6, R7 and R8 are as defined and, C-5 which corresponds to general formula A-2 of process A, where R = Cl, V is N, W is CH2 , R9 and R10 are H, Z is bond, (C2-C6) alkyl, -CH=CH-, -C≡C- and A, Y, R6, R7 and R8 are as defined.

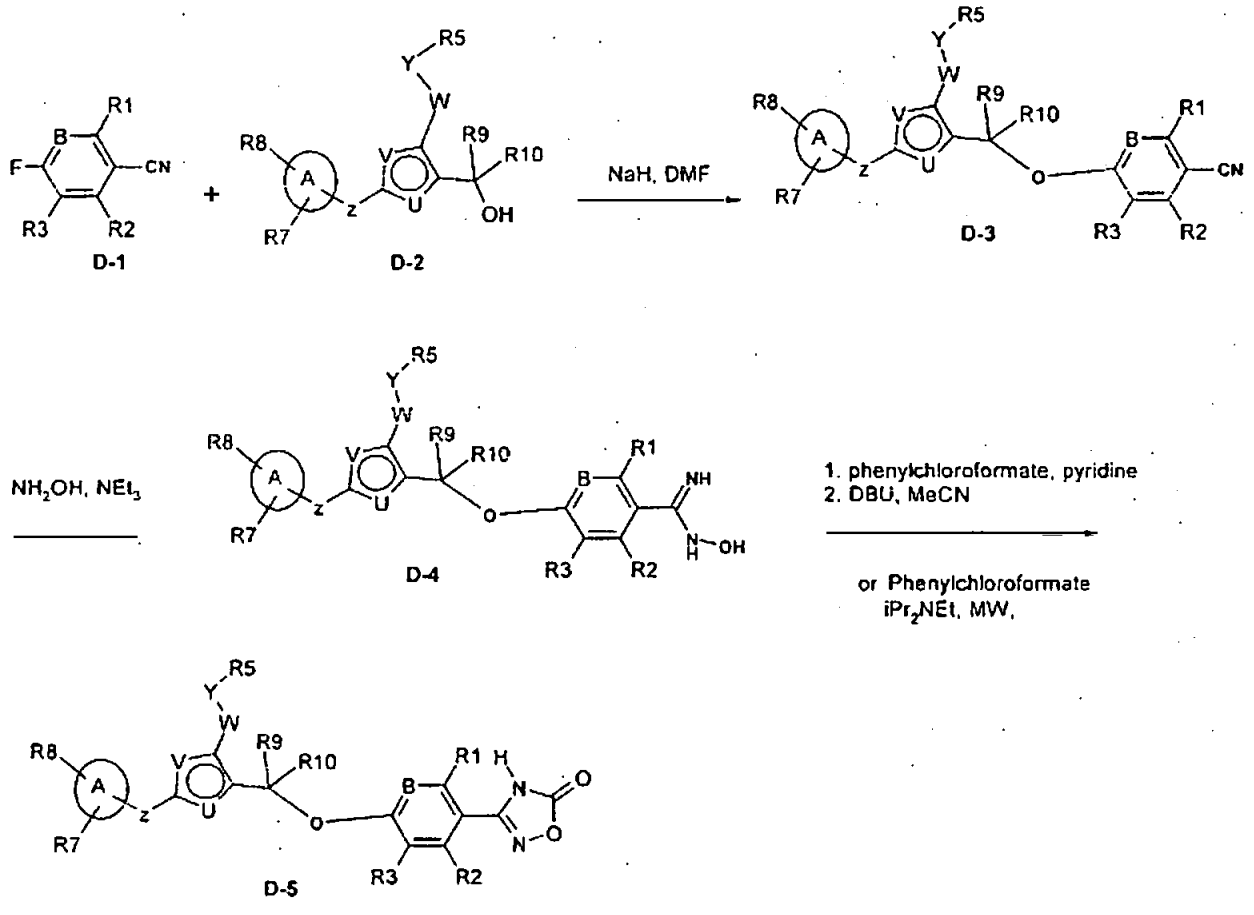


The oxazole or thiazole ester of general formula C-1 (which corresponds to the general formula B-4 of process B, where Z is is a bond, (C2-C6) alkyl, -CH=CH- or -C≡C- , W is CH2, V is N , Y is a bond, R5 is H and U, A, R7 and R8 are as defined), is brominated by the treatment with N-bromosuccinimide in refluxing tetrachloromethane in the presence of a radical initiator like AIBN to yield the brominated product of general formula C-2. In case Z is (C2-C6) alkyl or in case Z is a bond and ring A is an aliphatic carbocycle or aliphatic heterocycle where R7 and R8 are not bonded to the same carbon atom and the atom of ring A directly attached to the oxazole or thiazole moiety is a carbon atom and bears a hydrogen atom, the carbon atom directly attached to the oxazole or thiazole ring is brominated as well. The brominated product of general formula C-2 is reacted with a nucleophile Y-R5 where Y is OH or Y is NH(R6) in a polar solvent like tetrahydrofuran in the presence of a base like DBU to obtain a compound of general formula C-3. In case the carbon atom directly attached to the oxazole or thiazole ring of the compound of general formula C-2 was brominated as well, this will eliminate under the reaction conditions to yield a double bond. This double bond can be hydrogenated with hydrogen in the presence of a palladium catalysator in a polar solvent as ethanol or methanol.

The ester of general formula C-3 is reduced with a reducing agent ,e.g. lithium aluminium hydride, to the alcohol of general formula C-4. The alcohol of general formula C-4 is reacted with methanesulfonyl chloride in the presence of a base as triethylamine in a solvent as dichloromethane to obtain the building block of general formula C-5.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process D

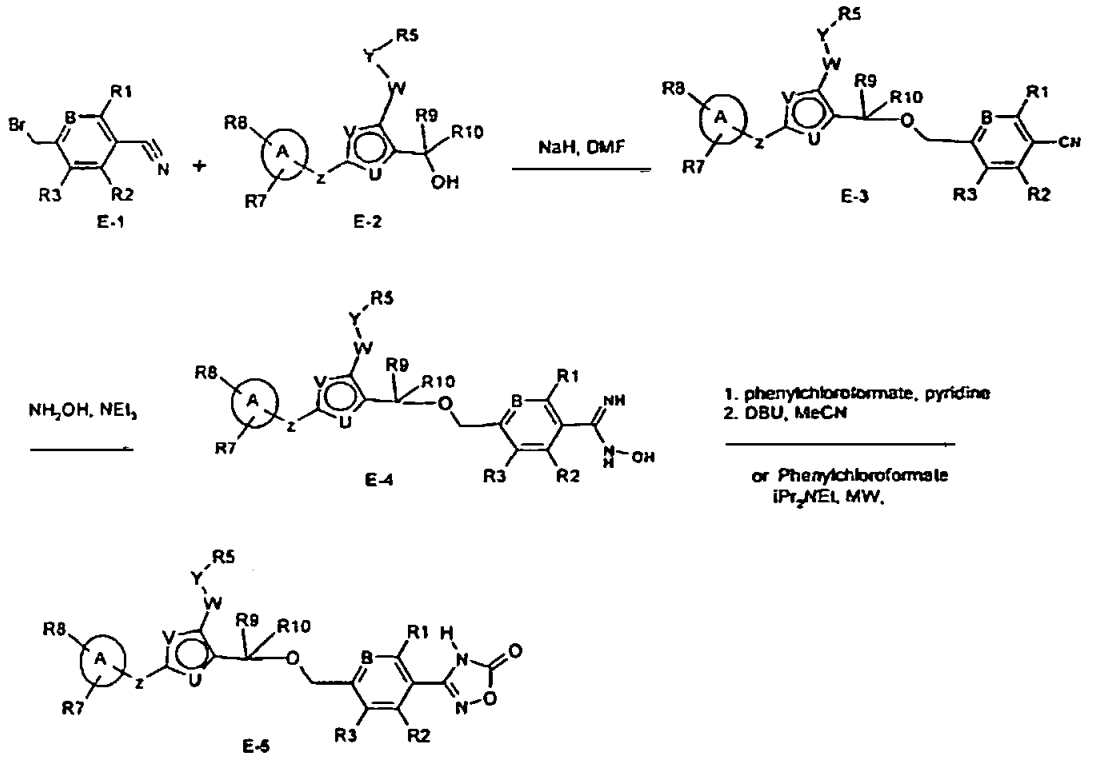


A compound of general formula D-2 where R5, R7, R8, R9, R10, A, U, V, W, Y and Z are as defined above is reacted with a fluoro-nitrile of general formula D-1 where B, R1, R2, R3 and R4 are as defined above in the presence of a base such as sodium hydride in a solvent such as dimethylformamide to give a compound of general formula D-3. As described in process A, compound D-3 is treated with hydroxylamine

hydrochloride in the presence of a base such as triethylamine in a solvent as tetrahydrofuran and methanol to obtain a compound of general formula D-4. This reaction can be facilitated by heating the reaction mixture under microwave irradiation. Compound D-4 is converted to the product of general formula B-5 by reaction with phenylchloroformate in the presence of a base as pyridine or diisopropylethylamine followed by heating the reaction mixture under microwave irradiation to allow cyclization or alternatively isolating the resulting intermediate and treating it with a base as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene in a solvent as acetonitrile.

Examples 25 - 29, 47-64 were obtained according to process D.

Process E



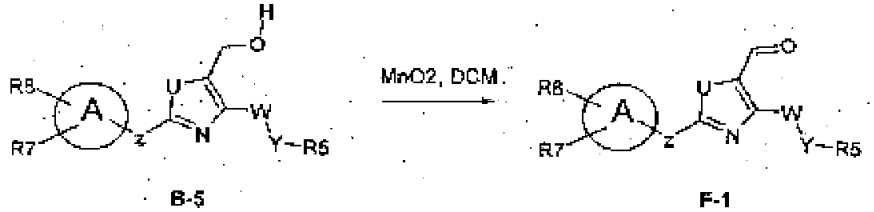
A compound of general formula E-2 where R5, R7, R8, R9, R10, A, U, V, W, Y and Z are as defined above is reacted with a benzylic bromide of general formula E-1 where B, R1, R2, R3 and R4 are as defined above in the presence of a base such as sodium hydride in a solvent such as dimethylformamide to give a compound of general formula

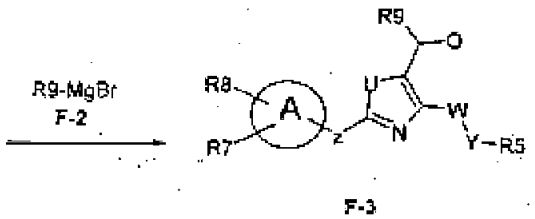
E-3. As described in process A, compound E-3 is treated with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a base such as triethylamine in a solvent as tetrahydrofuran and methanol to obtain a compound of general formula E-4. This reaction can be facilitated by heating the reaction mixture under microwave irradiation. Compound E-4 is converted to the product of general formula E-5 by reaction with phenylchloroformate in the presence of a base as pyridine or diisopropylethylamine followed by heating the reaction mixture under microwave irradiation to allow cyclization or alternatively isolating the resulting intermediate and treating it with a base as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene in a solvent as acetonitrile.

Examples 30 - 43 were obtained according to process E.

Process F:

This process is used for synthesizing the building blocks F-3, which corresponds to general formula A-2 of process A, where R = OH, R10 = H , V is N and A, W, Y, Z, R5, R6, R7, R8 and R9 are as defined above and to general formula D-2 of process D, where R10 = H , V is N and A, W, Y, Z, R5, R6, R7, R8 and R9 are as defined above and to general formula E-2 of process E, where R10 = H , V is N and A, W, Y, Z, R5, R6, R7, R8 and R9 are as defined above.



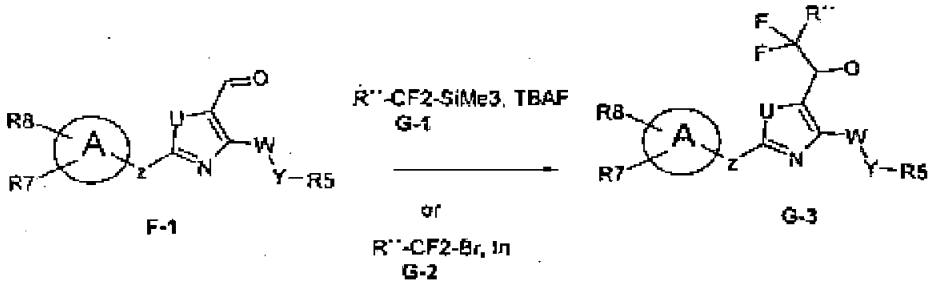


A compound of general formula B-5 (derived from process B) is treated with an oxidizing agent as manganese dioxide in an apolar solvent as dichloromethane to obtain an aldehyde of general formula F-1 where W,Y,U, Z,A, R5, R7 and R8 are as defined. The aldehyde of general formula F-1 is reacted with a Grignard reagent of general formula F-2, where R9 is as defined to obtain an secondary alcohol of general formula F-3.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process G:

This process is used for synthesizing the building blocks G-3, which corresponds to general formula A-2 of process A, where R = OH, R9 is –CF2R``, R10 = H , V is N and A, W, Y, Z, R5, R6, R7 and R8 are as defined above and to general formula D-2 of process D, where R9 is –CF2R``, R10 = H , V is N and A, W, Y, Z, R5, R6, R7 and R8 are as defined above and to general formula E-2 of process E, where R9 is –CF2R``, R10 = H , V is N and A, W, Y, Z, R5, R6, R7 and R8 are as defined above.

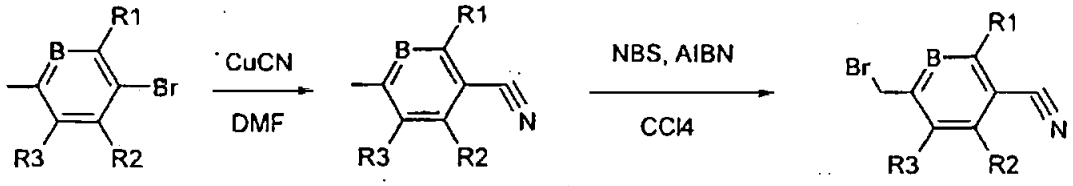


A compound of general formula F-1 (derived from process F) is treated with a difluorotrimethylsilyl reagent of general formula G-1 in a polar solvent as tetrahydrofuran with catalytic amounts of a fluoride ion source as KF or tetrabutyl ammonium fluoride or alternatively with a bromodifluoromethyl reagent of general formula G-2 in the presence of indium in a polar solvent as tetrahydrofuran in an ultrasonic bath to obtain to obtain an secondary alcohol of general formula G-3.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process H:

This process is used for synthesizing the building blocks H-3, which corresponds to general formula E-1 of process E.

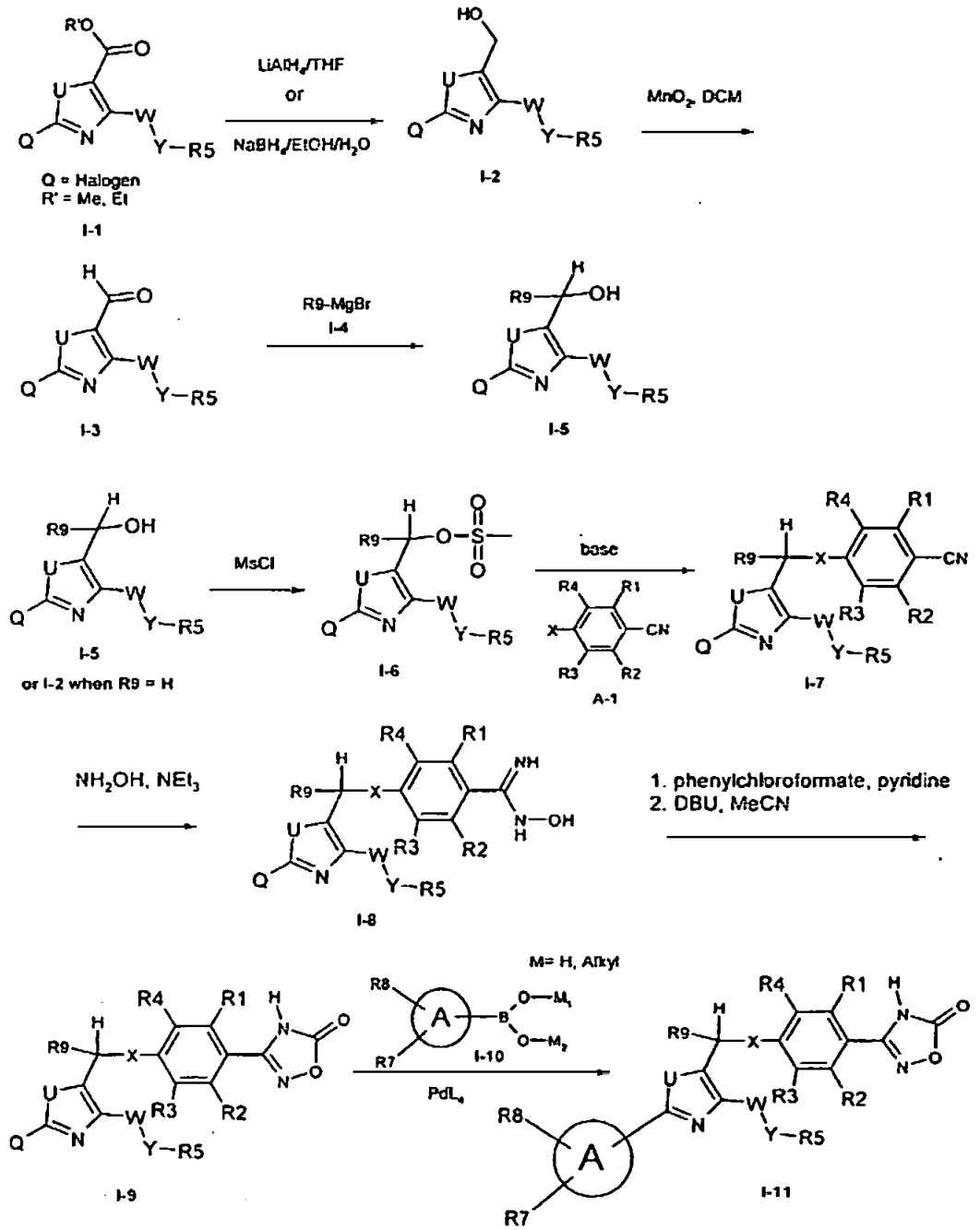


H-1 H-2 H-3

A 1-Bromo-4-methyl-benzene of general formula H-1, where B, R1, R2 , R3 and R4 are as defined above is reacted with copper cyanide in a polar solvent as dimethylformamide at elevated temperature to obtain the 4-methyl-benzonitrile of of general formula H-2. The 4-methyl-benzonitrile of of general formula H-2 is brominated by the treatment with N-bromosuccinimide in refluxing tetrachloromethane in the presence of a radical initiator like AIBN to obtain the 4-Bromomethyl-benzonitrile of general formula H-3.

Process I:

This process is used for synthesizing the compounds of general formula I-7.

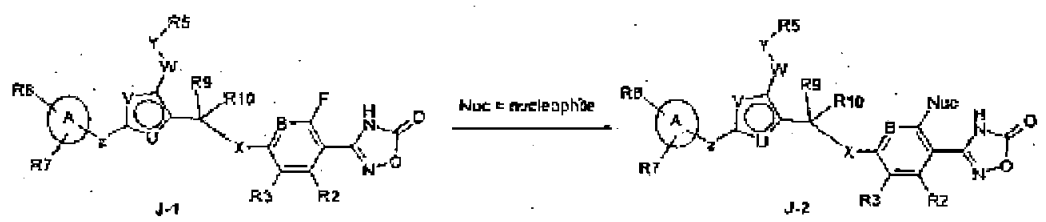


A compound of general formula I-1, where Q=Halogen, R'= CH3 or CH2CH3 and U, W, Y, R5 are as defined above is converted to I-2 using a reducing agent as for example $LiAlH_4$ in a solvent as THF or with $NaBH_4$ in a solvent as ethanol/water. The alcohol of general formula I-2 can be oxidized in aldehyde of general formula I-3 by tretament with an oxidizing agent as manganese dioxide in an apolar solvent as dichloromethane. The aldehyde of general formula I-3 is reacted with a Grignard

reagent of general formula I-4, where X is Cl or Br and R9 is as defined above (except H), to obtain a secondary alcohol of general formula I-5. The building block I-5 (or I-2 when R9 = H) is reacted with methanesulfonyl chloride in the presence of a base as triethylamine in a solvent as dichloromethane to obtain the building block of general formula I-6. A compound of the general formula A-1 where X is –OH or –SH and R1, R2, R3 and R4 are as defined is reacted with a compound of general formula I-6 in the presence of a base as cesium carbonate or sodium hydride in a solvent as dimethylformamide to give a compound of the general formula I-7. If X = S in the compound of the general formula I-7 , the sulfur atom can be oxidized (X = SO or X = SO2) by methods known in the art, e.g with a oxidizing agent as meta-chloroperbenzoic acid in an apolar solvent as dichloromethane. The compound of the general formula I-7 is reacted with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a base as triethylamine in a solvent as tetrahydrofuran and methanol to obtain a compound of the general formula I-8. A compound of the general formula I-8 is converted to the product of general formula I-9 by reaction with phenylchloroformate in the presence of a base as pyridine and treating this intermediate with a base as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene in a solvent as acetonitrile. A compound of general formula I-9 is converted to a compound of the general formula I-11 by reacting with a boronic acid or a boronic ester of general formula I-10, where M1 & M2 can be independently hydrogen or alkyl (in the case of alkyl, M1/M2 can form a ring system) and A, R7 and R8 are as defined above, using a catalytic amount of a transition metal as for example palladium and a ligand as for example triphenylphosphine in the presence of a base as for example Cs_2CO_3 in a solvent as for example DMF/water.

Compound 44 - 46 were obtained acording this process I.

Process J:

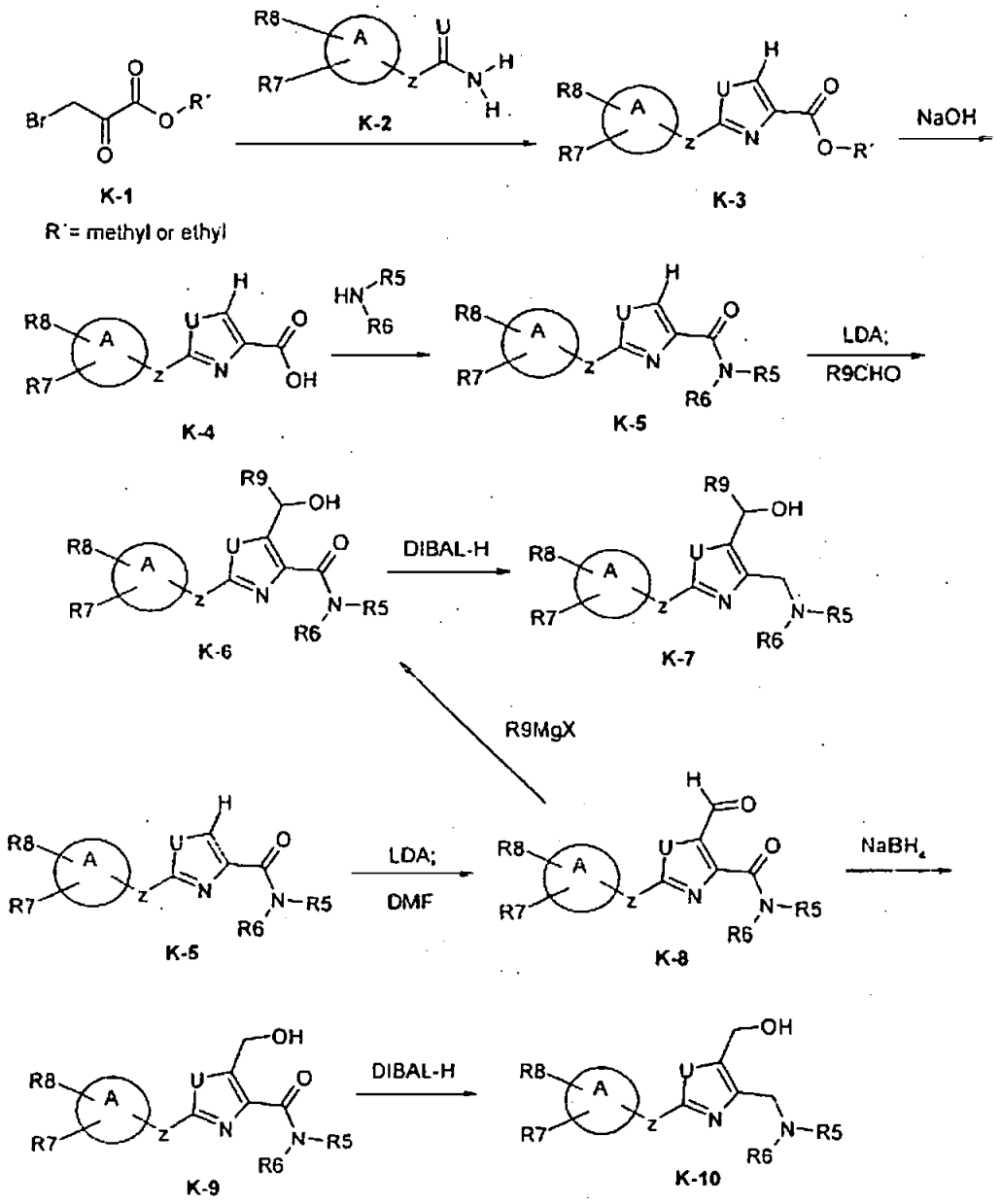


A compound of general formula J-1 where R1 = F and B, R2, R3, R5, R7, R8, U, V, X, W, Y and Z are as defined above is reacted with a nucleophile, such as sodium methylate, or an alcohol in presence of a base such as potassium tert-butoxide under microwave irradiation to obtain a compound of general formula J-2.

Example 69 was obtained according to process J.

Process K:

This process is used for synthesizing the building blocks K-6, K-7, K-9 and K-10, which corresponds to general formula A-2 of process A, where R = OH, general formula D-2 of process D and general formula E-2 of process E, where Y = N, W = CH2 or C(O), R10 = H, A, Z, U, R5, R7 and R8 are as defined above and R9 = H or another substituent as defined above.



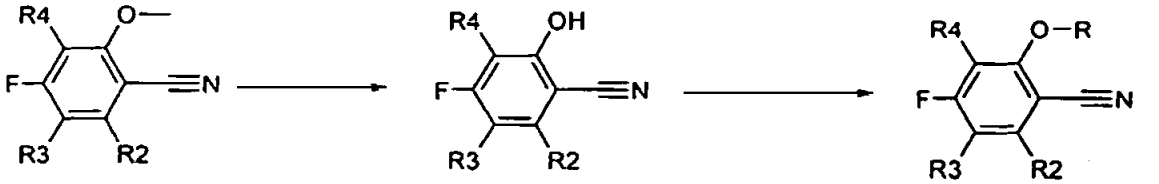
Methyl- or ethyl bromo pyruvate of formula K-1 is reacted with an amide or thioamide of general formula K-2 where A, Z, U, R7 and R8 are as defined above to give an oxazole or thiazole ester of general formula K-3. The ester of general formula K-3 is saponified, with sodium hydroxide for instance, to the carboxylic acid of general formula K-4 then coupled with an amine of general formula R5R6NH where R5 and R6 are as defined above under reaction conditions known by the person skilled in the art to yield the amide of general formula K-5. Alternatively, the amide of general formula K-5 can be directly obtained from the ester of general formula K-3 by treatment with an

amine of general formula R5R6NH in presence of trimethylaluminium in refluxing toluene. Compound of general formula K-5 is reacted with a strong base such as lithium diisopropyl amide (LDA) followed by an aldehyde of general formula R9CHO where R9 is as defined above to obtain secondary alcohol of general formula K-6. Alternatively, the compound of general formula K-5 is reacted with a strong base such as lithium diisopropyl amide (LDA) followed by dimethylformamide (DMF) to provide the aldehyde of general formula K-8 which is be derived to secondary alcohol of general formula K-6 by treatment with a Grignard reagent of general formula R9MgX where X is Cl or Br and R9 is as defined above. The amide of general formula K-6 is reduced to the amine of general formula K-7 with a reducing agent such as diisobutyl aluminium hydride (DIBAL-H).

The aldehyde of general formula K-8 can be reduced to the primary alcohol of general formula K-9 with a mild reducing agent such sodium borohydride. The amide of general formula K-9 is then reduced to the amine of general formula K-10 with a stronger reducing agent such as diisobutyl aluminium hydride (DIBAL-H).

Process L:

This process is used for synthesizing the building blocks L-3, which corresponds to general formula B-2 of process B, where B = C(R4), R1 = OR, R is (C1-C4)alkyl or (C0-C2)alkylene-(C3-C6)cycloalkyl wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F, and where R2, R3 and R4 are as defined above.



The aryl methyl ether of general formula L-1 where R2, R3 and R4 are as defined above, is demethylated by the treatment with aluminium trichloride in refluxing dichloroethane to give the phenol of general formula L-2. The phenol of general formula L-2 is reacted with an electrophile RX where X is a leaving group such as halide or a sulfonate in a polar solvent like dimethylformamide in the presence of a base like potassium carbonate to obtain a compound of general formula L-3. When

methyl chlorodifluororacetate is used as electrophile and the reaction mixture is heated to 60-120°C in a solvent such as dimethylformamide or dimethylacetamide, the compound of general formula L-3 where R is CHF2 is obtained.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

List of abbreviation:

Ac	acetyl
AIBN	2,2´-Azobis(2-methylpropionitrile)
Bn	benzyl
iBu	isobutyl
tBu	tert-Butyl
BuLi	n-butyllithium
Bz	benzoyl
Cy	cyclohexyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCI	Direct chemical ionization (MS)
DCM	dichloromethane
DMAP	N,N-dimethylaminopyridine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
EE	ethyl acetate
eq	equivalents
ESI	electrospray-Ionisation (MS)
FG	Leaving group
Hal	halogen
HPLC	High performance liquid chromatography
LC-MS	liquid chromatography coupled with mass-spectroscopy
Me	methyl
MS	mass-spectroscopy
MsCl	Methansulfonylchloride
NBS	N-Bromosuccinimide

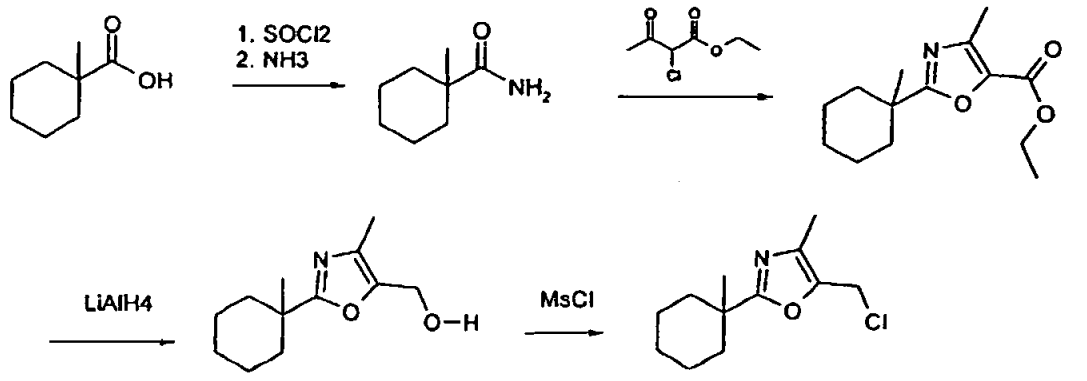
NMR	Nuclear magnetic resonance
p	para
Pd/C	palladium on carbon
iPr	isopropyl
nPr	n-propyl
Rf	retention factor (TLC)
tert	Tertiary
TBAF	Tetrabutyl ammonium fluoride
TFA	Trifluoroacetic acid
TLC	Thin layer chromatography

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

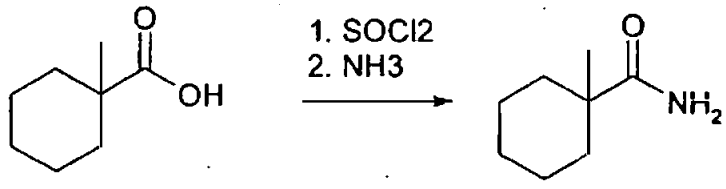
The experimental procedures for preparing the examples mentioned above are described below:

Building block synthesis according to process B:

5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole



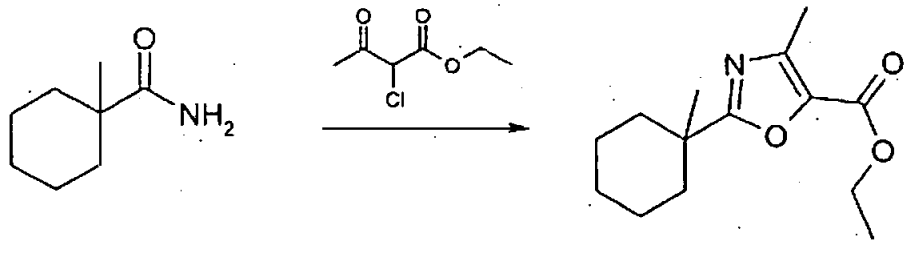
1-Methyl-cyclohexanecarboxylic acid amide



25.0 g 1-Methyl-cyclohexanecarboxylic acid was refluxed in 200 ml thionylchloride for three hours. The cooled reaction mixture was evaporeted in vacuo. The residue was dissolved in 200 ml tetrahydrofuran and added dropwise to 300 ml of an ice cooled 33% ammonia solution. After completion of the addition the mixture was evaporated in vacuo, the residue dissolved in 200 ml water and extracted five times with portions of 200 ml of ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO4 and the solvent removed under reduced pressure to provide 25.0g 1-Methyl-cyclohexanecarboxylic acid amide as an oil.

C8H15NO (141.21), MS(ESI): 142.2 (M+H+).

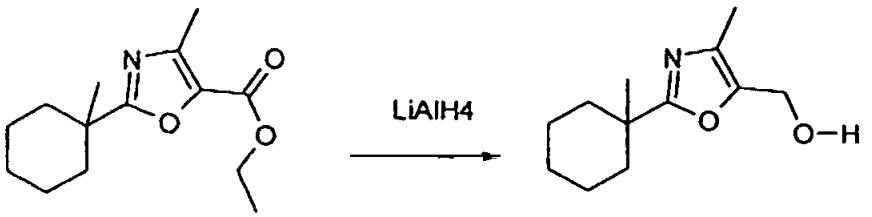
4-Methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester



25.0g 1-Methyl-cyclohexanecarboxylic acid amide was suspended in 40 ml ethanol and warmed to 50°C. At this temperature 29.0 ml Ethyl 2-chloroacetoacetate were added and the reaction mixture heated under reflux overnight. The cooled reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was purified by chromatography with the eluent petroleum ether : ethyl acetate = 4 : 1 to obtain 21.0 g 4-Methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester as an oil which solidifies upon standing.

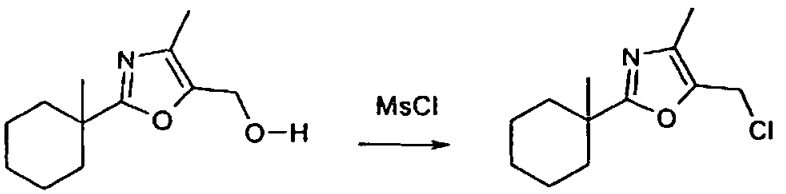
C14H21NO3 (251.33), MS(ESI): 252.2 (M+H+).

[4-Methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-methanol



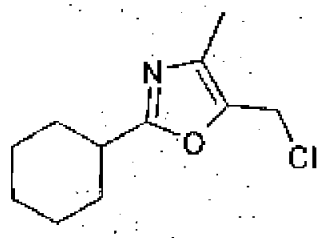
0.30 g Lithium aluminium hydride was dissolved in 10 ml dry tetrahydrofuran. 2.0 g 4-Methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester, dissolved in 20 ml tetrahydrofuran, were added. The reaction mixture was stirred at room temperature over a period of one hour, then 50 ml ethyl acetate and 50 ml saturated ammonium chloride solution were added to the ice cooled mixture. The reaction mixture was extracted five times with portions of 60 ml of ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO4 and the solvent removed under reduced pressure to provide 1.54 g [4-Methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-methanol as an oil.
C12H19NO2 (209.29), MS(ESI): 210.2 (M+H+).

5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole



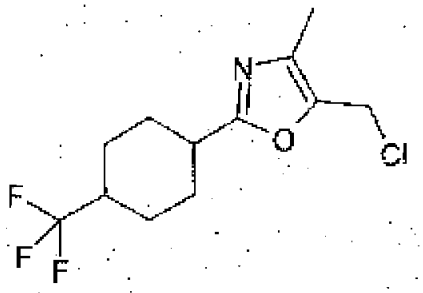
1.54 g [4-Methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-methanol were dissolved in 10 ml dichloromethane, 1.53 ml triethylamine and 0.68 ml methanesulfonyl chloride were added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Then 40 ml of dichloromethane were added and the reaction mixture washed with 50 ml water and 50 ml brine. The organic layer was dried over MgSO4 and the solvent removed under reduced pressure. This provided 1.68 g 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole as an oil.
C12H18ClNO (227.74), MS(ESI): 228.2 ($M+H^+$), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 1:1) = 0.73.

5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-4-methyl-oxazole



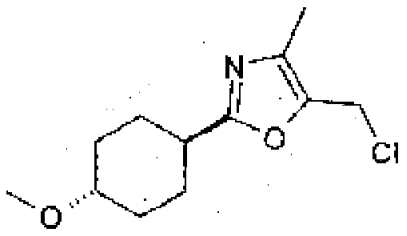
According to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole, 5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-4-methyl-oxazole was obtained from commercially available cyclohexanecarboxamide and Ethyl 2-chloroacetoacetate. C11H16ClNO (213.71), MS(ESI): 214:1 ($M+H^+$), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 1:1) = 0.64.

5-Chloromethyl-4-methyl-2-(cis/trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazole



According to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole, a mixture of cis and trans 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazole was obtained from commercially available cis/trans-4-(Trifluoromethyl)cyclohexanecarboxylic acid and Ethyl 2-chloroacetoacetate. C12H15ClF3NO (281.71), MS(ESI): 282.1 ($M+H^+$), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 1:1) = 0.64.

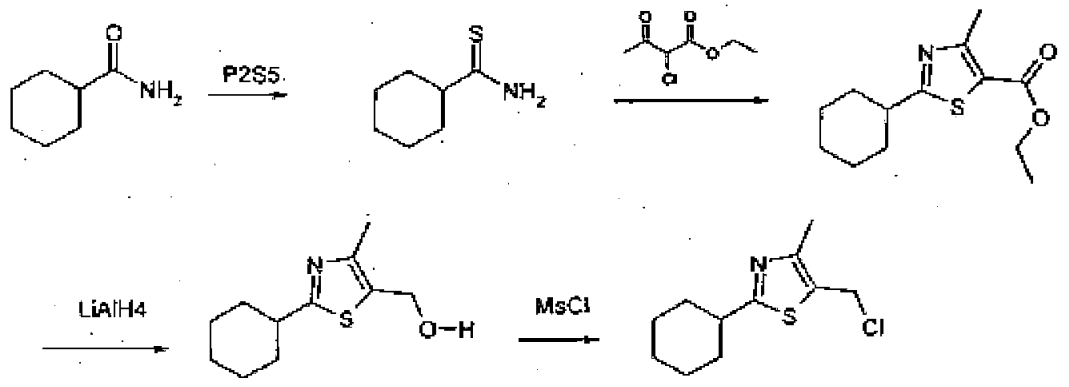
5-Chloromethyl-2-(trans-1,4-methoxy-cyclohexyl)-4-methyl-oxazole



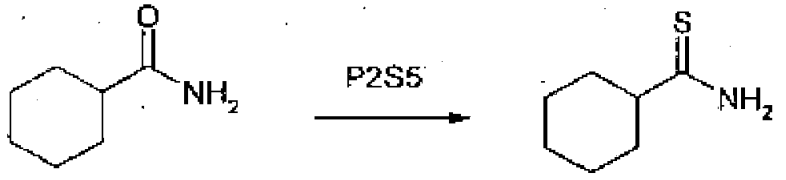
According to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole, 5-Chloromethyl-2-(trans-1,4-methoxy-cyclohexyl)-4-methyl-oxazole was obtained from commercially available 4-Methoxycyclohexanecarboxylic acid and Ethyl 2-chloroacetoacetate.

C12H18ClNO2 (243.74), MS(ESI): 244.1 ($M+H^+$), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 1:1) = 0.31.

5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-4-methyl-thiazole



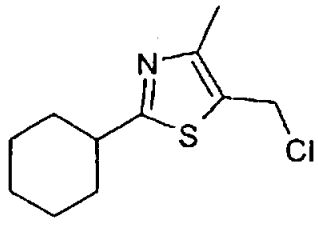
Cyclohexanecarbothioic acid amide



25.0 g Cyclohexanecarboxamide were dissolved in 200 ml toluene. 8.74 g phosphorus pentasulfide were added, followed by the addition of 33.0 g sodium bicarbonate. The reaction mixture was warmed to 115°C and stirred overnight. The reaction mixture was filtered over a celite pad, washed with dichloromethane. The filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in 250 ml dichloromethane abnd the organic layer was washed three times with 100 ml water and twice with 100 ml brine. The aqueous layer was extracted five times with 100 ml dichloromethane. The combined organic layers were dried over MgSO4 and the solvent removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography with the eluent dichloromethane : ethyl acetate = 1:1 to obtain 7.92 g Cyclohexanecarbothioic acid amide as a yellow solid.

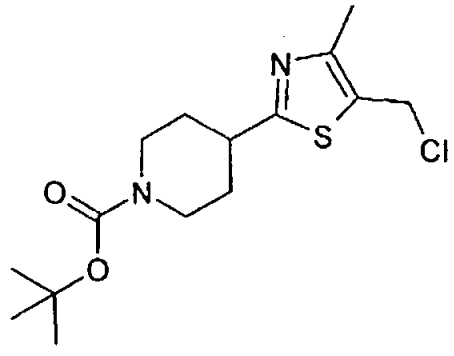
C7H13NS (143.25), MS(ESI): 144.2 (M+H+).

5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-4-methyl-thiazole



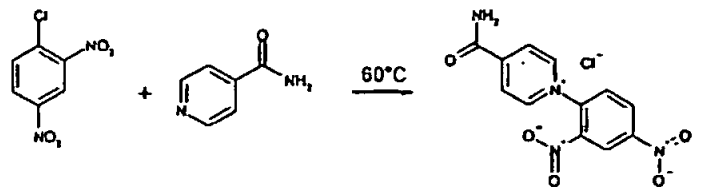
According to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole, 5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-4-methyl-thiazole was obtained from Cyclohexanecarbothioic acid amide and Ethyl 2-chloroacetoacetate.
C11H16ClNS (229.77), MS(ESI): 230.1 ($M+H^+$), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 1:1) = 0.74.

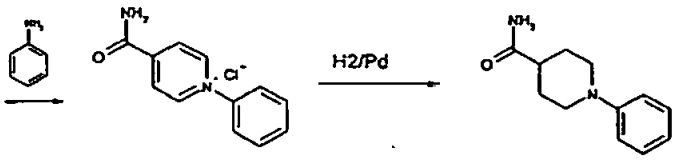
4-(5-Chloromethyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



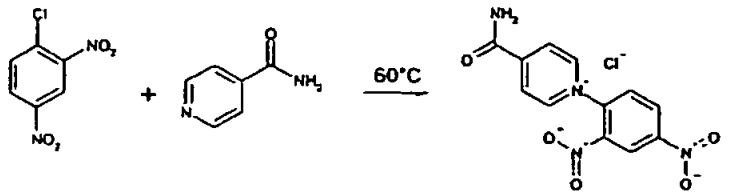
According to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole, 4-(5-Chloromethyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester was obtained from commercially available 4-Thiocarbamoyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and Ethyl 2-chloroacetoacetate.
C15H23ClN2O2S (330.88), MS(ESI): 331.1 ($M+H^+$).

1-Phenyl-piperidine-4-carboxylic acid amide





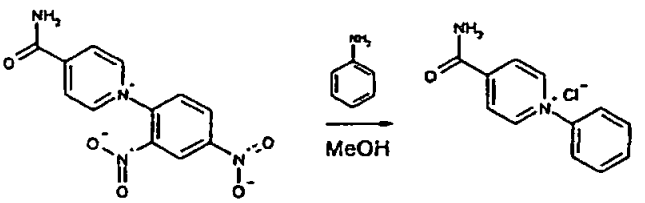
4-Carbamoyl-1-(2,4-dinitro-phenyl)-pyridinium hydrochloride



A mixture of 113.4 g 1-chloro-2,4-dinitrobenzene and 57.0 g Isonicotinamide were stirred at 105 °C for one hour and thirty minutes. The cooled reaction mixture was diluted by the addition of 300 ml methanol. The suspension was warmed and filtered. The unsoluble residue was washed with methanol, collected and dried in vacuo to obtain 99.4 g 4-Carbamoyl-1-(2,4-dinitro-phenyl)-pyridinium as hydrochloride salt as white solid.

C12H9N4O5 . Cl (324.68).

4-Carbamoyl-1-phenyl-pyridinium hydrochloride

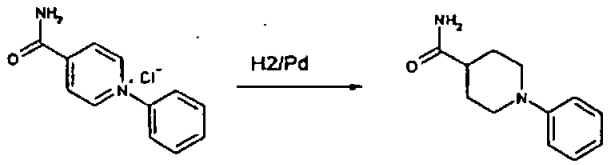


A suspension of 30.0 g 4-Carbamoyl-1-(2,4-dinitro-phenyl)-pyridinium hydrochloride and 22.4 g aniline in 600 ml methanol was stirred at room temperature for four days. The suspension was warmed to 55°C and stirred at this temperature for one hour. The resulting solution was cooled and the solvent removed in vacuo. The resulting residue was suspended in 300 ml propan-2-one and stirred at room temperature. The

unsoluble residue was filtered and dried in vacuo to obtain 27.3 g 4-Carbamoyl-1-phenyl-pyridinium hydrochloride.

C12H11N2O. Cl (234.69), MS(ESI): 199.1 ($M+H^+$).

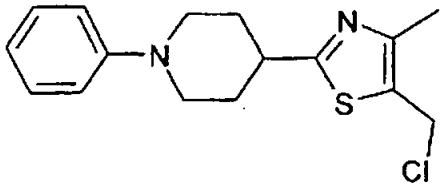
1-Phenyl-piperidine-4-carboxylic acid amide



2.0 g palladium on charcoal (10%) were added to a solution of 22.7 g 4-Carbamoyl-1-phenyl-pyridinium hydrochloride in 500 ml ethanol EtOH. The reaction mixture was stirred at room temperature under an atmosphere of hydrogen at 3 bar for one hour. The catalyst was filtered off tthrough a pad of celite and washed with ethanol. The filtrate was evaporated in vacuo. The resulting residue was purified by flash chromatography on silica gel with the eluent ethyl acetate: methanol = 9:1 => 4:1 to obtain 6.9 g 1-Phenyl-piperidine-4-carboxylic acid amide as a solid.

C12H16N2O (204.27), MS(ESI): 205.0 ($M+H^+$).

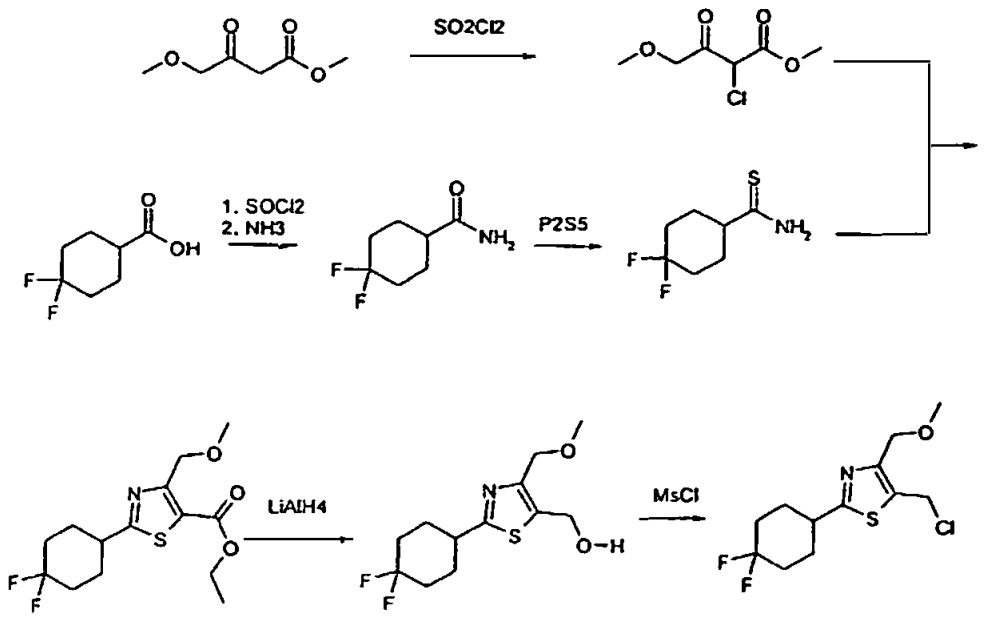
4-(5-Chloromethyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-1-phenyl-piperidine



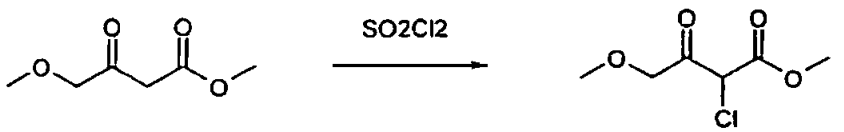
According to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole, 4-(5-Chloromethyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-1-phenyl-piperidine was obtained from 1-Phenyl-piperidine-4-carboxylic acid amide and Ethyl 2-chloroacetoacetate.

C16H19ClN2S (306.86), MS(ESI): 307.0 (M+H+).

5-Chloromethyl-2-(4,4-difluoro-cyclohexyl)-4-methoxymethyl-thiazole



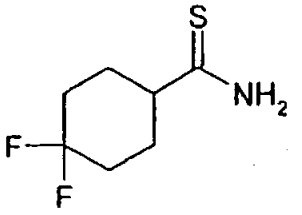
2-Chloro-4-methoxy-3-oxo-butyric acid methyl ester



46.0 g Methyl 4-methoxyacetoacetate were dissolved in 500 ml dichloromethane. 28.1 ml Sulfuryl chloride were added in one portion. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure, the resulting residue was dissolved in 300 ml ethyl acetate and washed with 100 ml water and 100 ml brine. The organic layer was dried over MgSO4 and the solvent removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel with the eluent n-heptane:ethyl acetate = 5:1 => 2:1 to obtain 45.0g 2-Chloro-4-methoxy-3-oxo-butyric acid methyl ester as a yellow oil.

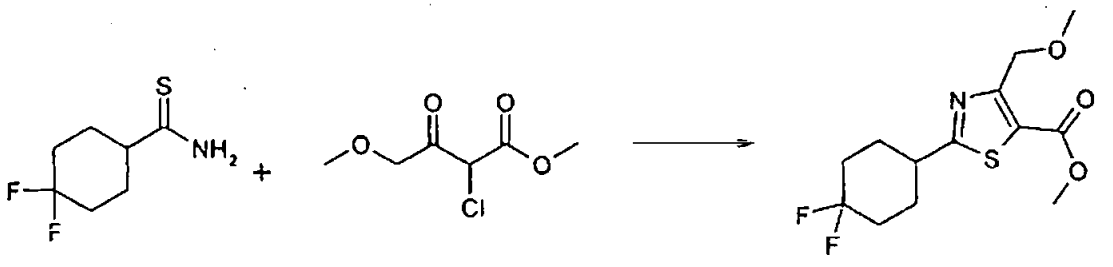
C6H9ClO4 (180.59), MS(ESI): 181.2 (M+H+), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 2:1) = 0.31

4,4-Difluoro-cyclohexanecarbothioic acid amide



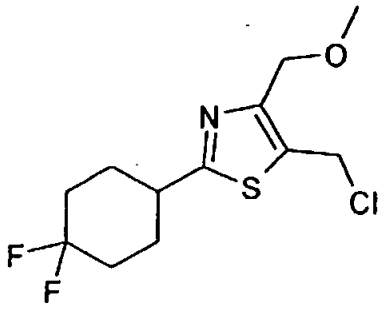
According to the method described for 1-Methyl-cyclohexanecarboxylic acid amide and Cyclohexanecarbothioic acid amide 4,4-Difluoro-cyclohexanecarbothioic acid amide was obtained from commercially available 4,4-Difluoro-cyclohexanecarboxylic acid. C7H11F2NS (179.23), MS(ESI): 180.1 ($M+H^+$).

2-(4,4-Difluoro-cyclohexyl)-4-methoxymethyl-thiazole-5-carboxylic acid methyl ester



7.0 g 4,4-Difluoro-cyclohexanecarbothioic acid amide and 8.46 g 2-Chloro-4-methoxy-3-oxo-butyric acid methyl ester were dissolved in 70 ml ethanol and heated under reflux overnight. The cooled reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was purified by silica chromatography with the eluent n-heptane:ethyl acetate = 4:1 => 2:1 to obtain 4.0 g 2-(4,4-Difluoro-cyclohexyl)-4-methoxymethyl-thiazole-5-carboxylic acid methyl ester as an oil. C13H17F2NO3S (305.35), MS(ESI): 306.2 (M+H+), $^+$), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 4:1) = 0.14.

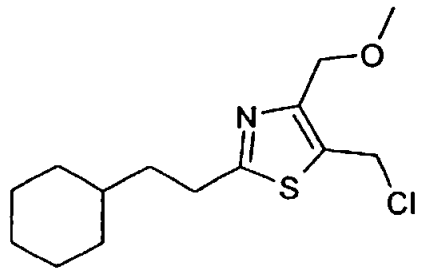
5-Chloromethyl-2-(4,4-difluoro-cyclohexyl)-4-methoxymethyl-thiazole



According to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole, 5-Chloromethyl-2-(4,4-difluoro-cyclohexyl)-4-methoxymethyl-thiazole was obtained from 2-(4,4-Difluoro-cyclohexyl)-4-methoxymethyl-thiazole-5-carboxylic acid methyl ester.

C12H16ClF2NOS (295.78), MS(ESI): 296.2 (M+H+), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 1:1) = 0.60.

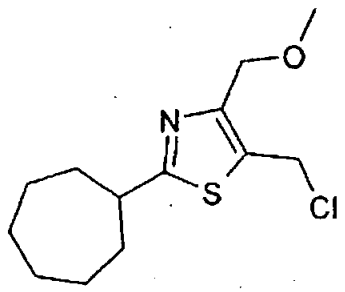
5-Chloromethyl-2-(2-cyclohexyl-ethyl)-4-methoxymethyl-thiazole



According to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole and 5-Chloromethyl-2-(4,4-difluoro-cyclohexyl)-4-methoxymethyl-thiazole , 5-Chloromethyl-2-(2-cyclohexyl-ethyl)-4-methoxymethyl-thiazole was obtained from 2-Chloro-4-methoxy-3-oxo-butyric acid methyl ester and 3-Cyclohexyl-propionic acid.

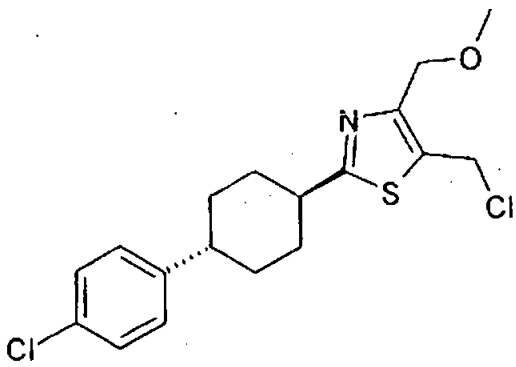
C14H22ClNOS (287.85),MS(ESI): 288.0 (M+H+).

5-Chloromethyl-2-cycloheptyl-4-methoxymethyl-thiazole



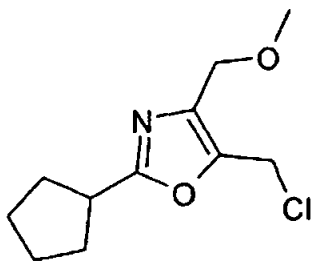
According to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole and 5-Chloromethyl-2-(4,4-difluoro-cyclohexyl)-4-methoxymethyl-thiazole , 5-Chloromethyl-2-cycloheptyl-4-methoxymethyl-thiazole was obtained from 2-Chloro-4-methoxy-3-oxo-butyric acid methyl ester and Cycloheptanecarboxylic acid.
C13H20ClNOS (273.83),MS(ESI): 274.0 (M+H+), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 1:1) = 0.71.

5-Chloromethyl-2-[trans-1,4-(4-chloro-phenyl)-cyclohexyl]-4-methoxymethyl-thiazole



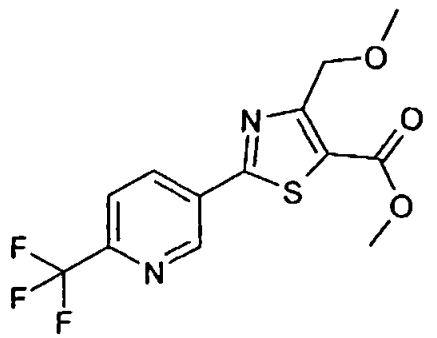
According to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole and 5-Chloromethyl-2-(4,4-difluoro-cyclohexyl)-4-methoxymethyl-thiazole , 5-Chloromethyl-2-[trans-1,4-(4-chloro-phenyl)-cyclohexyl]-4-methoxymethyl-thiazole was obtained from 2-Chloro-4-methoxy-3-oxo-butyric acid methyl ester and 4-(4-Chloro-phenyl)-cyclohexanecarboxylic acid.
C18H21Cl2NOS (370.34),MS(ESI): 370.0 (M+H+), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 1:1) = 0.68.

5-Chloromethyl-2-cyclopentyl-4-methoxymethyl-oxazole



According to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole and 5-Chloromethyl-2-(4,4-difluoro-cyclohexyl)-4-methoxymethyl-thiazole , 5-Chloromethyl-2-cyclopentyl-4-methoxymethyl-oxazole was obtained from 2-Chloro-4-methoxy-3-oxo-butyric acid methyl ester and Cyclopentanecarboxylic acid. C11H16ClNO2 (229.71),MS(ESI): 230.1 (M+H+).

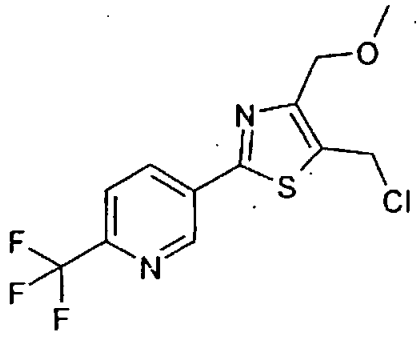
4-Methoxymethyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazole-5-carboxylic acid methyl ester



10.5 g 6-Trifluoromethyl-thionicotinamide (derived from 6-Trifluoromethyl-nicotinic acid according to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole and 5-Chloromethyl-2-(4,4-difluoro-cyclohexyl)-4-methoxymethyl-thiazole) and 10.0 g 2-Chloro-4-methoxy-3-oxo-butyric acid methyl ester were dissolved in 100 ml ethanol and heated under reflux overnight. The cooled reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was purified by RP-HPLC to obtain 1.9 g 4-Methoxymethyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazole-5-carboxylic acid methyl ester.

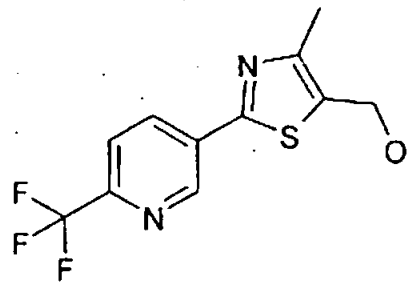
C13H11F3N2O3S (332.30), MS(ESI): 333.0 (M+H+).

5-(5-Chloromethyl-4-methoxymethyl-thiazol-2-yl)-2-trifluoromethyl-pyridine



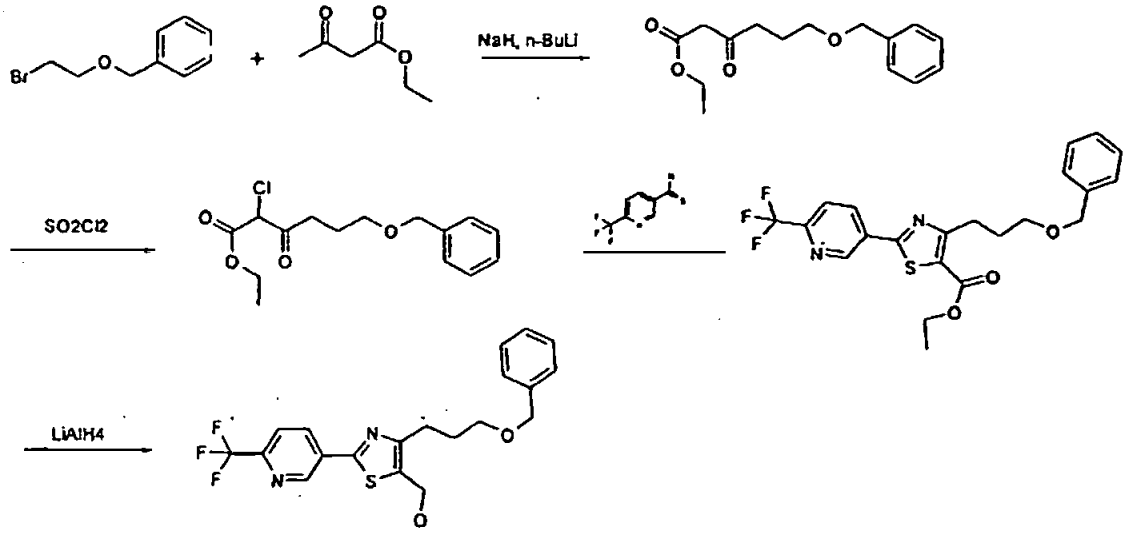
According to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole and , 5-(5-Chloromethyl-4-methoxymethyl-thiazol-2-yl)-2-trifluoromethyl-pyridine was obtained from 4-Methoxymethyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazole-5-carboxylic acid methyl ester.
C12H10ClF3N2OS (322.74),MS(ESI): 322.9 (M+H+).

[4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-methanol

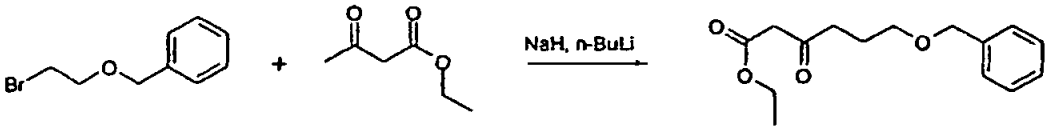


According to the method described for [4-Methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-methanol, [4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-methanol was obtained from 6-Trifluoromethyl-thionicotinamide (derived from 6-(Trifluormethyl)nicotinamide according to the method described for and Cyclohexanecarbothioic acid amide) and Ethyl 2-chloroacetoacetate.
C11H9F3N2OS (274.27), MS(ESI): 275.1 ($M+H^+$).

[4-(3-Benzyloxy-propyl)-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-methanol



6-Benzyloxy-3-oxo-hexanoic acid ethyl ester



To a stirred suspension of 2.44 g sodium hydride (55% in oil) in 80 ml tetrahydrofuran were added 7.0 ml ethyl acetoacetate dissolved in 25 ml tetrahydrofuran at –40°C. The resulting mixture was stirred at –20°C for thirty minutes. The reaction mixture became clear. Then 22.0 ml n-butyllithium (2.5 M in n-heptane) were added and the reaction mixture was stirred at 0°C for fifteen minutes. Then 7.3 ml benzyl 2-bromoethylether, dissolved in 25 ml tetrahydrofuran, were added. The reaction mixture was stirred at 0°C for two hours and then at room temperature overnight.

200 ml saturated NH4Cl solution was added and the mixture extracted three times with portions of 150 ml ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO4 and then the solvent was evaporated in vacuo to obtain 13.9 g of crude 6-Benzyloxy-3-oxo-hexanoic acid ethyl ester as a yellow oil.. This material was used in the next step without purification.

C15H20O4 (264.32), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 4:1) = 0.23.

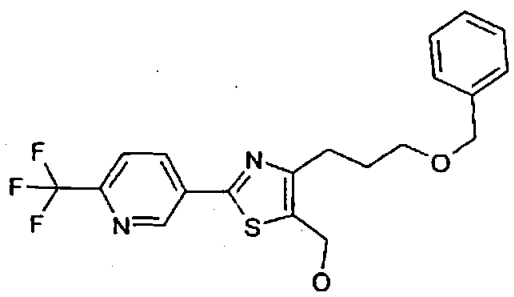
6-Benzyloxy-2-chloro-3-oxo-hexanoic acid ethyl ester



To a stirred solution of 13.9 g of crude 6-Benzyloxy-3-oxo-hexanoic acid ethyl ester in 50 ml dichloromethane were added dropwise 4.3 ml sulfuryl chloride. The reaction mixture was stirred at 0°C and then at room temperature for thirty minutes. The reaction mixture was poured on ice and extracted three times with portions of 150 ml dichloromethane. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO4 and then the solvent was evaporated in vacuo to obtain 14.9 g of crude 6-Benzyloxy-2-chloro-3-oxo-hexanoic acid ethyl ester as a yellow oil.

C15H19ClO4 (298.77), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 9:1) = 0.16.

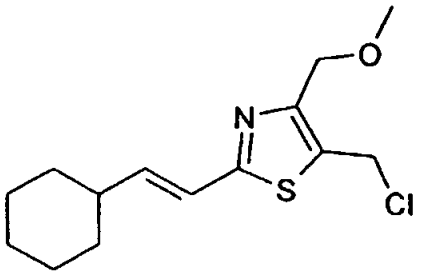
[4-(3-Benzyloxy-propyl)-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-methanol



According to the method described for [4-Methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-methanol, [4-(3-Benzyloxy-propyl)-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-methanol was obtained from 6-Trifluoromethyl-thionicotinamide (derived from 6-(Trifluormethyl)nicotinamide according to the method described for and Cyclohexanecarbothioic acid amide) and 6-Benzyloxy-2-chloro-3-oxo-hexanoic acid ethyl ester.

C20H19F3N2O2S (408.45), MS(ESI): 409.2 ($M+H^+$).

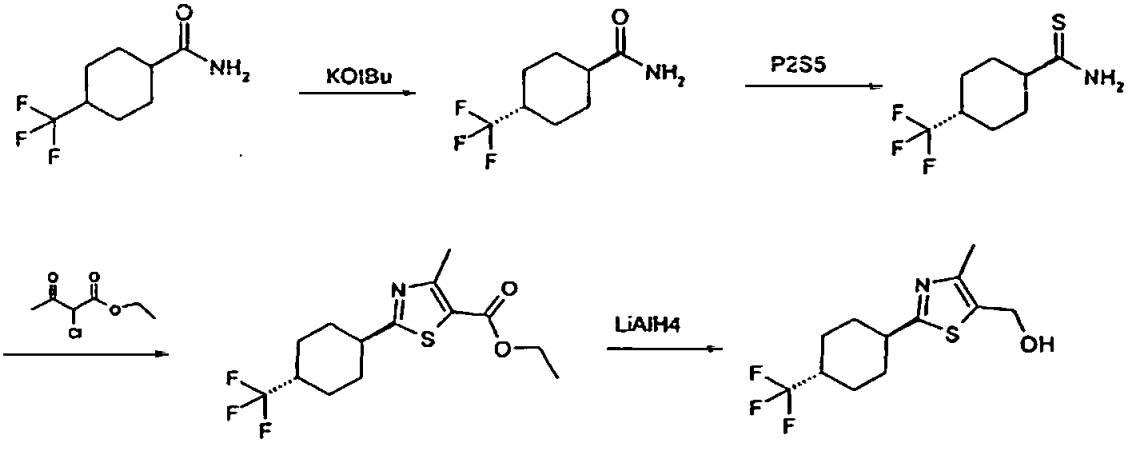
5-Chloromethyl-2-(2-cyclohexyl-vinyl)-4-methoxymethyl-thiazole



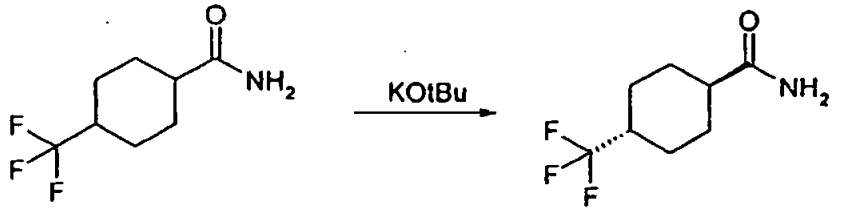
According to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole and 5-Chloromethyl-2-(4,4-difluoro-cyclohexyl)-4-methoxymethyl-thiazole , 5-Chloromethyl-2-(2-cyclohexyl-vinyl)-4-methoxymethyl-thiazole was obtained from 2-Chloro-4-methoxy-3-oxo-butyric acid methyl ester and 3-cyclohexyl-acrylic acid.

C14H20ClNOS (285.84),MS(ESI): 286.1 (M+H+).

[4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-methanol



trans-1,4-Trifluoromethyl-cyclohexanecarboxylic acid amide

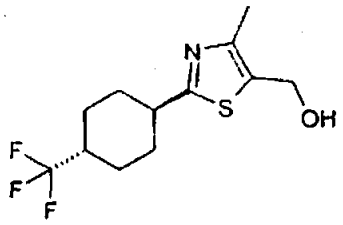


14.0 g 4-Trifluoromethyl-cyclohexanecarboxylic acid amide (mixture of cis and trans, obtained from commercially available 4-(trifluormethyl)cyclohexylcarboxylic acid according to the method described for 1-Methyl-cyclohexanecarboxylic acid amide)

was dissolved in 140 ml methanol and separated in 10 portions. To each portion was added 2.4 g potassium tert.-butoxide and each mixture heated under microwave irradiation at 90°C for thirty minutes. The portions were then combined, the solvent evaporated in vacuo and the residue dissolved in 100 ml ethyl acetate and 100 ml water. The aqueous phase was extracted three times with portions of 100 ml ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO4. The solvent was removed in vacuo to obtain 12.68 g trans-1,4-Trifluoromethyl-cyclohexanecarboxylic acid amide as a solid.

=C8H12F3NO (195.19),MS(ESI): 196.2 (M+H+).

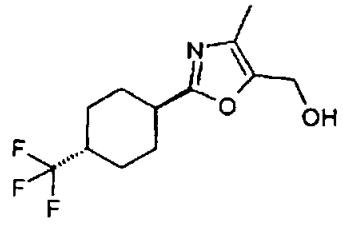
[4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-methanol



According to the method described for [4-Methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-methanol, [4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-methanol was obtained from trans-1,4-Trifluoromethyl-cyclohexanecarbothioic acid amide (derived from trans-1,4-Trifluoromethyl-cyclohexanecarboxylic acid amide according to the method described for Cyclohexanecarbothioic acid amide) and Ethyl 2-chloroacetoacetate.

C12H16F3NOS (279.33), MS(ESI): 280.1 ($M+H^+$).

[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-methanol



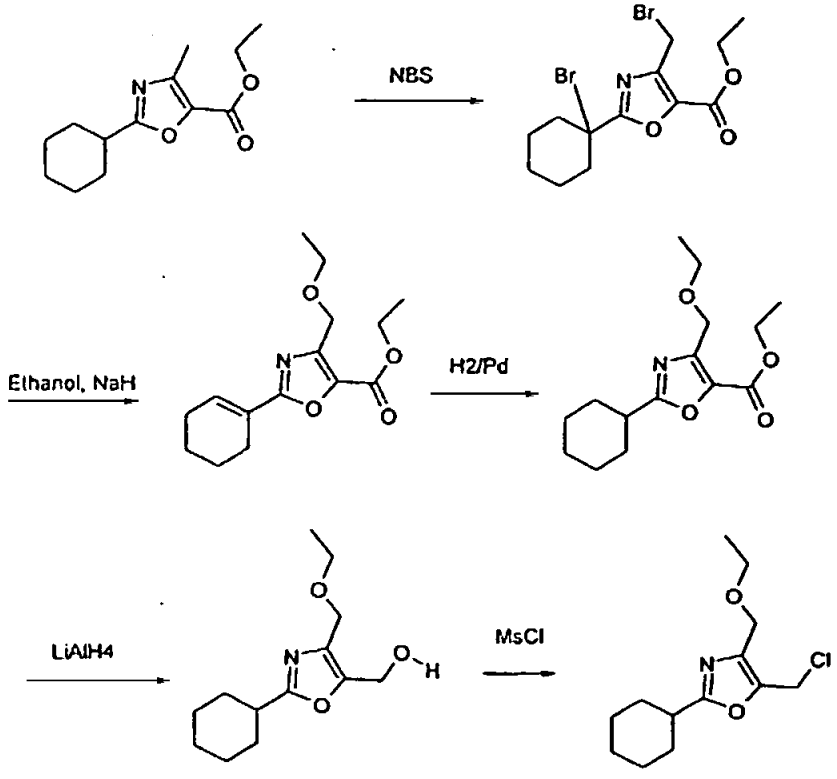
According to the method described for [4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-methanol, [4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-methanol was

obtained from trans-1,4-trfluoromethyl-cyclohexanecarboxylic acid amide and ehyl 2-chloroacetoacetate.

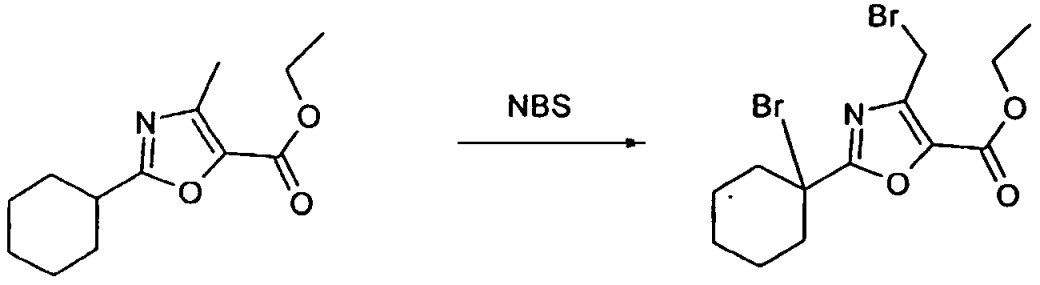
C12H16F3NO2 (263.26), MS(ESI): 264.2 ($M+H^+$).

Building block synthesis according to process C:

5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-4-ethoxymethyl-oxazole

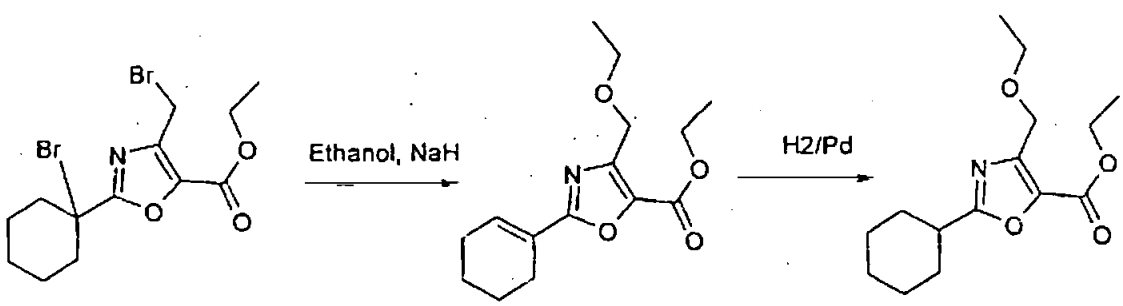


2-(1-Bromo-cyclohexyl)-4-bromomethyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester



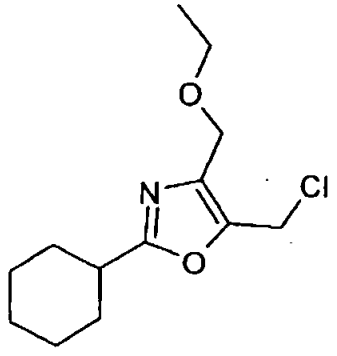
To a refluxing mixture of 5.0 g 2-Cyclohexyl-4-methyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester (derived from commercially available cyclohexanecarboxamide and Ethyl 2-chloroacetoacetate according to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-

(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole) in 150 ml tetrachloro-methane were added portionwise a mixture of 9.38 g N-bromosuccinimide and 2.77 g 2,2'-Azobis(2-methylpropionitrile). The reaction mixture was heated under reflux for three hours. The cooled reaction mixture was filtered over a celite pad, the filtrate was evaporated in vacuo and the resulting residue was purified by chromatography on silica gel with the eluent n-heptane : ethyl acetate = 20:1 => 5:1 to provide 5.0 g 2-(1-Bromo-cyclohexyl)-4-bromomethyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester as an oil.
C13H17Br2NO3 (395.09),MS(ESI): 394.0, 396.0, 397.9 (M+H+), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 2:1) = 0.50.



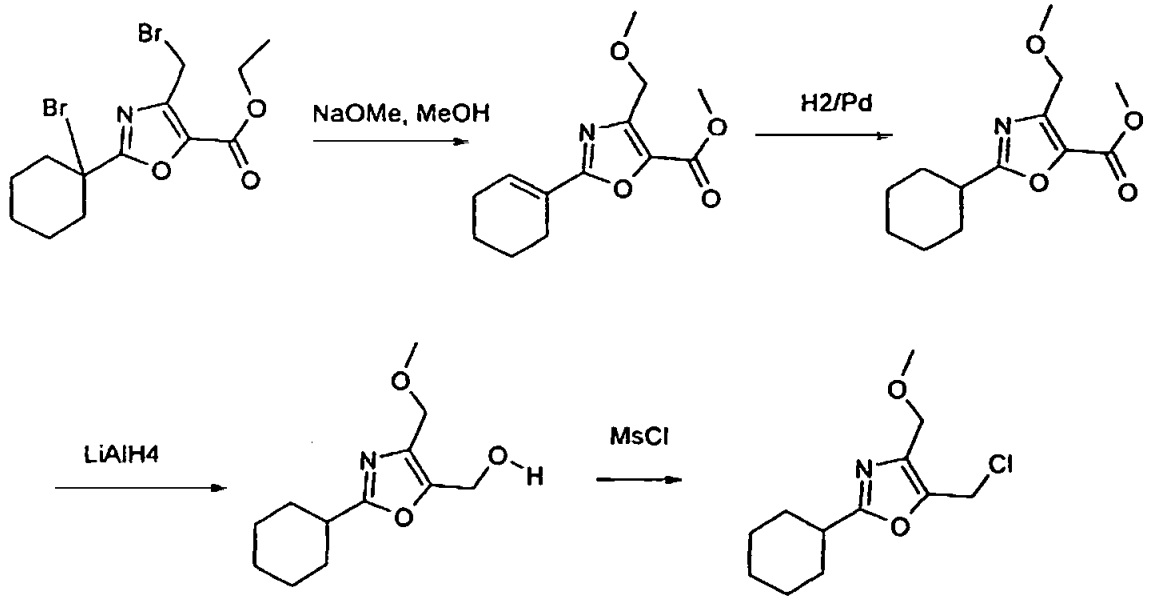
2-Cyclohexyl-4-ethoxymethyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester
1.25 g 2-(1-Bromo-cyclohexyl)-4-bromomethyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester was dissolved in 15 ml ethanol. 176 mg sodium hydride were added and the reaction mixture stirred at 65°C for one hour. The cooled reaction mixture was neutralized by the addition of acetic acid (pH ~ 6). 50 mg palladium on charcoal (10%) were added and the reaction mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen for one hour. The catalysator was filtered off through a pad of celite, the filtrate was evaporated in vacuo and the resulting crude material was purified by reversed phase HPLC to obtain 370 mg 2-Cyclohexyl-4-ethoxymethyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester as an oil.
C15H23NO4 (281.35), MS(ESI): 282.2 (M+H+).

5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-4-ethoxymethyl-oxazole

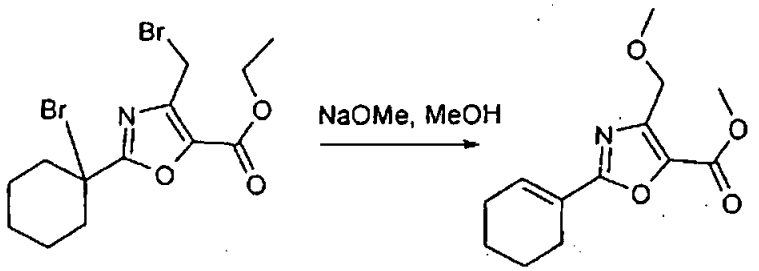


According to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole, 5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-4-ethoxymethyl-oxazole was obtained from 2-Cyclohexyl-4-ethoxymethyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester. C13H20ClNO2 (257.76),MS(ESI): 258.2 (M+H+).

5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-4-methoxymethyl-oxazole



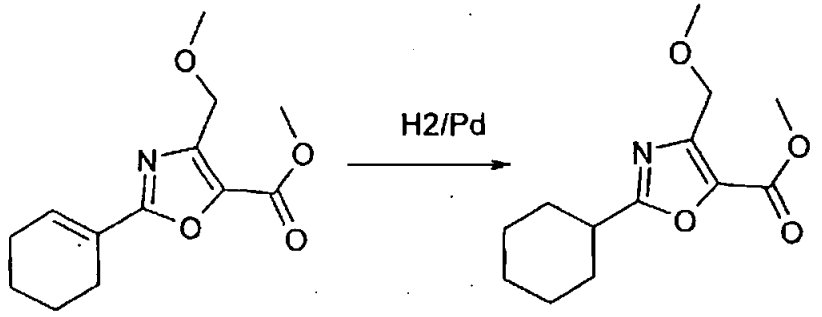
2-Cyclohex-1-enyl-4-methoxymethyl-oxazole-5-carboxylic acid methyl ester



14.7 g 2-(1-Bromo-cyclohexyl)-4-bromomethyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester were dissolved in 150 ml methanol. 6.03 g sodium methylate were added and the reaction mixture stirred at 65°C for one hour. The cooled reaction mixture was acidified by addition of acetic acid (pH ~6) . The solvent was removed in vacuo. The residue was dissolved in 250 ml ethyl acetate and washed with 80 ml water and brine, dried over MgSO4 and then the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by reversed phase HPLC to obtain 5.30 g 2-Cyclohex-1-enyl-4-methoxymethyl-oxazole-5-carboxylic acid methyl ester as an oil.

C13H17NO4 (251.28), MS(ESI): 252.2 (M+H+), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 4:1) = 0.14 .

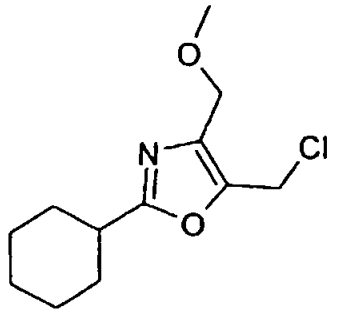
2-Cyclohexyl-4-methoxymethyl-oxazole-5-carboxylic acid methyl ester



5.30 g 2-Cyclohex-1-enyl-4-methoxymethyl-oxazole-5-carboxylic acid methyl ester were dissolved in 40 ml methanol. 500 mg palladium on charcoal (10%) were added and the reaction mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen overnight. The catalysator was filtered off through a pad of celite, the filtrate was evaporated in vacuo to obtain 4.70 g 2-Cyclohexyl-4-methoxymethyl-oxazole-5-carboxylic acid methyl ester as an oil.

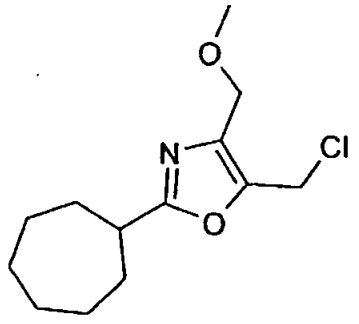
C13H19NO4 (253.30), MS(ESI): 254.3 (M+H+).

5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-4-methoxymethyl-oxazole



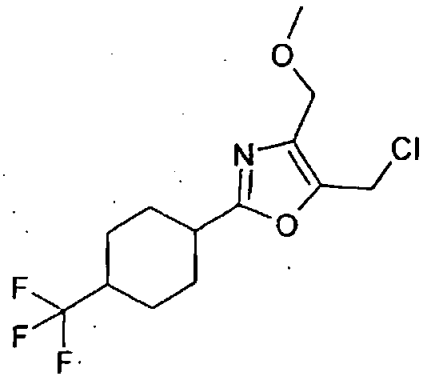
According to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole, 5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-4-methoxymethyl-oxazole was obtained from 2-Cyclohexyl-4-methoxymethyl-oxazole-5-carboxylic acid methyl ester. C12H18ClNO2 (243.74),MS(ESI): 245.2 (M+H+), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 1:1) = 0.69 .

5-Chloromethyl-2-cycloheptyl-4-methoxymethyl-oxazole



According to the method described for 5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-4-methoxymethyl-oxazole, 5-Chloromethyl-2-cycloheptyl-4-methoxymethyl-oxazole was obtained from 2-Cycloheptyl-4-methyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester (derived from commercially available cycloheptanecarboxylic acid and Ethyl 2-chloroacetoacetate according to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole).
C13H20ClNO2 (257.76), MS(ESI): 258.2 (M+H+).

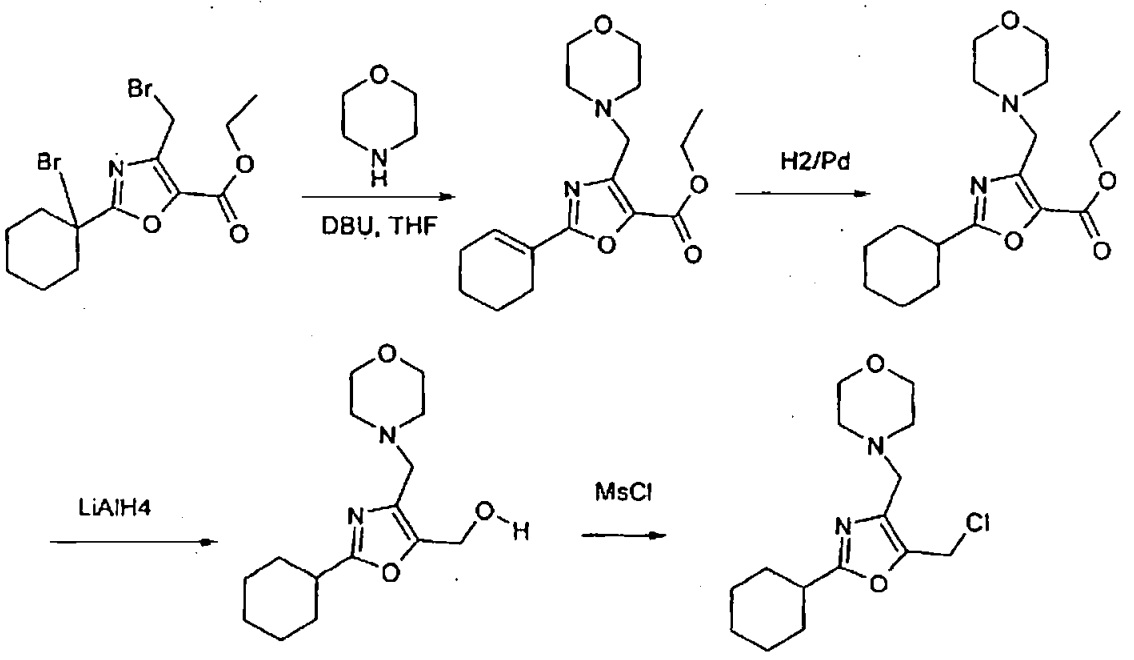
Cis/trans-5-Chloromethyl-4-methoxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazole



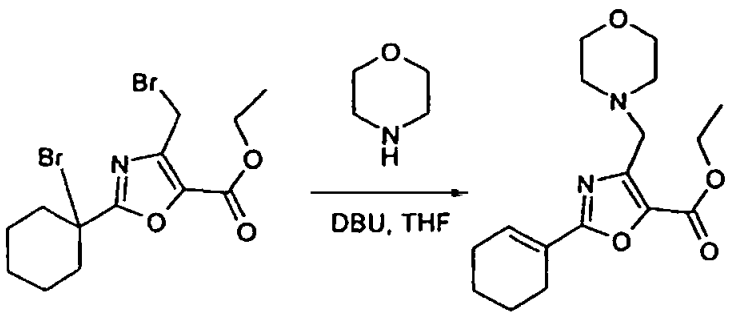
According to the method described for 5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-4-methoxymethyl-oxazole, a mixture of cis and trans 5-Chloromethyl-4-methoxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazole was obtained from cis/trans-4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester (derived from commercially available 4-Trifluoromethyl-cyclohexanecarboxylic acid and Ethyl 2-chloroacetoacetate according to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole).

C13H17ClF3NO2 (311.73), MS(ESI): 312.1 (M+H+).

4-(5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-ylmethyl)-morpholine



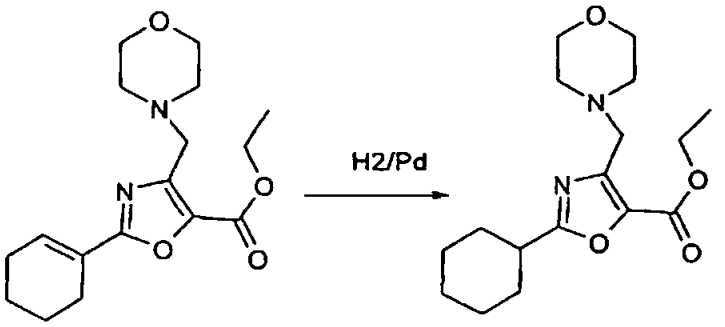
2-Cyclohex-1-enyl-4-morpholin-4-ylmethyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester



1.25 g 2-(1-Bromo-cyclohexyl)-4-bromomethyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester was dissolved in 15 ml tetrahydrofuran. 1.38 ml morpholine and 0.5 ml DBU were added and the reaction mixture stirred at 65°C for three hours. The solvent was removed in vacuo and the resulting crude material was purified by reversed phase HPLC. The lyophilisate was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated NaHCO3 and 2N NaOH solution the organic layer was dried over MgSO4. The solvent was removed in vacuo to obtain 580 mg 2-Cyclohex-1-enyl-4-morpholin-4-ylmethyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester as an oil.

C17H24N2O4 (320.39), MS(ESI): 321.2 (M+H+).

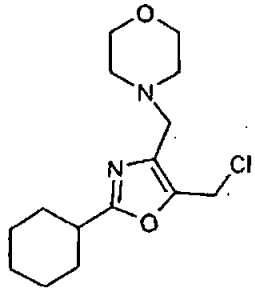
2-Cyclohexyl-4-morpholin-4-ylmethyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester



580 mg 2-Cyclohex-1-enyl-4-morpholin-4-ylmethyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester were dissolved in 15 ml methanol. 50 mg palladium on charcoal (10%) were added and the reaction mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen for one hour. The catalysator was filtered off through a pad of celite, the filtrate was evaporated in vacuo to obtain 570 mg 2-Cyclohexyl-4-morpholin-4-ylmethyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester as an oil.

C17H26N2O4 (322.41), MS(ESI): 323.3 (M+H+).

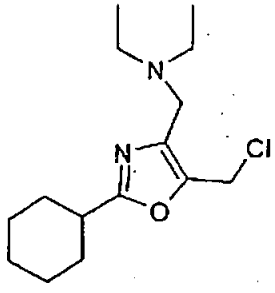
4-(5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-ylmethyl)-morpholine



According to the method described for 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole, 4-(5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-ylmethyl)-morpholine was obtained from 2-Cyclohexyl-4-morpholin-4-ylmethyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester.

C15H23ClN2O2 (298.82), MS(ESI): 299.2 (M+H+).

(5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-ylmethyl)-diethyl-amine

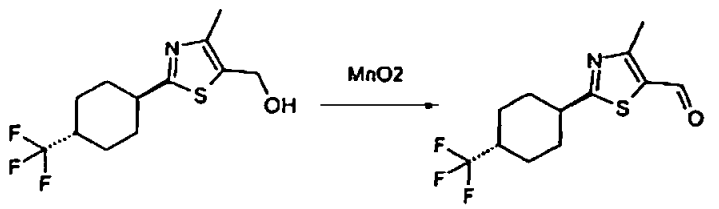


According to the method described for 4-(5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-ylmethyl)-morpholine and 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole, (5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-ylmethyl)-diethyl-amine was obtained from 2-(1-Bromo-cyclohexyl)-4-bromomethyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester and diethylamine.

C15H25ClN2O (284.83), MS(ESI): 285.2 (M+H+).

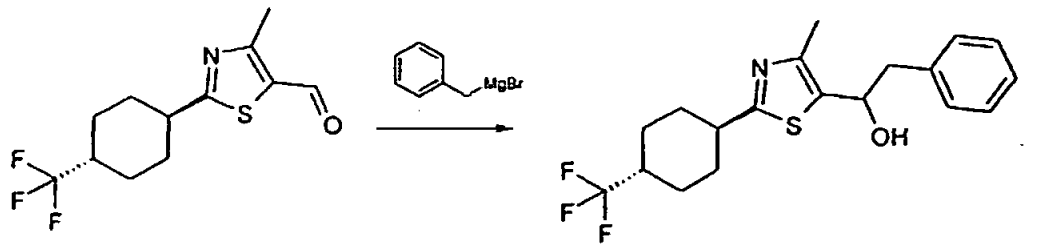
Building block synthesis according to process F:

4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-5-carbaldehyde



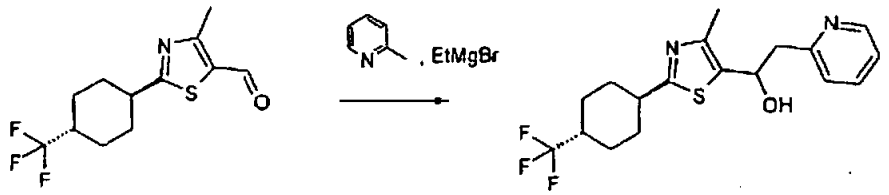
1.0 g [4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-methanol were dissolved in 30 ml dichloromethane. 4.29 g manganese (IV)dioxide were added and the resulting mixture heated under reflux for four hours. The cooled reaction mixture was filtered through a Celite pad. The filtrate was evaporated to obtain 600 mg 4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-5-carbaldehyde as a yellow oil. C12H14F3NOS (277.31), MS(ESI): 278.1(M+H+).

1-[4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-2-phenyl-ethanol



In an argon flushed flask were placed 107 mg magnesium. A small crystal of iodine were added. After ten minutes 20 ml diethylether were added. 0.1 ml benzyl bromide were added. When the reaction started the brown colour of the iodine vanished. Then 680 mg of benzyl bromide were added. The reaction temperature raised to 35 °C. When the reaction temperature decreased to room temperature it was stirred for additional thirty minutes. Then 600 mg 4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-5-carbaldehyde, dissolved in 10 ml diethylether, were added and stirred at room temperature for fifteen minutes. The reaction mixture was then cooled in an ice bath and quenched by addition of 20 ml water. The mixture was extracted three times with portions of 50 ml ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO4. The solvent was evaporated in vacuo to obtain 1.10 g 1-[4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-2-phenyl-ethanol as a yellow oil. C19H22F3NOS (369.45), MS(ESI): 370.2 (M+H+), Rf(n-heptane:ethyl acetate = 2.1) = 0.18.

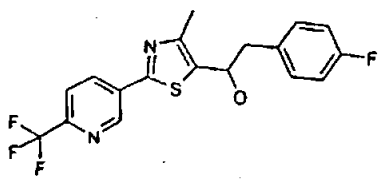
1-[4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-2-pyridin-2-yl-ethanol



4.3 ml of a 1M solution of ethylmagnesiumbromide was added to a solution of 0.43 ml 2-picoline in 40 ml dibutylether.The rection mixture was stirred at 140°C for forty minutes. Then an argon current was bubbled through the reaction mixture for ten minutes. The mixture was cooled to 70°C . 1.0 g 4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-5-carbaldehyde, dissolved in 50 ml tetrahydrofuran, were added and stirred at room temperature for thirty minutes. The reaction mixture was pored on ice and extracted three times with portions of 80 ml ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO4. The solvent was evaporated in vacuo. The resulting residue was purified on silica gel with the eluent n-heptane:ethyl acetate = 40:1 => 1:10 to obtain 580 mg 1-[4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-2-pyridin-2-yl-ethanol as a yellow oil.

C18H21F3N2OS (370.44), MS(ESI): 371.2 (M+H+), Rf(n-heptane:ethyl acetate = 1.1) = 0.06.

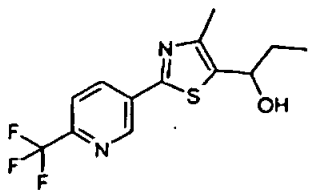
2-(4-Fluoro-phenyl)-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethanol



According to the method described for 1-[4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-2-phenyl-ethanol, 2-(4-Fluoro-phenyl)-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethanol was obtained from 4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazole-5-carbaldehyde (derived from [4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-methanol according to the method described for 4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-5-carbaldehyde) and 4-fluorbenzylmagnesiumbromide.

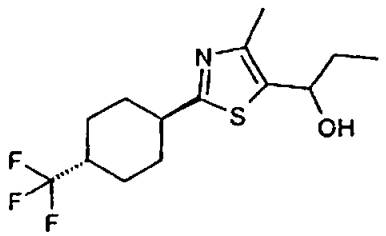
C18H14F4N2OS (382.38), MS(ESI): 383.1 (M+H+).

1-[4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol



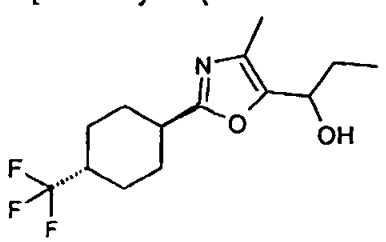
According to the method described for 1-[4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-2-phenyl-ethanol, 1-[4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol was obtained from 4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazole-5-carbaldehyde (derived from [4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-methanol according to the method described for 4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-5-carbaldehyde) and ethylmagnesiumbromide. C13H13F3N2OS (302.32), MS(ESI): 303.1 (M+H+).

1-[4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol



According to the method described for 1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-2-phenyl-ethanol, 1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol was obtained from 4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-5-carbaldehyde and ethylmagnesiumbromide. C14H20F3NOS (307.38), MS(ESI): 308 ($M+H^+$).

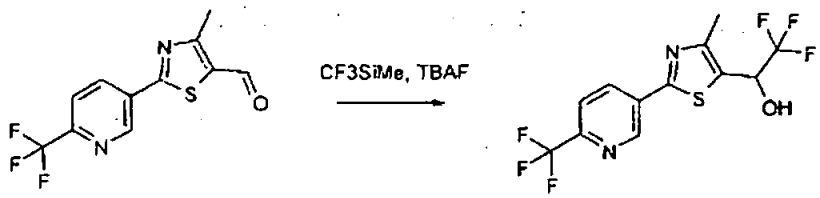
1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propan-1-ol



According to the method described for 1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-2-phenyl-ethanol, 1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propan-1-ol was obtained from 4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazole-5-carbaldehyde (derived from [4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-methanol according to the method described for 4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-5-carbaldehyde) and ethylmagnesiumbromide. C14H20F3NO2 (291.32), MS(ESI): 292.2 ($M+H^+$).

Building block synthesis according to process G:

2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethanol



To an ice cooled solution of 2.0 g 4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazole-5-carbaldehyde (derived from [4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-methanol according to the method described for 4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-5-carbaldehyde) and 1.09 ml (trifluormethyl)trimethylsilane in 10 ml tetrahydrofuran were added 100 mg tetrabutylammoniumfluoride. The reaction mixture was stirred at room temperature for thirty minutes. Then 20 ml 2N HCL were added and the mixture stirred at room temperature for thirty minutes. The mixture was extracted three times with portions of 50 ml ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO4. The solvent was evaporated in vacuo to obtain 1.5 g 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethanol as a solid. C12H8F6N2OS (342.26), MS(ESI): 343.1 (M+H+).

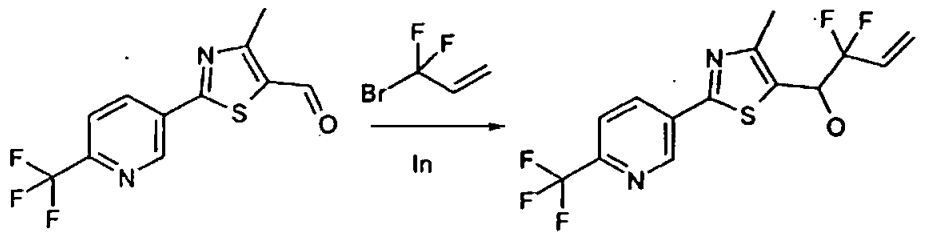
2,2,2-Trifluoro-1-[trans-1,4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethanol



According to the method described for 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethanol, 2,2,2-Trifluoro-1-[trans-1,4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethanol was obtained from 4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-5-carbaldehyde and (trifluormethyl)trimethylsilane.

C13H15F6NOS (347.33), MS(ESI): 348.1 (M+H+).

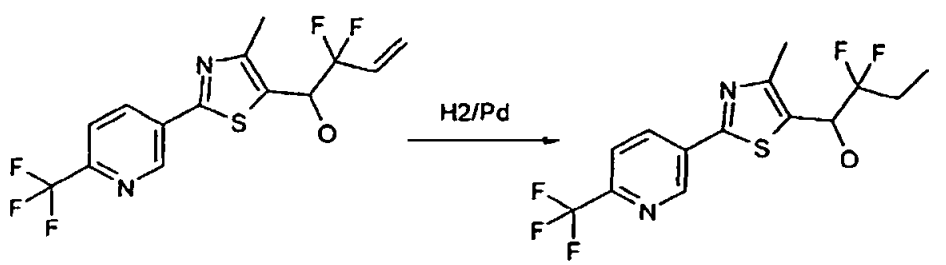
2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-but-3-en-1-ol



To a solution of 5.0 g 4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazole-5-carbaldehyde (derived from [4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-methanol according to the method described for 4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-5-carbaldehyde) and 4.33 g 3-bromo-3,3-difluorpropene in 25 ml dimethylformamide. 2.11 g Indium were added and the resulting suspension was stirred in an ultrasonic bath for three hours. Then 20 ml 1N HCL were added and the mixture stirred at room temperature for thirty minutes. The mixture was extracted three times with portions of 50 ml ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO4. The solvent was evaporated in vacuo. The resulting residue was purified by reversed phase HPLC to obtain 4.67 g 2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-but-3-en-1-ol as a colourless lyophilisate.

C14H11F5N2OS (350,31), MS(ESI): 351.1 (M+H+).

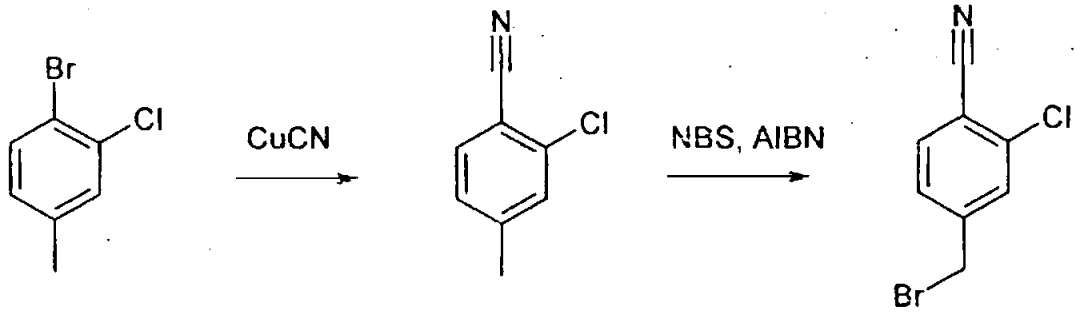
2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butan-1-ol



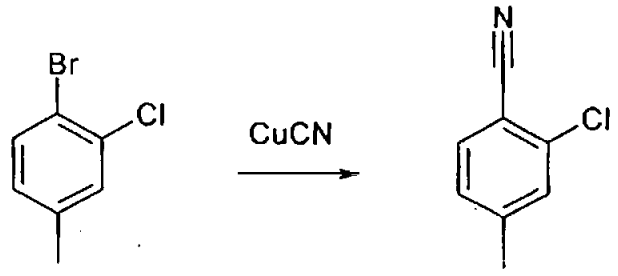
500 mg 2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-but-3-en-1-ol were dissolved in 50 ml ethyl acetate. 50 mg palladium (5% on charcoal) were added and the reaction mixture stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere. After three hours the catalyst was filtered off and the filtrate evaporated in vacuo to obtain 490 mg 2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butan-1-ol as a white solid.
C14H13F5N2OS (352.33), MS(ESI): 353.1 (M+H+).

Building block synthesis according to process H:

4-Bromomethyl-2-chloro-benzonitrile

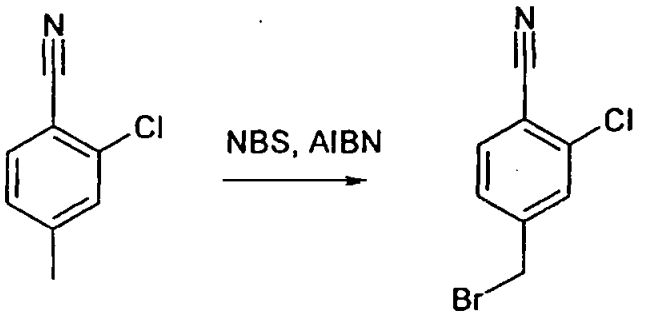


2-Chloro-4-methyl-benzonitrile



25.0 g 4-bromo-3-chlorotoluene and 21.8 g copper (I) cyanide were dissolved in 200 ml dimethylformamide and stirred at 150°C for three hours.The cooled reaction mixture was diluted by addition of 300 ml ethyl acetate and washed three times with portions of 150 ml saturated NH4Cl solution. The precipitates were filtered off and the filtrate dried over MgSO4 and then reduced in vacuo to obtain 17.3 g 2-Chloro-4-methyl-benzonitrile. This material was used without purification in the next step.
C8H6ClN (151.60).

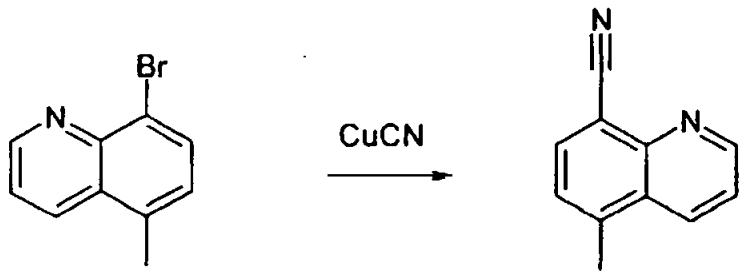
4-Bromomethyl-2-chloro-benzonitrile.



17.3 g 2-Chloro-4-methyl-benzonitrilewere dissolved in 50 ml tetrachloromethane and heated to reflux. A mixture of 24.3 g N-bromosuccinimide and 7.48 g 2,2´-azobis(2-methylpropionitrile) were added in five portions over a period of one hour. The rection mixture was heated under reflux for additional three hours. The cooled reaction mixture was then filtered through a celite pad. The filtrate was washed with 100 ml saturated NaHCO3 solution, dried over MgSO4 and the solvent was removed in vacuo. The resulting residue was dissolved in 200 ml tetrahydrofuran and cooled in an ice bath to 0°C. 88.0 ml Diethyl phosphite were added, followed by the addition of 117.0 ml N,N-Diisopropylethylamin. The cooling bath was removed and the reaction mixture stirred at room temperature for four hours. The reaction mixture was poured in 400 ml 50% NaHCO3 solution and extracted with 400 ml diethylether. The organic layer was separated and washed with 200 ml 50% NaHCO3 solution and 200 ml water and then dried over MgSO4. The solvent was removed in vacuo. The resulting residue was purified on silica gel with the eluent n-heptane ethyl acetate = 19:1 to obtain 13.0 g 4-Bromomethyl-2-chloro-benzonitrile as a solid.

C8H5BrClN (230.49), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 4:1) = 0.31.

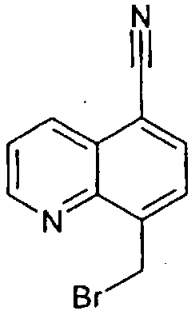
8-Methyl-quinoline-5-carbonitrile



4.0 g 8-Bromo-5-methyl-quinoline and 1.69 g copper (I) cyanide were dissolved in 16 ml dimethylformamide and stirred at 200°C for thirty minutes under microwave irradiation. The cooled reaction mixture was poured in 50 ml 2N HCL and extracted with 100 ml ethyl acetate. The organic layer was washed with 50 ml 2N HCl and 30 ml brine and then dried over MgSO4. The solvent was removed in vacuo. The resulting residue was purified on silica gel with the eluent n-heptane ethyl acetate = 2:1 to obtain 3.0 g 8-Methyl-quinoline-5-carbonitrile.

C11H8N2 (168.20), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 4:1) = 0.20.

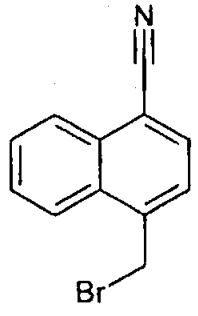
8-Bromomethyl-quinoline-5-carbonitrile



According to the method described for 4-Bromomethyl-2-chloro-benzonitrile, 8-Bromomethyl-quinoline-5-carbonitrile was obtained from 8-Methyl-quinoline-5-carbonitrile.

C11H7BrN2 (247.10), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 4:1) = 0.24.

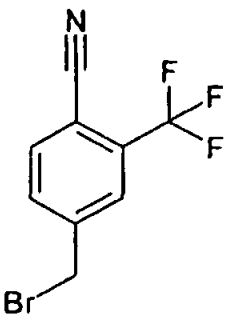
4-Bromomethyl-naphthalene-1-carbonitrile



According to the method described for 4-Bromomethyl-2-chloro-benzonitrile, 4-Bromomethyl-naphthalene-1-carbonitrile was obtained from commercially available 1-cyano-4-metylnaphthalene.

C12H8BrN (246.11), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 4:1) = 0.38.

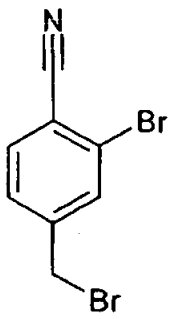
4-Bromomethyl-2-trifluoromethyl-benzonitrile



According to the method described for 4-Bromomethyl-2-chloro-benzonitrile, 4-Bromomethyl-2-trifluoromethyl-benzonitrile was obtained from commercially available 4-methyl-2-(trifluoromethyl)-benzonitrile.

C9H5BrF3N (264.05), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 4:1) = 0.25.

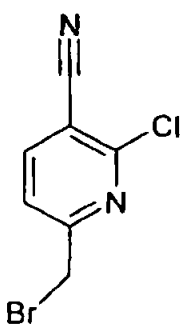
2-Bromo-4-bromomethyl-benzonitrile



According to the method described for 4-Bromomethyl-2-chloro-benzonitrile, 2-Bromo-4-bromomethyl-benzonitrile was obtained from commercially available 2-Bromo-4-methyl-benzonitrile.

C8H5Br2N (274.94), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 4:1) = 0.30.

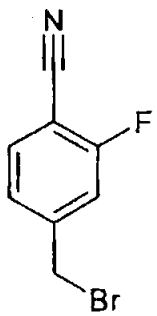
6-Bromomethyl-2-chloro-nicotinonitrile



According to the method described for 4-Bromomethyl-2-chloro-benzonitrile, 6-Bromomethyl-2-chloro-nicotinonitrile was obtained from commercially available 2-Chloro-6-methyl-nicotinonitrile.

C7H4BrClN2 (231.48), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 1:1) = 0.48.

4-Bromomethyl-2-fluoro-benzonitrile

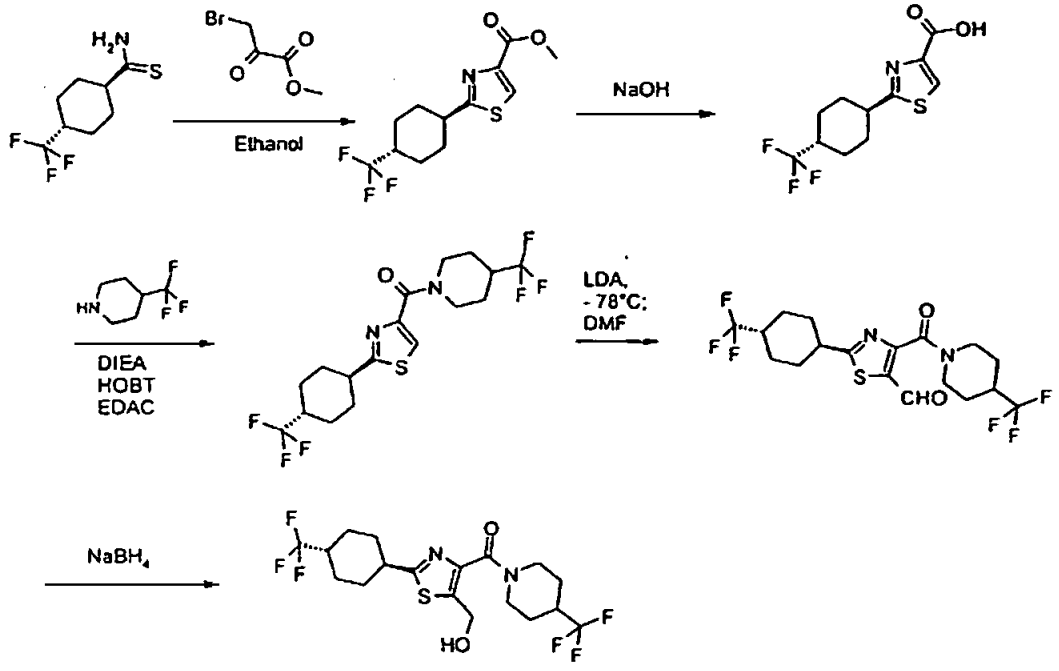


According to the method described for 4-Bromomethyl-2-chloro-benzonitrile, 4-Bromomethyl-2-fluoro-benzonitrile was obtained from commercially available 2-Fluoro-4-methyl-benzonitrile.

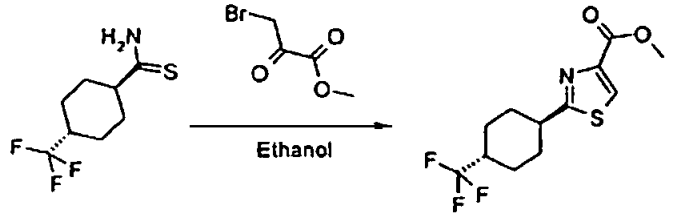
C8H5BrFN (214.04), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 4:1) = 0.25.

Building block synthesis according to process K:

[5-Hydroxymethyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-4-yl]-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-methanone



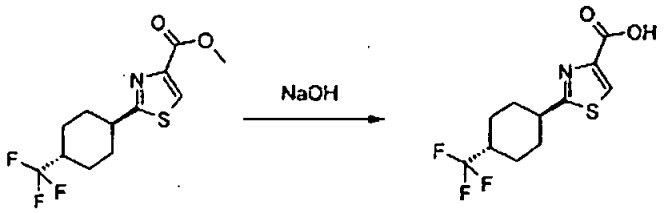
2-(trans-1,4-Trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester



To a solution of 5.2 g of trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexanecarbothioic acid amide in 80 mL of ethanol was dropwise added 3.4 mL of methyl bromopyruvate. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature, concentrated under reduced pressure then 100 mL of ethyl acetate was added. The resulting suspension was stirred for 45 minutes at 0°C and the solid was filtered, washed with heptane and diisopropyl ether to give 5.7 g of 2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester as a white solid.

C12H14F3NO2S (293.31), MS(ESI): 294 ($M+H^+$).

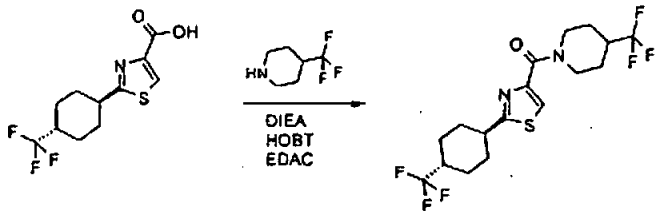
2-(trans-1,4-Trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-4-carboxylic acid



To a solution of 6.2 g of 2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester in 70 mL of ethanol at 0°C was added 32 mL of a 1M aqueous solution of sodium hydroxide. The resulting mixture was stirred for 1 hour allowing the temperature to warm up to room temperature. Additional 5 mL of a 1M aqueous solution of sodium hydroxide was added and the mixture was stirred for 15 minutes at room temperature. 150 mL of water was added and the reaction mixture was extracted with 20 mL of ethyl acetate. The aqueous layer was acidified with a saturated aqueous solution of KHSO4 and extracted several times with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give 4.6 g of 2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-4-carboxylic acid as a beige solid.

C11H12F3NO2S (279.28), MS(EI): 279 (M^+).

[2-(trans-1,4-Trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-4-yl]-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-methanone

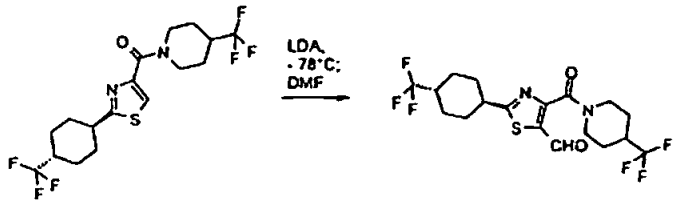


To a solution of 17.8 g of 2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-4-carboxylic acid in 700 mL of dichloromethane was added 12.1 g of 4-trifluoromethylpiperidine hydrochloride, 33 mL of N,N-diisopropylethylamine, 16 g of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride and 1.3 g of 1-hydroxybenzotriazole. The resulting mixture was stirred for 7 hours at room temperature. The reaction volume was reduced to half under reduced pressure and the mixture was poured onto water and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were dried over magnesium

sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (gradient from heptane 100 to heptane 50/ ethyl acetate 50) to give 22 g of 2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-4-carboxylic acid as a white solid.

C17H20F6N2OS (414.42), MS(ESI): 415 ($M+H^+$).

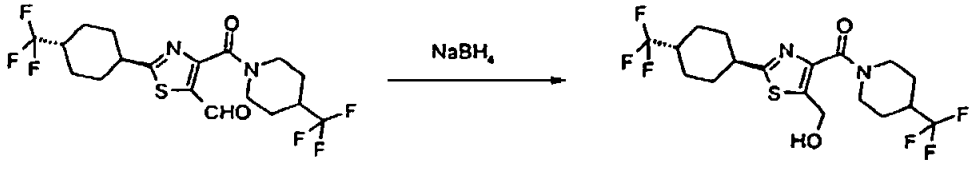
2-(trans-1,4-Trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl)-thiazole-5-carbaldehyde



To a solution of 22 g of 2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazole-4-carboxylic acid in 300 mL of tetrahydrofuran at –78°C was dropwise added 47.8 mL of a 2M solution of lithium diisopropyl amide in tetrahydrofuran/heptane. The resulting mixture was stirred for 5 minutes at –78°C and 11.7 mL of anhydrous dimethylformamide was added. The resulting mixture was stirred for 15 minutes at –78°C. 5 mL of ethyl acetate and 2 mL of water were added and the temperature was allowed to warm up to room temperature. The reaction mixture was poured onto water and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (gradient from heptane 100 to heptane 50/ ethyl acetate 50) to give 16.8 g of 2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl)-thiazole-5-carbaldehyde as a white solid.

C18H20F6N2O2S (442.43), MS(ESI): 443 ($M+H^+$).

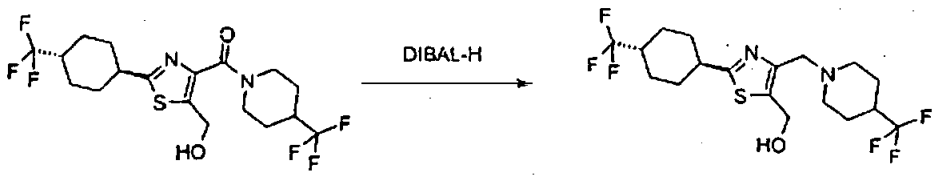
[5-Hydroxymethyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-4-yl]-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-methanone



To a solution of 5 g of 2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl)-thiazole-5-carbaldehyde in 90 mL of methanol at 0°C was added 427 mg of sodium borohydride. The resulting mixture was stirred for 15 minutes at 0°C and ethyl acetate/water were added. The reaction mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give 5 g of [5-hydroxymethyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-4-yl]-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-methanone as a colorless gum.

$C_{18}H_{22}F_6N_2O_2S$ (444.41), MS(ESI): 445.0 ($M+H^+$).

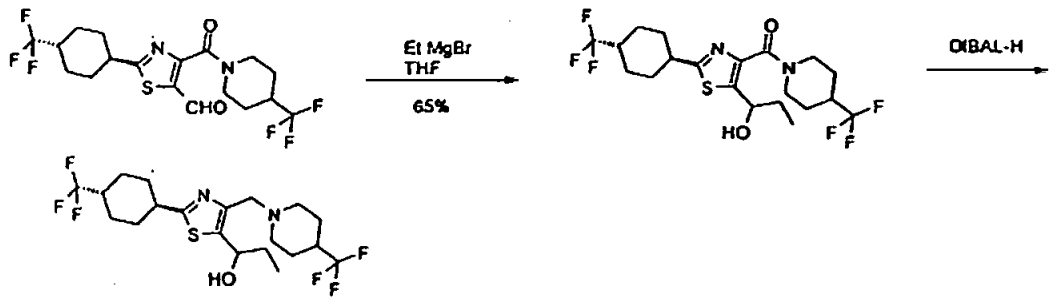
[2-(trans-1,4-Trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-methanol



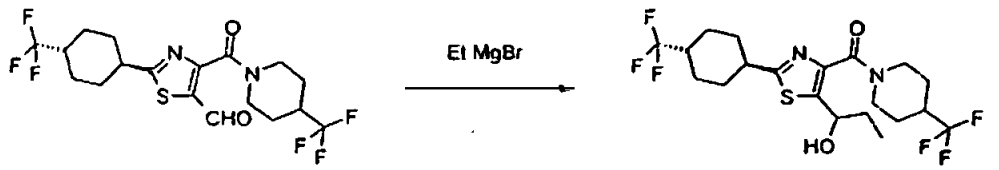
To a solution of 5 g of [5-hydroxymethyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-4-yl]-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-methanone in 50 mL of tetrahydrofuran at room temperature was added 10 mL of a 1M solution of diisobutyl aluminium hydride in tetrahydrofuran. The resulting mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Additional 11.5 mL of a 1M solution of diisobutyl aluminium hydride in tetrahydrofuran was added and the mixture was stirred for 45 minutes at room temperature. Since there is remaining starting material, additional 23 mL of a 1M solution of diisobutyl aluminium hydride was added and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. Since there is remaining starting material, additional 10 mL of a 1M solution of diisobutyl aluminium hydride was added and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. The solvent was partially removed under reduced pressure and the mixture was poured onto cold aqueous solution of NaHSO4 and dichloromethane. The reaction mixture was extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure; The residue was triturated in diisopropyl ether/

heptane and filtered to give 1.75 g of [2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-methanol as a white solid.
C18H24F6N2OS (430.46), MS(ESI): 431.1 ($M+H^+$).

1-[2-(trans-1,4-Trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol

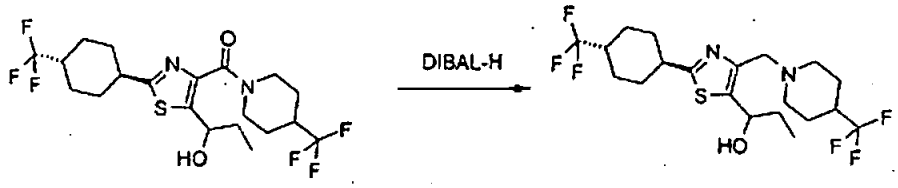


[5-(1-Hydroxy-propyl)-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-4-yl]-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-methanone



To a solution of 0.67 g of 2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl)-thiazole-5-carbaldehyde in 6 mL of tetrahydrofuran at 0°C was added 1.5 mL of a 1M solution of ethyl magnesium bromide. The resulting mixture was stirred for 35 minutes at 0°C. Additional 0.5 mL of a 1M solution of ethyl magnesium bromide was added. After 10 minutes at 0°C, the reaction mixture was poured onto ethyl acetate/saturated aqueous ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (gradient from heptane 99/ ethyl acetate 1 to heptane 50/ ethyl acetate 50) to give 0.5 g of [5-(1-hydroxy-propyl)-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-4-yl]-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-methanone as a colorless gum.
C20H26F6N2O2S (472.50), MS(ESI): 473.2 ($M+H^+$).

1-[2-(trans-1,4-Trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol

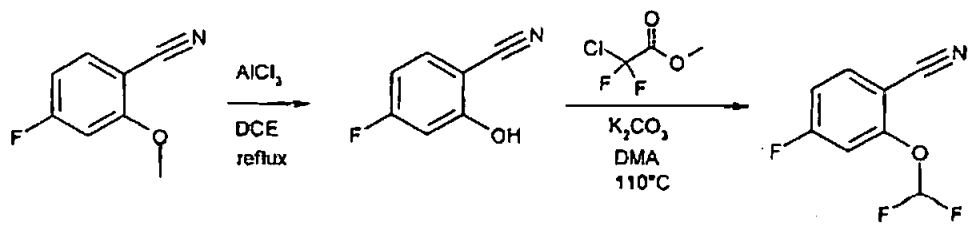


To a solution of 5.9 g of [5-(1-hydroxy-propyl)-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-4-yl]-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-methanone in 60 mL of tetrahydrofuran at room temperature was added 15 mL of a 1M solution of diisobutyl aluminium hydride in tetrahydrofuran. The resulting mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Additional 5 mL of a 1M solution of diisobutyl aluminium hydride in tetrahydrofuran was added and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. Since there is remaining starting material, additional 5 mL of a 1M solution of diisobutyl aluminium hydride was added and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. The mixture was poured onto an aqueous solution of NaHSO4 and dichloromethane and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (gradient from heptane 90/ ethyl acetate 10 to heptane 50/ ethyl acetate 50) to give 3.5 g of 1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol.

C20H28F6N2OS (458.51), MS(ESI): 459.1 ($M+H^+$).

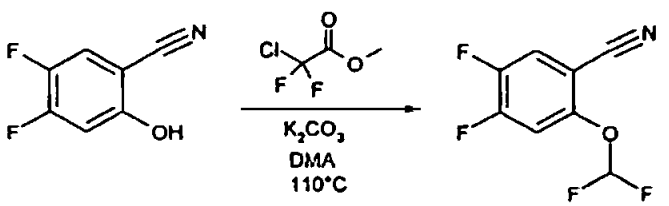
Building block synthesis according to process L:

2-Difluoromethoxy-4-fluoro-benzonitrile



4-Fluoro-2-methoxy-benzonitrile was prepared according to a previous publication:[1]
To a solution of 1 g of 4-fluoro-2-methoxy-benzonitrile in 15 mL of dichloroethane was added 1.1 g of aluminium trichloride. The resulting mixture was refluxed for 1 day then poured slowly into water and extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed twice with 10% aqueous solution of sodium hydroxide. The combined basic layers were washed twice with ethyl acetate, acidified with concentrated aqueous solution of hydrochloric acid and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water, with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give 0.78 g of 4-fluoro-2-hydroxy-benzonitrile as a white solid.
C7H4FNO (137.11), MS(ESI): 138.17 ($M+H^+$).
To a solution of 4.6 g of 4-fluoro-2-hydroxy-benzonitrile in 15 mL of anhydrous dimethylacetamide were added 6.8 g of methyl chlorodifluororacetate and 6.5 g of potassium carbonate. The resulting mixture was degassed by bubbling argon through it and heated to 110°C for 2h then an additional 6.5 g of methyl chlorodifluororacetate and 6.5 g of potassium carbonate were added. The resulting mixture was heated to 110°C for another hour then concentrated under reduced pressure. The residue was taken into ethyl acetate, washed twice with a molar aqueous solution of sodium hydroxide, with water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (gradient from heptane 100 to heptane 80/ ehtyl acetate 20) to give 4.78 g of 2-difluoromethoxy-4-fluoro-benzonitrile as a yellowish liquid.
C8H4F3NO (187.12), MS(ESI): 188.0 ($M+H^+$).

2-Difluoromethoxy-4,5-difluoro-benzonitrile



To a solution of 1 g of commercially available 4,5-difluoro-2-hydroxy-benzonitrile in 5 mL of anhydrous dimethylacetamide were added 1.3 g of methyl chlorodifluororacetate

[1] JP9143139

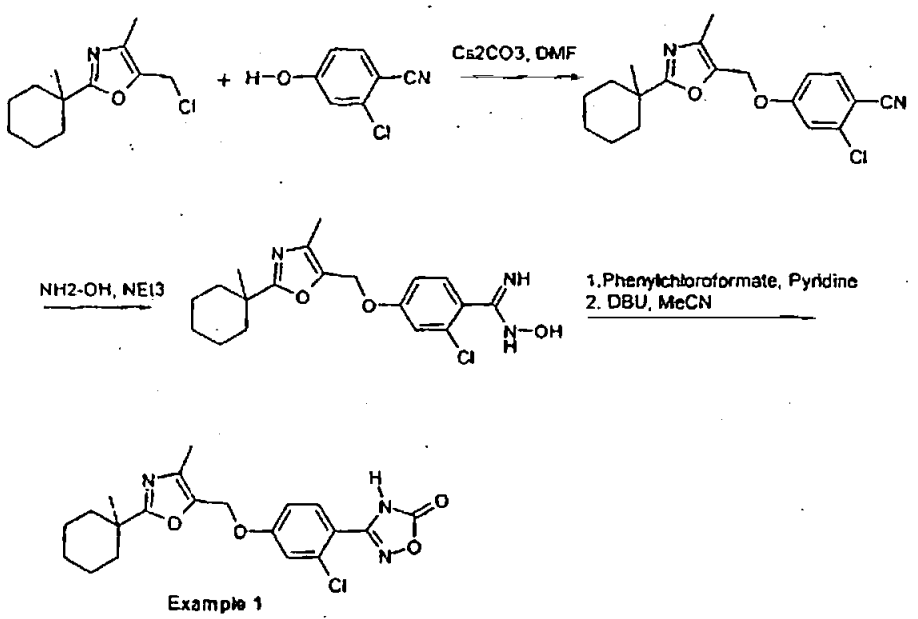
and 1.28 g of potassium carbonate. The resulting mixture was degassed by bubbling argon through it and heated to 110°C for 1.5h then concentrated under reduced pressure. The residue was taken into ethyl acetate, washed twice with a molar aqueous solution of sodium hydroxide, with water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (gradient from heptane 100 to heptane 80/ ehtyl acetate 20) to give 0.42 g of 2-difluoromethoxy-4,5-difluoro-benzonitrile as a yellowish liquid.

C8H3F4NO (205.11), MS(EI): 205 (M^+).

The following examples were prepared according to process A:

Example 1

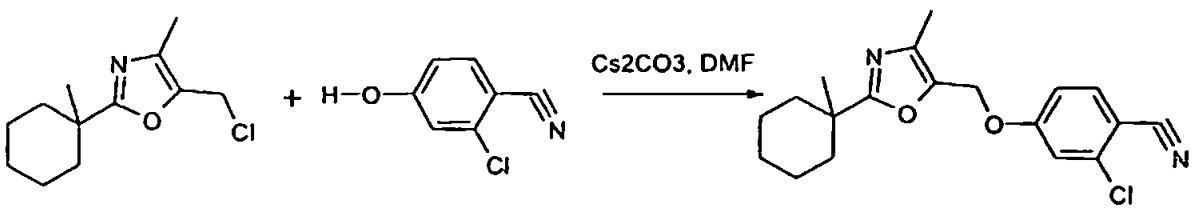
3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



Example 1

2-Chloro-4-[4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile

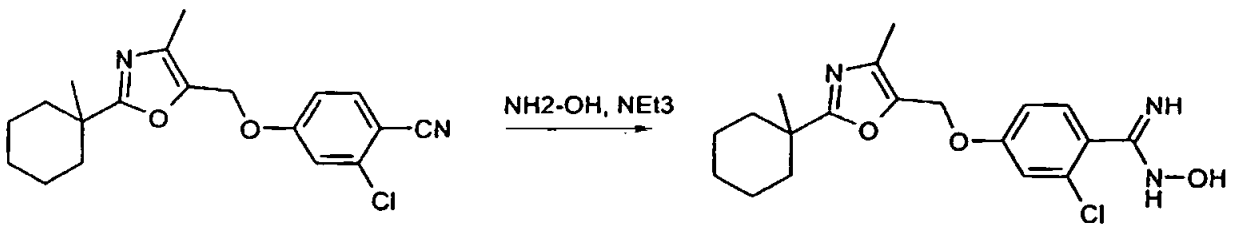
To a solution of 1.70 g 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile in 25 ml dimethylformamide



were added 1.68 g 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazole and 4.80 g cesium carbonate. The mixture was stirred at room temperature overnight. Then 100 ml of ethyl acetate were added , the mixture washed with 40ml water and brine and then dried over MgSO4. The solvent was removed in vacuo. The resulting crude material was purified by reversed phase HPLC to obtain 1.24 g of 2-Chloro-4-[4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile as amorphous lyophilisate.

C19H21ClN2O2 (344.84), MS(ESI): 345.2 ($M+H^+$).

2-Chloro-N-hydroxy-4-[4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-benzamidine

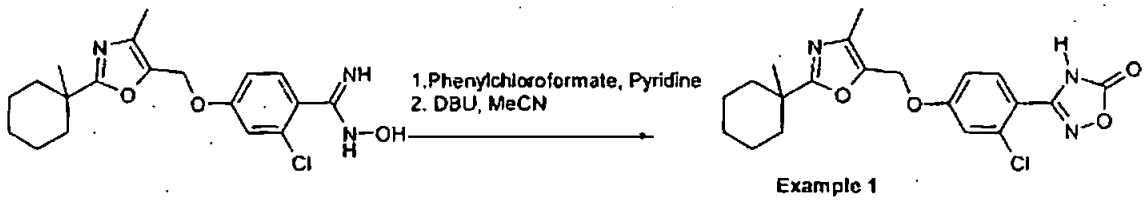


1.24 g 2-Chloro-4-[4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile were dissolved in a mixture of 20 ml tetrahydrofuran and 20 ml methanol. 5.0 g hydroxylamine hydrochloride were added followed by the addition of 10.0 ml triethylamine. The reaction mixture was stirred at 65°C overnight. The solvents were removed in vacuo and the resulting residue poured into water and extracted five times with ethylacetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO4 and the solvent was evaporated in vacuo to obtain 1.39 g 2-Chloro-N-

hydroxy-4-[4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-benzamidine as an oil.

C19H24ClN3O3 (377.87), MS(ESI): 378.2 ($M+H^+$).

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



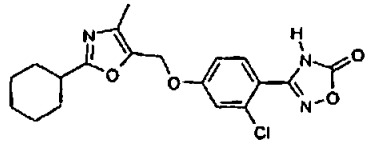
Example 1

1.39 g 2-Chloro-N-hydroxy-4-[4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-benzamidine were dissolved in 10 ml dichloromethane. 0,36 ml pyridine and 0,56 ml phenylchloroformate were added and the mixture stirred at room temperature for ten minutes. The mixture was diluted by the addition of 30 ml acetonitrile and 2,75 ml 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene were added. The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. The mixture was evaporated in vacuo and the resulting crude material was purified by reversed phase HPLC to obtain 950 mg 3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(1-methyl-cyclohexyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one as an amorphous lyophilisate.

C20H22ClN3O4 (403.87), MS(ESI): 404.1 ($M+H^+$).

Example 2

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



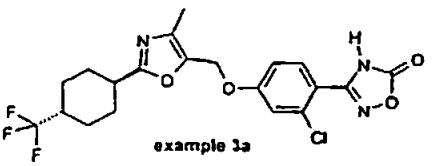
According to the method described in Example 1 3-[2-Chloro-4-(2-cyclohexyl-4-methyl-oxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-4-methyl-oxazole and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

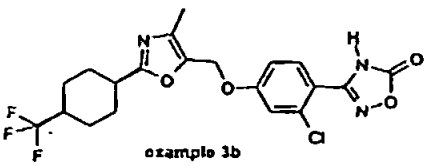
C19H20ClN3O4 (389.84), MS (ESI): 390.2 ($M+H^+$).

Example 3

3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one 3a and

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

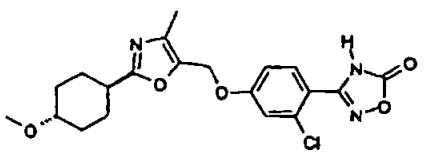




According to the method described in Example 1 a mixture of cis and trans 3-[2-Chloro-4-(2-cyclohexyl-4-methyl-oxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 5-Chloromethyl-4-methyl-2-(cis/trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazole. The diastereoisomeres were separeted by chromatography on a chiral phase Chiralpak AD-H/45, n-heptane:ethanol:methanol = 10:1:1+o.1 % trifluoro acetic acid to obtain 3-{2-Chloro-4-[trans-1,4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one 3a [C20H19ClF3N3O4 (457.84), MS (ESI): 458.1 ($M+H^+$), Rt = 48.4 min] and 3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(cis-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one 3b [C20H19ClF3N3O4 (457.84), MS (ESI): 458.1 ($M+H^+$), Rt = 8.6 min].

Example 4

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

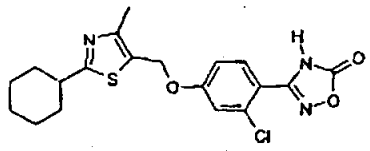


According to the method described in Example 1 3-{2-Chloro-4-[2-(trans-1,4-methoxy-cyclohexyl)-4-methyl-oxazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 5-Chloromethyl-2-(trans-1,4-methoxy-cyclohexyl)-4-methyl-oxazole and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

C20H22ClN3O5 (419.87), MS (ESI): 420.1 ($M+H^+$).

Example 5

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

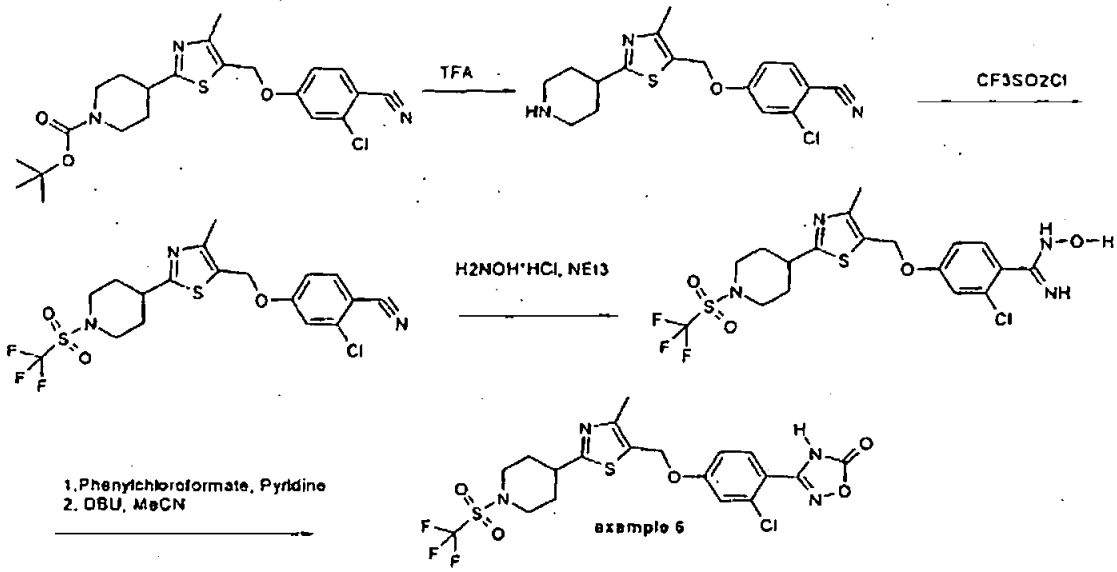


According to the method described in Example 1 3-[2-Chloro-4-(2-cyclohexyl-4-methyl-thiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-4-methyl-thiazole and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

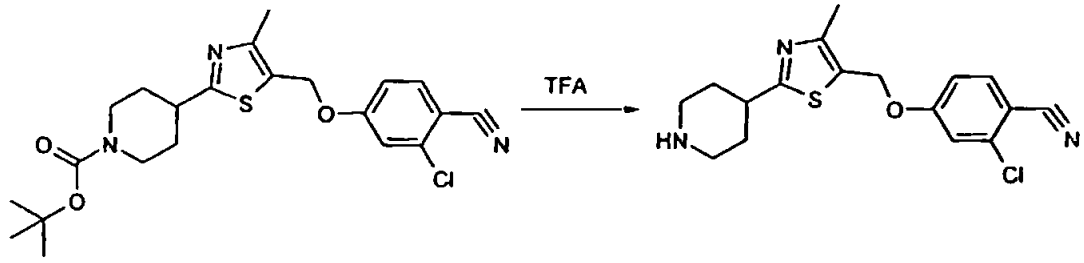
$C_{19}H_{20}ClN_3O_3S$ (405.91), MS (ESI): 406.1 ($M+H^+$).

Example 6

3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(1-trifluoromethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



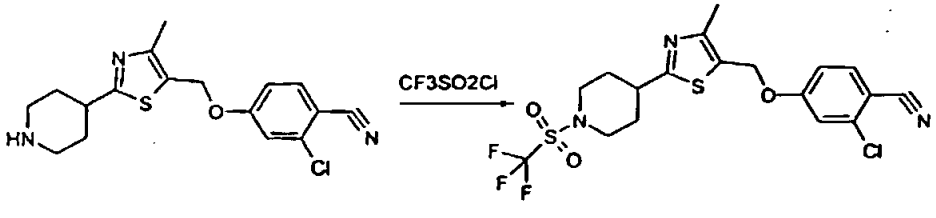
2-Chloro-4-(4-methyl-2-piperidin-4-yl-thiazol-5-ylmethoxy)-benzonitrile



4.5 g 4-[5-(3-Chloro-4-cyano-phenoxymethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (derived from 4-(5-Chloromethyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile according to the method described in Example 1) was dissolved in 100 ml dichloromethane. 20 ml trifluoroacetic acid were added and the reaction mixture stirred at room temperature for one hour. The solvent was removed in vacuo and the residue dossolved in 200 ml ethyl acetate, washed three times with saturated NaHCO3 solution and then dried over MgSO4. The solvent was removed in Vacuo to obtain 3.5 g 2-Chloro-4-(4-methyl-2-piperidin-4-yl-thiazol-5-ylmethoxy)-benzonitrile as colourless solid.

C17H18ClN3OS (347.87), MS (ESI): 348.0 ($M+H^+$).

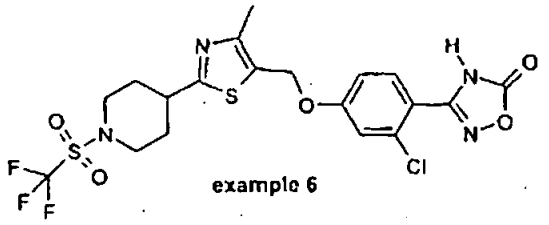
2-Chloro-4-[4-methyl-2-(1-trifluoromethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile



500 mg 2-Chloro-4-(4-methyl-2-piperidin-4-yl-thiazol-5-ylmethoxy)-benzonitrile was dissolved in 20 ml dichloromethane. 0.25 ml N,N-Diisopropylethylamine and 50 mg dimethylaminopyridine were added. Then 0.26 ml trifluoromethanesulfonylchloride were added to the ice cooled reaction mixture. The cooling bath was removed and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was washed with 10 ml saturated NaHCO3 solution and then dried over MgSO4. The solvent was removed in Vacuo. The resulting crude material was purified by reversed

phase HPLC to obtain 350 mg 2-Chloro-4-[4-methyl-2-(1-trifluoromethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile as amorphous solid. C18H17ClF3N3O3S2 (479.93), MS (ESI): 479.9 ($M+H^+$).

3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(1-trifluoromethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

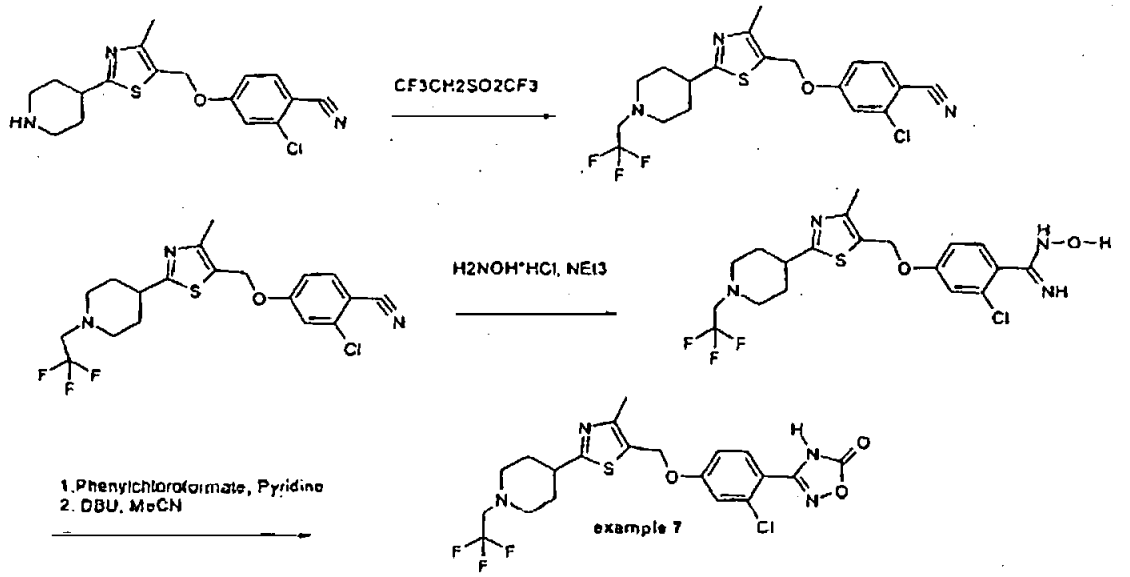


example 6

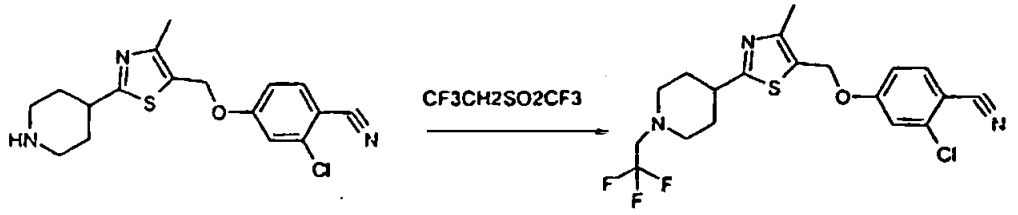
According to the method described in Example 1 3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(1-trifluoromethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Chloro-4-[4-methyl-2-(1-trifluoromethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile. C19H18ClF3N4O5S2 (538.96), MS (ESI): 539.3 ($M+H^+$).

Example 7

3-(2-Chloro-4-{4-methyl-2-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-5-ylmethoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

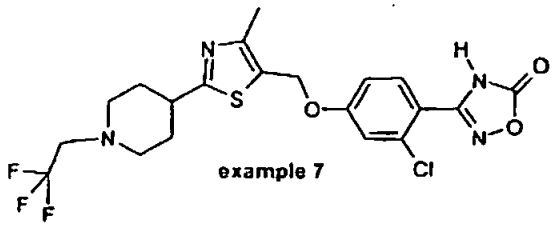


2-Chloro-4-{4-methyl-2-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-5-ylmethoxy}-benzonitrile



710 mg 2-Chloro-4-(4-methyl-2-piperidin-4-yl-thiazol-5-ylmethoxy)-benzonitrile were dissolved in 20 ml tetrahydrofuran. 0.55 ml N,N-Diisopropylethylamine and 710 mg 2,2,2-Trifluoroethyl-trifluoromethanesulfonate were added and the reaction mixture heated under reflux for two hours. The cooled reaction mixture was diluted by addition of 100 ml ethyl acetate, washed with 20 ml water and brine then dried over MgSO4. The solvent was removed in vacuo to obtain 1.0 g crude 2-Chloro-4-{4-methyl-2-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-5-ylmethoxy}-benzonitrile.
C19H19ClF3N3OS (429.89), MS (ESI): 430.0 ($M+H^+$).

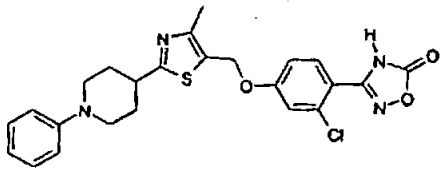
3-(2-Chloro-4-{4-methyl-2-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-5-ylmethoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in Example 1 3-(2-Chloro-4-{4-methyl-2-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-5-ylmethoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Chloro-4-{4-methyl-2-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-5-ylmethoxy}-benzonitrile.
C20H20ClF3N4O3S (488.92), MS (ESI): 489.1 ($M+H^+$).

Example 8

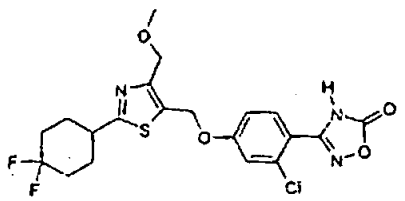
3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(1-phenyl-piperidin-4-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in Example 1 3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(1-phenyl-piperidin-4-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 4-(5-Chloromethyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-1-phenyl-piperidine and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.
$C_{24}H_{23}ClN_4O_3S$ (482.99), MS (ESI): 483.4 ($M+H^+$).

Example 9

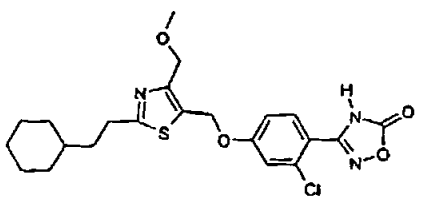
3-{2-Chloro-4-[2-(4,4-difluoro-cyclohexyl)-4-methoxymethyl-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in Example 1 3-{2-Chloro-4-[2-(4,4-difluoro-cyclohexyl)-4-methoxymethyl-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 5-Chloromethyl-2-(4,4-difluoro-cyclohexyl)-4-methoxymethyl-thiazole and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.
$C_{20}H_{20}ClF_2N_3O_4S$ (471.91), MS (ESI): 472.4 ($M+H^+$).

Example 10

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



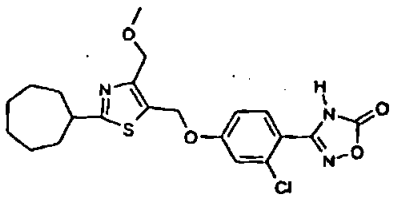
According to the method described in Example 1 3-{2-Chloro-4-[2-(2-cyclohexyl-ethyl)-4-methoxymethyl-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained

from 5-Chloromethyl-2-(2-cyclohexyl-ethyl)-4-methoxymethyl-thiazole and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

C22H26ClN3O4S (463.99), MS (ESI): 464.4 ($M+H^+$).

Example 11

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

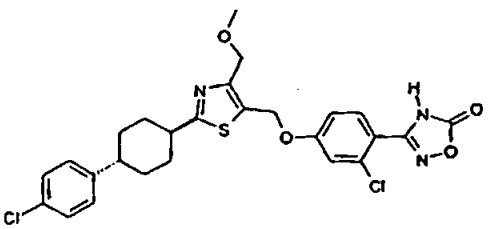


According to the method described in Example 1 3-[2-Chloro-4-(2-cycloheptyl-4-methoxymethyl-thiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 5-Chloromethyl-2-cycloheptyl-4-methoxymethyl-thiazole and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

C21H24ClN3O4S (449.96), MS (ESI): 450.5 ($M+H^+$).

Example 12

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

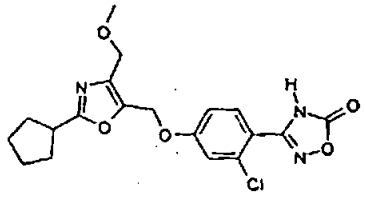


According to the method described in Example 1 trans-3-(2-Chloro-4-{2-[4-(4-chloro-phenyl)-cyclohexyl]-4-methoxymethyl-thiazol-5-ylmethoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from trans-5-Chloromethyl-2-[4-(4-chloro-phenyl)-cyclohexyl]-4-methoxymethyl-thiazole and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

C26H25Cl2N3O4S (546.48), MS (ESI): 546.4 ($M+H^+$).

Example 13

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

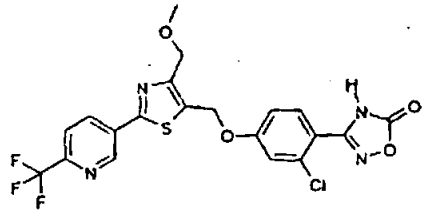


According to the method described in Example 1 3-[2-Chloro-4-(2-cyclopentyl-4-methoxymethyl-oxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-4H- [1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 5-Chloromethyl-2-cyclopentyl-4-methoxymethyl-oxazole and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

$C_{19}H_{20}ClN_3O_5$ (405.84), MS (ESI): 406.1 ($M+H^+$).

Example 14

3-{2-Chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

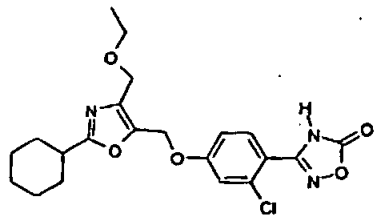


According to the method described in Example 1 3-{2-Chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 5-(5-Chloromethyl-4-methoxymethyl-thiazol-2-yl)-2-trifluoromethyl-pyridine and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

$C_{20}H_{14}ClF_3N_4O_4S$ (498.87), MS (ESI): 499.3 ($M+H^+$).

Example 15

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

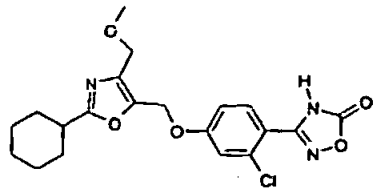


According to the method described in Example 1 3-[2-Chloro-4-(2-cyclohexyl-4-ethoxymethyl-oxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-4-ethoxymethyl-oxazole and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

C21H24ClN3O5 (433.90), MS (ESI): 434.2 ($M+H^+$).

Example 16

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

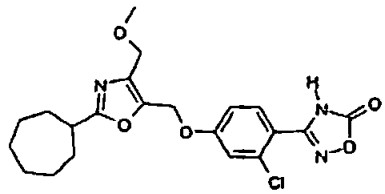


According to the method described in Example 1 3-[2-Chloro-4-(2-cyclohexyl-4-methoxymethyl-oxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-4-methoxymethyl-oxazole and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

C20H22ClN3O5 (419.87), MS (ESI): 420.1 ($M+H^+$).

Example 17

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

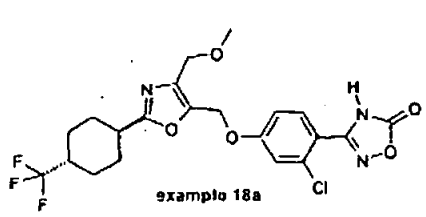


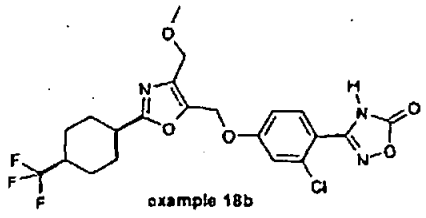
According to the method described in Example 1 3-[2-Chloro-4-(2-cycloheptyl-4-methoxymethyl-oxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained

from 5-Chloromethyl-2-cycloheptyl-4-methoxymethyl-oxazole and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.
C21H24ClN3O5 (433.90), MS (ESI): 434.1 ($M+H^+$).

Example 18

Trans-3-{2-Chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-ylmethoxy]- phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one 18a and
cis-3-{2-Chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-ylmethoxy]- phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one 18b

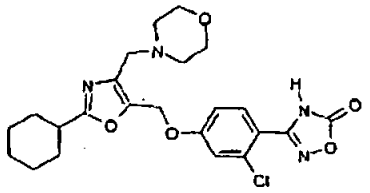




According to the method described in Example 1 a mixture of cis and trans 3-{2-Chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from cis/trans-5-Chloromethyl-4-methoxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazole. The diastereoisomeres were separeted by chromatography on a chiral phase Chiralpak AD-H/45 n-heptane:methanol:ethanol = 10:1:1 + 0.1 % trifluoro acetic acid to obtain trans-3-{2-Chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one18a [C21H21ClF3N3O5 (487.87), MS (ESI): 488.2 ($M+H^+$), Rt = 24.5 min] and cis-3-{2-Chloro-4-[4-methoxymethyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-ylmethoxy]- phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one 18b [C21H21ClF3N3O5 (487.87), MS (ESI): 488.2 ($M+H^+$), Rt = 8.0 min].

Example 19

3-[2-Chloro-4-(2-cyclohexyl-4-morpholin-4-ylmethyl-oxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

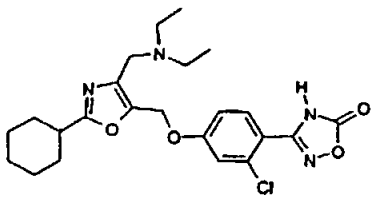


According to the method described in Example 1 3-[2-Chloro-4-(2-cyclohexyl-4-morpholin-4-ylmethyl-oxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 4-(5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-ylmethyl)-morpholine and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

$C_{23}H_{27}ClN_4O_5$ (474.95), MS (ESI): 475.22 ($M+H^+$).

Example 20

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

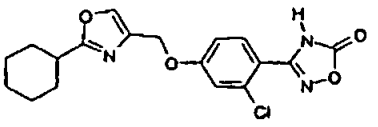


According to the method described in Example 1 3-[2-Chloro-4-(2-cyclohexyl-4-diethylaminomethyl-oxazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from (5-Chloromethyl-2-cyclohexyl-oxazol-4-ylmethyl)-diethyl-amine and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

$C_{23}H_{29}ClN_4O_4$ (460.96), MS (ESI): 461.2 ($M+H^+$).

Example 21

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



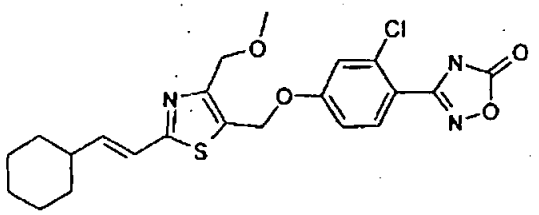
According to the method described in Example 1 3-[2-Chloro-4-(2-cyclohexyl-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Cyclohexyl-4-iodomethyl-oxazole[2] and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

$C_{18}H_{18}ClN_3O_4$ (375.81), MS (ESI): 376.1 ($M+H^+$).

[2] WO 2004075815

Example 22

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

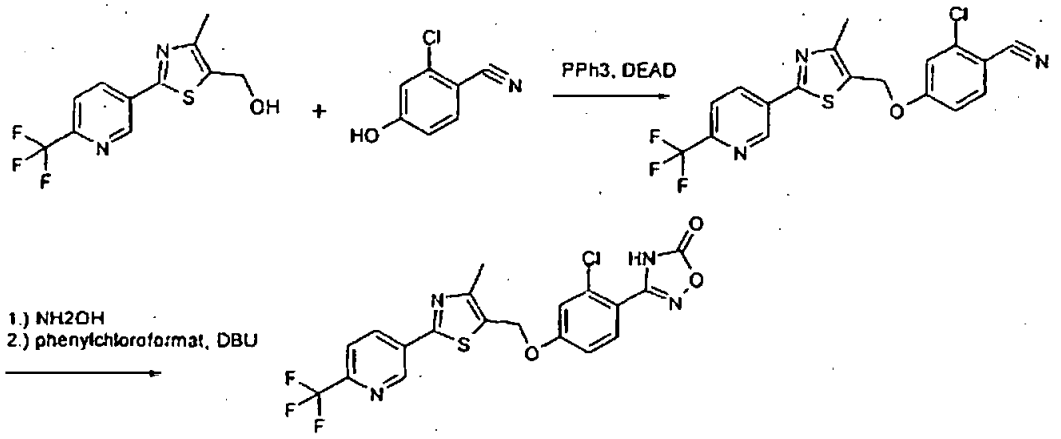


According to the method described in Example 1 3-{2-Chloro-4-[2-(2-cyclohexyl-vinyl)-4-methoxymethyl-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H- [1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 5-Chloromethyl-2-(2-cyclohexyl-vinyl)-4-methoxymethyl-thiazole and commercially available 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile.

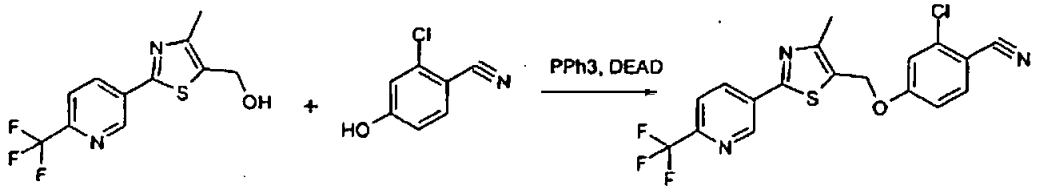
$C_{22}H_{24}ClN_3O_4S$ (461.97), MS (ESI): 462.1 ($M+H^+$).

Example 23

3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



2-Chloro-4-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile

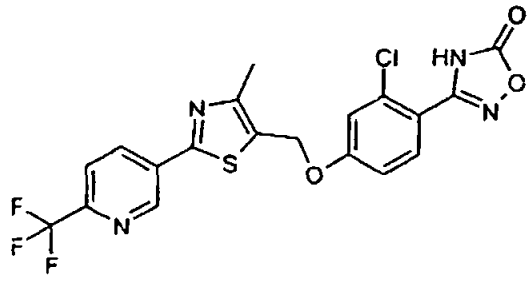


To an ice cooled solution of 2.76 g [4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-methanol, 2.06 g 2-chloro-4-hydroxybenzonitrile and 3.03 g triphenylphosphine in

30 ml tetrahydrofuran were added 1.74 ml diethylazodicarboxyate. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. 0.56 ml 30% H2O2 were added and the reaction mixture diluted by addition of 200 ml diethylether. The organic layer was washed with 50 ml 1N NaOH and 50 ml water, dried over MgSO4. The solvent was removed in vacuo.The resulting residue was purified by reversed phase HPLC to obtain 2.02 g 2-Chloro-4-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile as a lyophilisate.

C18H11ClF3N3OS (409.82), MS (ESI): 410.1 ($M+H^+$).

3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

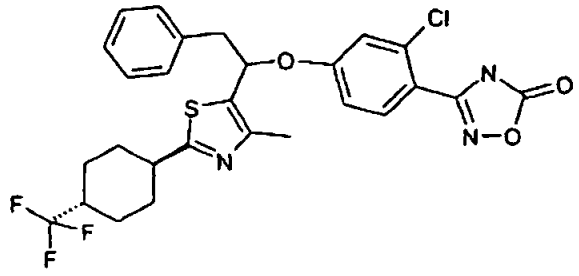


According to the method described in Example 1 3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Chloro-4-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile.

C19H12ClF3N4O3S (468.84), MS (ESI): 469.2 ($M+H^+$).

Example 24

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

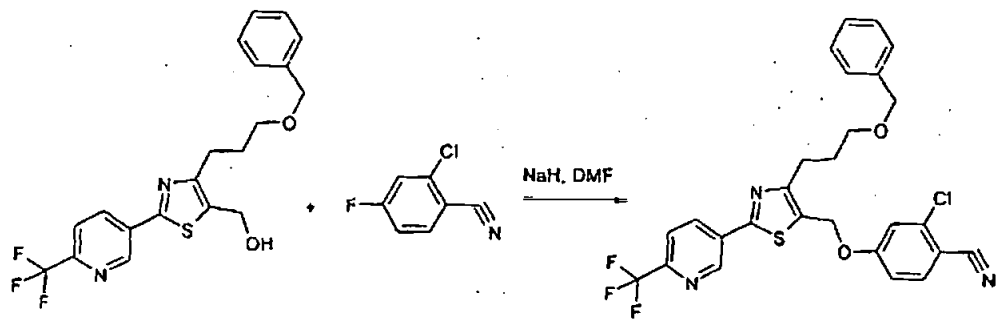


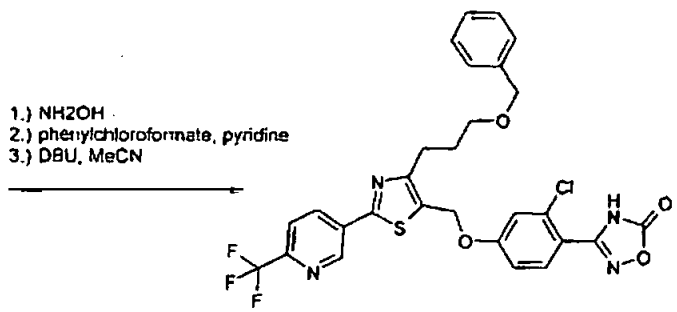
According to the method described in Example 1 3-(2-Chloro-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-2-phenyl-ethoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-2-phenyl-ethoxy}-benzonitrile (derived from 1-[4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-2-phenyl-ethanol and 2-chloro-4-hydroxybenzonitrile according to the method described in example 23).
The racemic mixture was separated into its enantiomers by chromatography on chiral phase (Chiralpak AD-H/39) with the eluent n-heptane: propanol : ethanol= 8:1:1., Rt = 7.13 min and 9.94 min.
C27H25ClF3N3O3S (564.03), MS (ESI): 564.33 ($M+H^+$).

The following examples were prepared according to process D:

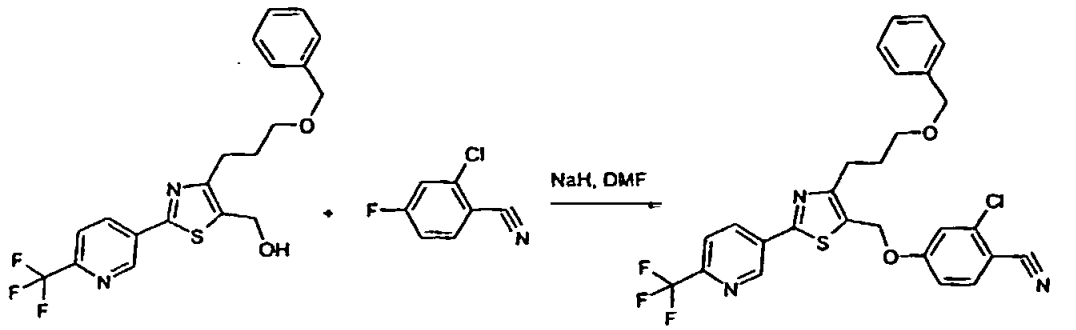
Example 25

3-{4-[4-(3-Benzyloxy-propyl)-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one





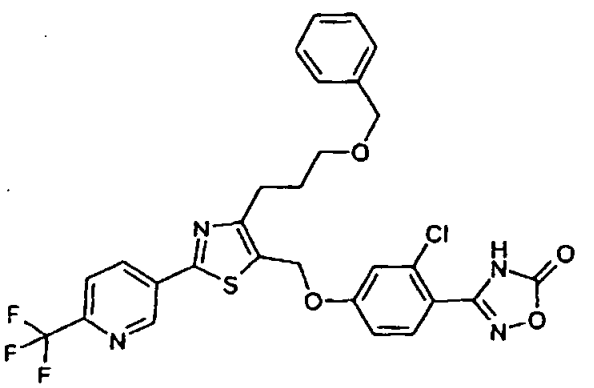
4-[4-(3-Benzyloxy-propyl)-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-benzonitrile



1.44 g [4-(3-Benzyloxy-propyl)-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-methanol were dissolved in 15 ml dimethylformamide. 231 mg sodium hydride (95%) were added and the reaction mixture stirred at room temperature. After thirty minutes 549 mg 2-chloro-4-fluorobenzonitrile were added and the reaction mixture stirred at room temperature for one hour. Then the reaction was quenched by the addition of 20 ml water and extracted three times with portions of 50 ml methyltertbutylether. The combined organic phases were dried over MgSO4. The solvent was removed in vacuo. The resulting residue was purified by reversed phase HPLC to obtain 641 mg 4-[4-(3-Benzyloxy-propyl)-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-benzonitrile as yellow lyophilisate.

C27H21ClF3N3O2S (544.0), MS (ESI): 544.2 ($M+H^+$), Rf(n-heptane:ethyl acetate = 1:1) = 0.66.

3-{4-[4-(3-Benzyloxy-propyl)-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

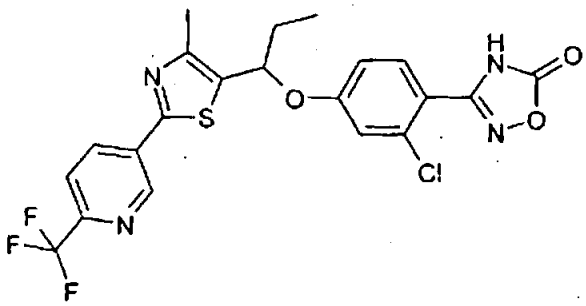


According to the method described in Example 1 3-{4-[4-(3-Benzyloxy-propyl)-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 4-[4-(3-Benzyloxy-propyl)-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-chloro-benzonitrile

C28H22ClF3N4O4S (603.02), MS (ESI): 603.3 ($M+H^+$).

Example 26

3-(2-Chloro-4-{1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

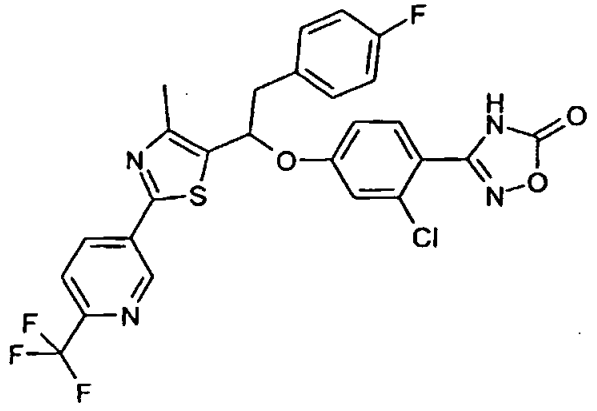


According to the method described in Example 1 3-(2-Chloro-4-{1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Chloro-4-{1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-benzonitrile (derived from 1-[4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-chloro-4-fluorobenzonitrile according to the method described in example 25).

C21H16ClF3N4O3S (496.90), MS (ESI): 497.1 ($M+H^+$).

Example 27

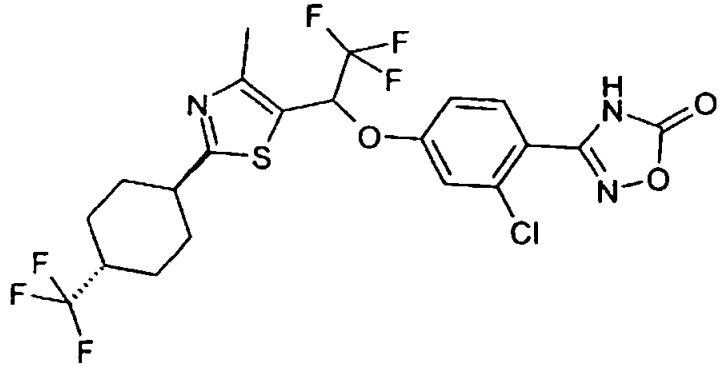
3-(2-Chloro-4-{2-(4-fluoro-phenyl)-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in Example 1 3-(2-Chloro-4-{2-(4-fluoro-phenyl)-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Chloro-4-{2-(4-fluoro-phenyl)-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-benzonitrile (derived from 2-(4-Fluoro-phenyl)-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 2-chloro-4-fluorobenzonitrile according to the method described in example 25). C26H17ClF4N4O3S (576,96), MS (ESI): 577.0 ($M+H^+$).

Example 28

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

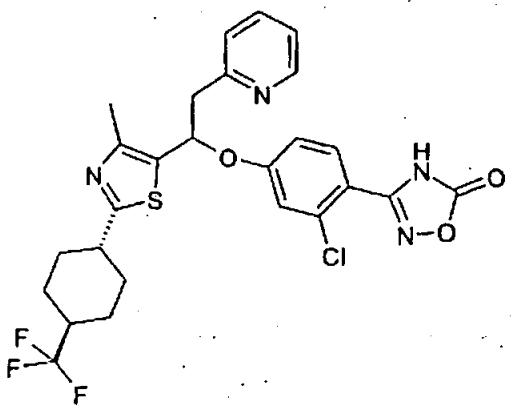


According to the method described in Example 1 3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-benzonitrile (derived from 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 2-chloro-4-fluorobenzonitrile according to the method described in example 25).

C21H18ClF6N3O3S (541,90), MS (ESI): 542.1 ($M+H^+$).

Example 29

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

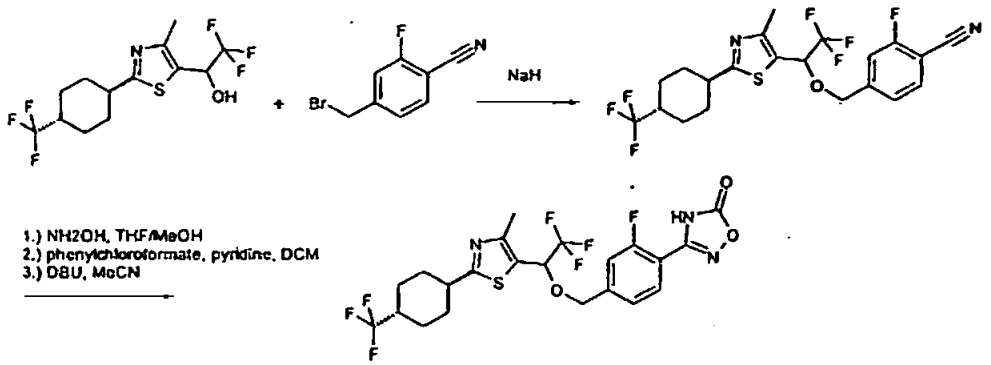


According to the method described in Example 1 3-(2-Chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-2-pyridin-2-yl-ethoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-2-pyridin-2-yl-ethoxy}-benzonitrile (derived from 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-2-pyridin-2-yl-ethanol and 2-chloro-4-fluorobenzonitrile according to the method described in example 25).
C26H24ClF3N4O3S (565.02), MS (ESI): 565.2 ($M+H^+$).

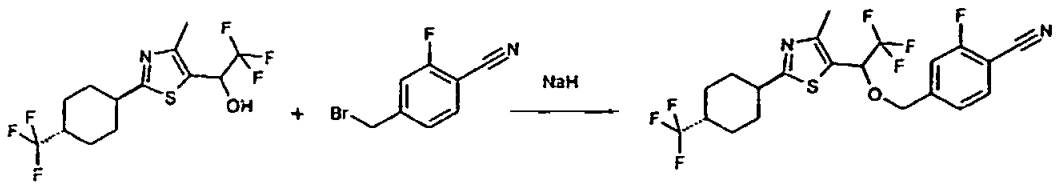
The following examples were prepared according to process E:

Example 30

3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

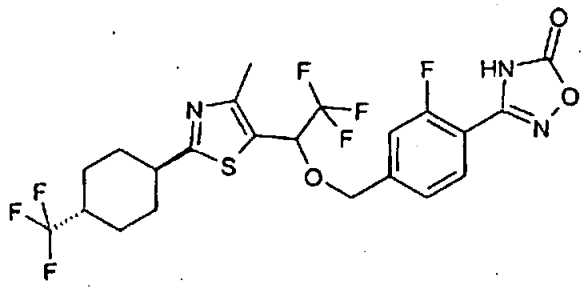


2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile



800 mg 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 493 mg 4-Bromomethyl-2-fluoro-benzonitrile were dissolved in 25 ml dimethylformamide and cooled in an ice bath. At 0°C 116 mg sodium hydride (95%) were added. The cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. Then 10 ml water were added and the reaction extracted three times with portions of 30 ml ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO4. The solvent was removed in vacuo. The resulting residue was purified by reversed phase HPLC to obtain 550 mg 2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile. C21H19F7N2OS (480.45), MS (ESI): 481.2 ($M+H^+$).

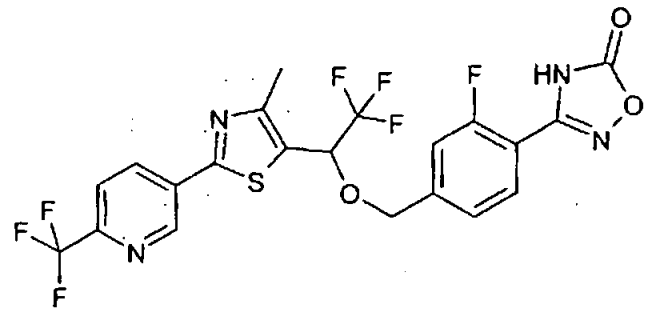
3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in Example 1 3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile.
C22H20F7N3O3S (539.48), MS (ESI): 540.2 ($M+H^+$).

Example 31

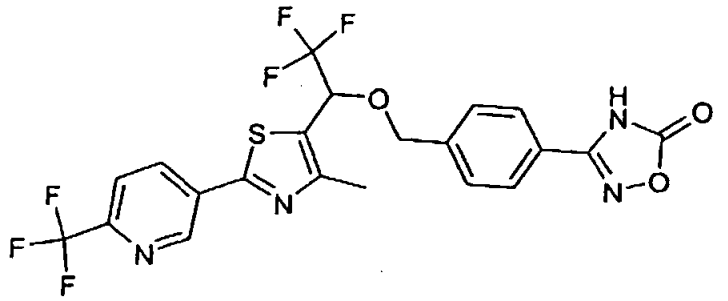
3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in Example 1 3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile (derived from 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 4-Bromomethyl-2-fluoro-benzonitrile according to the method described in example 30). The racemic mixture was separated into its enantiomers by chromatography on chiral phase (Chiralpak AD-H/44) with the eluent n-heptane: propanol : ethanol= 8:1:1 (preconditioning of the column with 0.1% trfluoracetic acid)., Rt = 9.51 min and 11.49 min.
C21H13F7N4O3S (534.42), MS (ESI): 535.2 ($M+H^+$).

Example 32

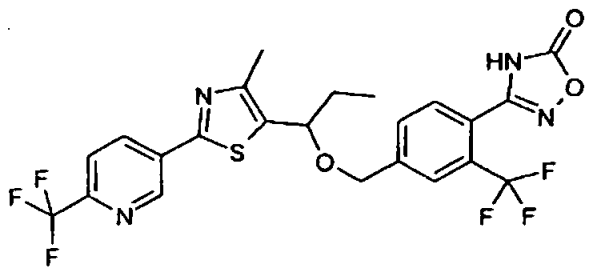
3-(4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in Example 1 3-(4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile (derived from 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethanol and commercially available 4-Bromomethyl-benzonitrile according to the method described in example 30). C21H14F6N4O3S (516.43), MS (ESI): 517.1 ($M+H^+$).

Example 33

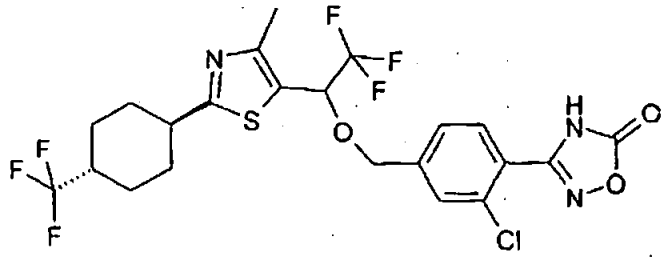
3-(4-{1-[4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-propoxymethyl}-2-trifluoromethyl-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in Example 1 3-(4-{1-[4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-propoxymethyl}-2-trifluoromethyl-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 4-{1-[4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-propoxymethyl}-2-trifluoromethyl-benzonitrile (derived from 1-[4-Methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 4-Bromomethyl-2-trifluoromethyl-benzonitrile according to the method described in example 30). C23H18F6N4O3S (544.48), MS (ESI): 545.1 ($M+H^+$).

Example 34

3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

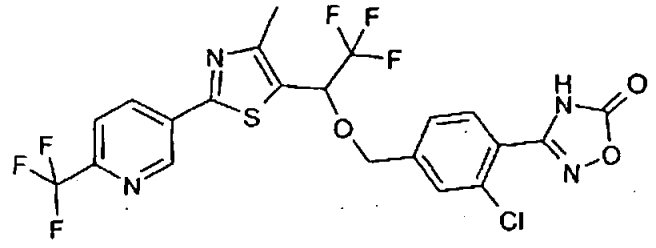


According to the method described in Example 1 3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile (derived from 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 4-Bromomethyl-2-chloro-benzonitrile according to the method described in example 30).

C22H20ClF6N3O3S (555.93), MS (ESI): 556.0 ($M+H^+$).

Example 35

3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

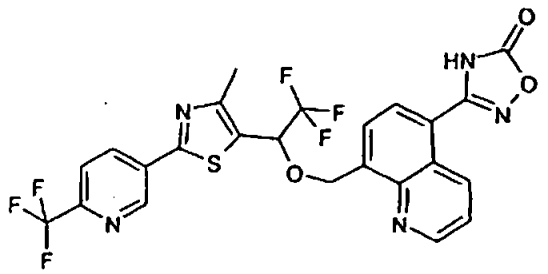


According to the method described in Example 1 3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile (derived from 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 4-Bromomethyl-2-chloro-benzonitrile according to the method described in example 30).

C21H13ClF6N4O3S (550.87), MS (ESI): 550.97 ($M+H^+$).

Example 36

3-(8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-quinolin-5-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

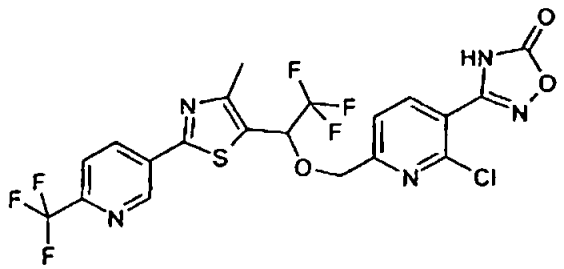


According to the method described in Example 1 3-(8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-quinolin-5-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-quinoline-5-carbonitrile (derived from 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 8-Bromomethyl-quinoline-5-carbonitrile according to the method described in example 30).

C24H15F6N5O3S (567.47), MS (ESI): 568.0 ($M+H^+$).

Example 37

3-(2-Chloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-pyridin-3-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



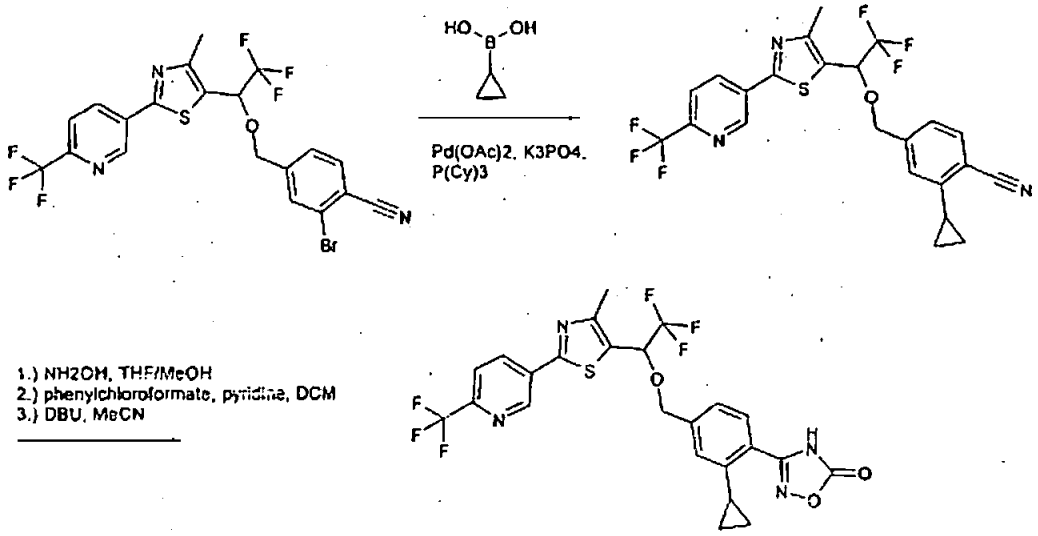
According to the method described in Example 1 3-(2-Chloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-pyridin-3-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Chloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-nicotinonitrile (derived from 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 6-

Bromomethyl-2-chloro-nicotinonitrile according to the method described in example 30).

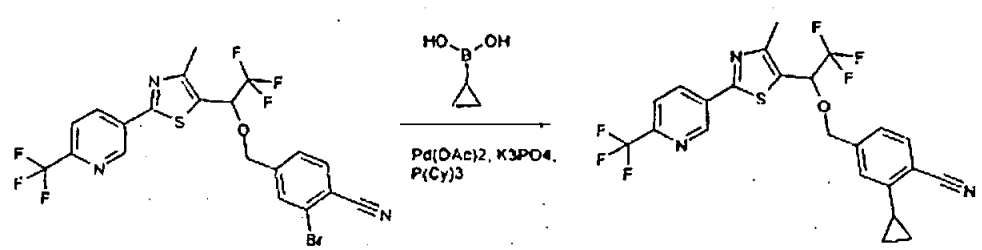
C20H12ClF6N5O3S (551.86), MS (ESI): 552.0 ($M+H^+$).

Example 38

3-(2-Cyclopropyl-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



2-Cyclopropyl-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile

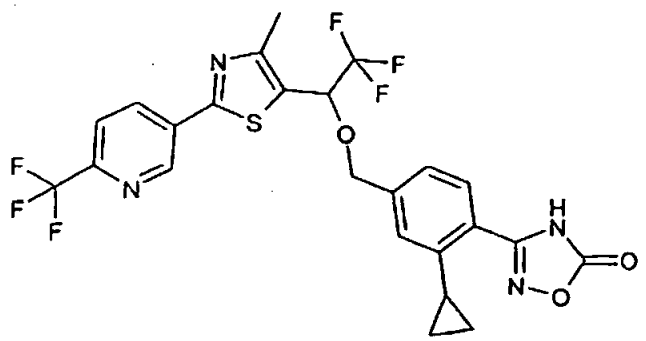


309 mg 2-Bromo-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile (derived from 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 2-Bromo-4-bromomethyl-benzonitrile according to the method described in example 30), 32 mg tricyclohexylphosphine, 148 mg cyclopropylboronic acid and 470 mg K3PO4 mono hydrate were dissolved in a mixture of 4 ml toluene and 0.4 ml water. The reaction

mixture was pured with argon, then 130 mg palladium (II) acetate were added. The reaction mixture was stirred at 100°C for three hours. The cooled reaction mixture was diluted by addition of 100 ml ethyl acetate and filtered through a celite pad. The filtrat was washed twice with 25 ml water, then dried over MgSO4. The solvent was removed in vacuo. The resulting residue was purified by reversed phase HPLC to obtain 185 mg 2-Cyclopropyl-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile.

C23H17F6N3OS (497.47), MS (ESI): 498.2 ($M+H^+$).

3-(2-Cyclopropyl-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

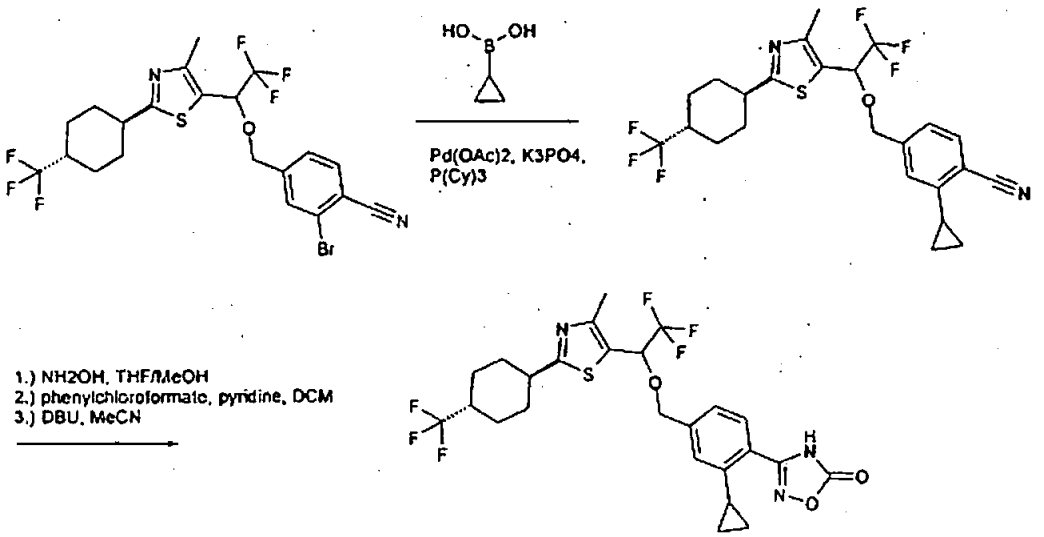


According to the method described in Example 1 3-(2-Cyclopropyl-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Cyclopropyl-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile.

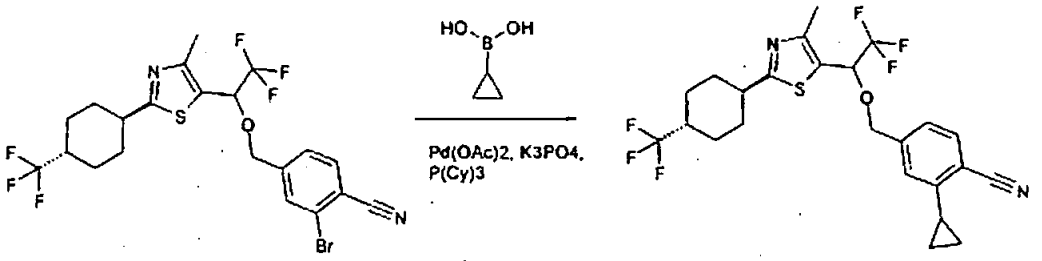
C24H18F6N4O3S (556.49), MS (ESI): 557.1 ($M+H^+$).

Example 39

3-(2-Cyclopropyl-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans,1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



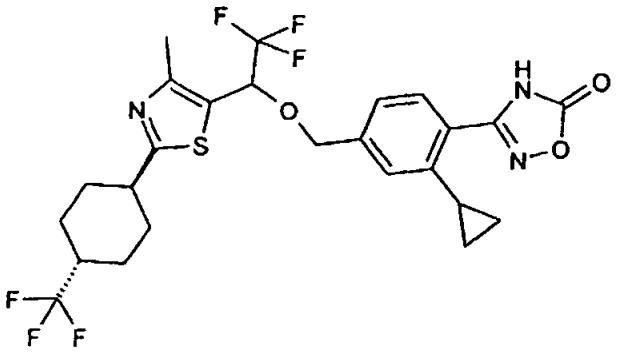
2-Cyclopropyl-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile



157 mg 2-Bromo-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile (derived from 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 2-Bromo-4-bromomethyl-benzonitrile according to the method described in example 30), 8 mg tricyclohexylphosphine, 32 mg cyclopropylboronic acid and 237 mg K3PO4 mono hydrate were dissolved in a mixture of 2 ml toluene and 0.2 ml water. The reaction mixture was pured with argon, then 65 mg palladium (II) acetate were added. The reaction mixture was stirred at 150°C for five hours. The cooled reaction mixture was diluted by addition of 100 ml ethyl acetate and filtered through a celite pad. The filtrat was washed twice with 25 ml water, then dried over MgSO4. The solvent was removed in vacuo. The resulting residue was purified on silica gel with the eluent n-heptane : ethyl acetate = 2:1 to obtain 44 mg 2-Cyclopropyl-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile.

C24H24F6N2OS (502.53), MS (ESI): 503.2 ($M+H^+$), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 2:1) =0.28.

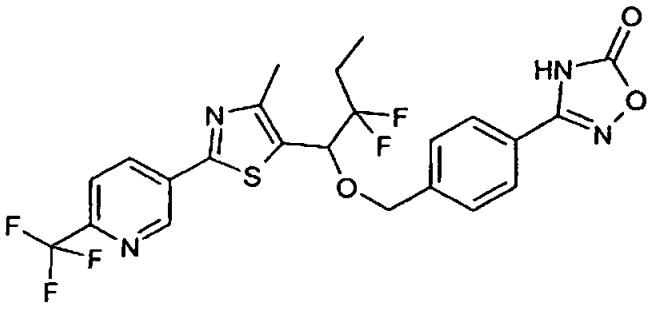
3-(2-Cyclopropyl-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans,1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in Example 1 3-(2-Cyclopropyl-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans,1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Cyclopropyl-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile. C25H25F6N3O3S (561.55), MS (ESI): 562.1 ($M+H^+$).

Example 40

3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

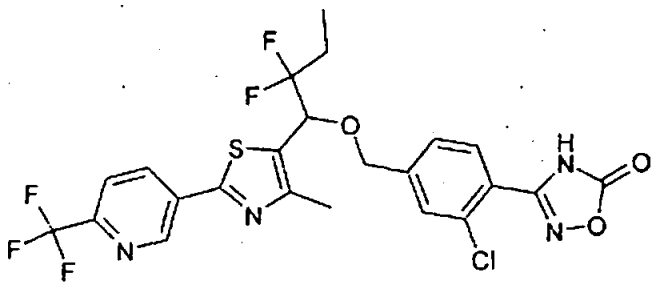


According to the method described in Example 1 3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 4-{2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butoxymethyl}-benzonitrile (derived from 2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-

trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butan-1-ol and commercially available 4-Bromomethyl-benzonitrile according to the method described in example 30).
The racemic mixture was separated into its enantiomers by chromatography on chiral phase (Chiralpak AD-H/54) with the eluent n-heptane: ethanol= 5:2+ 0.1% trfluoracetic acid., Rt = 6.50 min and 8.77 min.
C23H19F5N4O3S (526.49), MS (ESI): 527.0 ($M+H^+$).

Example 41

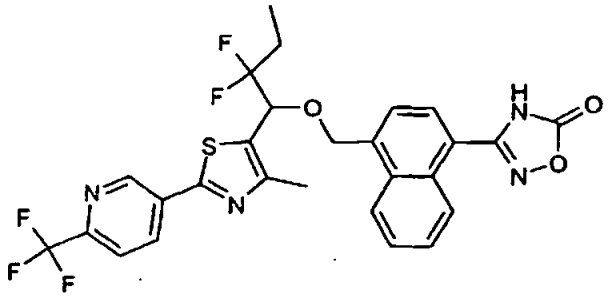
3-(2-Chloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in Example 1 3-(2-Chloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Chloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butoxymethyl}-benzonitrile (derived from 2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butan-1-ol and 4-Bromomethyl-2-chloro-benzonitrile according to the method described in example 30).
C23H18ClF5N4O3S (560.93), MS (ESI): 561.1 ($M+H^+$).

Example 42

3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butoxymethyl}-naphthalen-1-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

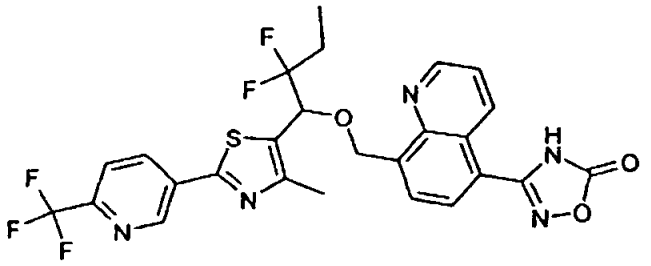


According to the method described in Example 1 3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butoxymethyl}-naphthalen-1-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 4-{2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butoxymethyl}-naphthalene-1-carbonitrile (derived from 2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butan-1-ol and 4-Bromomethyl-naphthalene-1-carbonitrile according to the method described in example 30).

C27H21F5N4O3S (576.55), MS (ESI): 577.2 ($M+H^+$).

Example 43

3-(8-{2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butoxymethyl}-quinolin-5-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

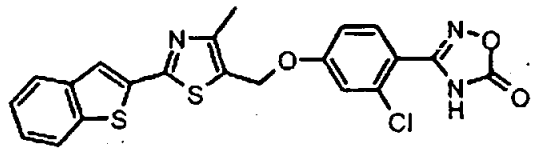


According to the method described in Example 1 3-(8-{2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butoxymethyl}-quinolin-5-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 8-{2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butoxymethyl}-quinoline-5-carbonitrile (derived from 2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-yl]-butan-1-ol and 8-Bromomethyl-quinoline-5-carbonitrile according to the method described in example 30).

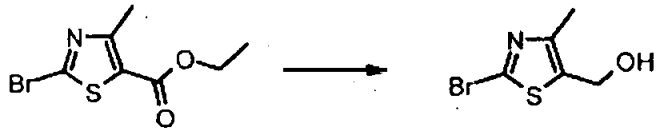
C26H20F5N5O3S (577.54), MS (ESI): 578.2 ($M+H^+$).

Example 44

3-[4-(2-Benzo[b]thiophen-2-yl-4-methyl-thiazol-5-ylmethoxy)-2-chloro-phenyl]-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



(2-Bromo-4-methyl-thiazol-5-yl)-methanol



sodium borohydride (1.2 g, 31.2 mmol) is carefully added to a solution of 2-Bromo-4-methyl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester (3.6 g, 15.6 mmol) in ethanol (100 mL) and water (1 mL) and stirred at room temperature for twelve hours. The solvent is carefully removed under reduced pressure, the residude is taken up in ethylacetate and washed with water. The organic phase is separated and dried over $MgSO_4$. The organic solvent is removed under reduced pressure to give 3.2 g of (2-Bromo-4-methyl-thiazol-5-yl)-methanol, which was used without further purification. C5H6BrNOS (208.08), MS (ESI): 208.0 ($M+H^+$).

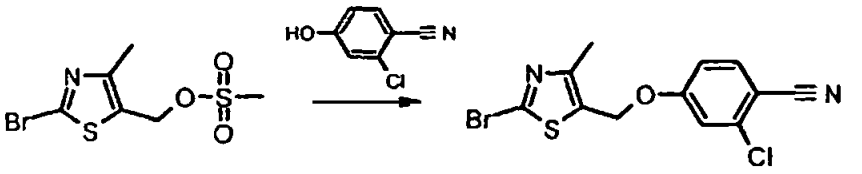
Methanesulfonic acid 2-bromo-4-methyl-thiazol-5-ylmethyl ester



To an icecold solution of (2-Bromo-4-methyl-thiazol-5-yl)-methanol (3.2 g, 15.6 mmol) and triethylamine (3,2 mL, 23.4 mmol) in dichloromethane (80 mL) is slowly added a solution of methanesulfonyl chloride (2.1 g, 18.7 mmol) in dichloromethane (20 mL). The mixture is kept at this temperature for 45 minutes and afterwards allowed to warm to room temperature. Water (30 mL) is added after 3 hours and the mixture is extracted with ethylacetate. The organic phase is separated and dried over $MgSO_4$. The organic solvent is removed under reduced pressure to give 3.0 g of

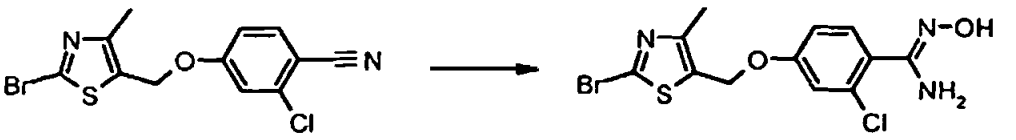
Methanesulfonic acid 2-bromo-4-methyl-thiazol-5-ylmethyl ester, which was used without further purification.

4-(2-Bromo-4-methyl-thiazol-5-ylmethoxy)-2-chloro-benzonitrile



To a solution of 2-Chloro-4-hydroxy-benzonitrile (1.6 g, 10.1 mmol) in dry dimethylformamide (30 mL) is carefully added sodium hydride (486 mg, 12.1 mmol). The resulting mixture is stirred for 20 minutes at room temperature. A solution of Methanesulfonic acid 2-bromo-4-methyl-thiazol-5-ylmethyl ester (3.0 g, 10.1 mmol) in dry dimethylformamide (5 mL) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature. The reaction mixture is diluted with 100 mL of ethylactate after 5 h and water (20 mL) is carefully added (Caution: development of H_2). The phases are separated and the organic phase is dried over $MgSO_4$. The solvent is removed under reduced pressure and the crude product is purifed by reversed phase HPLC to yield 2.2 g of 4-(2-Bromo-4-methyl-thiazol-5-ylmethoxy)-2-chloro-benzonitrile. C12H8BrClN2OS (343.63), MS (ESI): 343.0 ($M+H^+$).

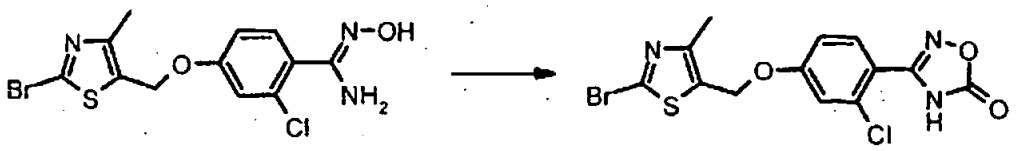
4-(2-Bromo-4-methyl-thiazol-5-ylmethoxy)-2-chloro-N-hydroxy-benzamidine



4-(2-Bromo-4-methyl-thiazol-5-ylmethoxy)-2-chloro-benzonitrile (200 mg, 0.6 mmol) was dissolved in a mixture of 4 ml tetrahydrofuran and 4 ml methanol. Hydroxylamine hydrochloride (1.0 g, 14.6 mmol) was added followed by the addition of 2.1 ml triethylamine. The reaction mixture was stirred at 65°C overnight. The solvents were removed in vacuo and the resulting residue poured into water and extracted five times with ethylacetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO4 and the solvent was evaporated in vacuo to obtain 199 mg 4-(2-Bromo-4-methyl-thiazol-5-ylmethoxy)-2-chloro-N-hydroxy-benzamidine as an oil.

C12H11BrClN3O2S (376.66), MS (ESI): 376.0 ($M+H^+$).

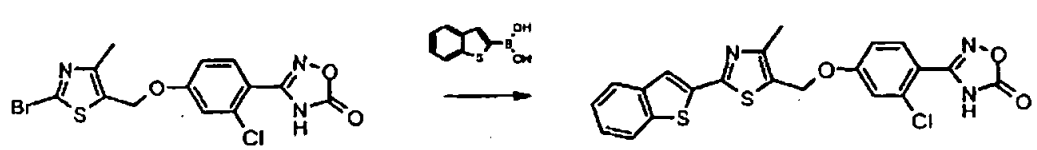
3-[4-(2-Bromo-4-methyl-thiazol-5-ylmethoxy)-2-chloro-phenyl]-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



4-(2-Bromo-4-methyl-thiazol-5-ylmethoxy)-2-chloro-N-hydroxy-benzamidine (199 mg, 0.5 mmol) was dissolved in 6 ml dichloromethane. Pyridine (55 mg, 0.7 mmol) and phenylchloroformate (108 mg, 0.7 mmol) were added and the mixture stirred at room temperature for ten minutes. The mixture was diluted by the addition of 25 ml acetonitrile and 0.4 ml 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene were added. The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. The mixture was evaporated in vacuo and the resulting crude material was purified by reversed phase HPLC to obtain 142 mg 3-[4-(2-Bromo-4-methyl-thiazol-5-ylmethoxy)-2-chloro-phenyl]-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one as an amorphous lyophilisate.

C13H9BrClN3O3S (402.66), MS (ESI): 402.0 ($M+H^+$).

3-[4-(2-Benzo[b]thiophen-2-yl-4-methyl-thiazol-5-ylmethoxy)-2-chloro-phenyl]-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



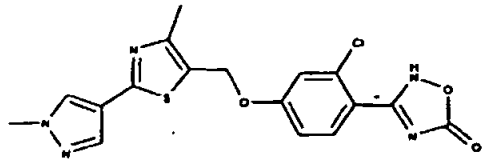
A mixture of 3-[4-(2-Bromo-4-methyl-thiazol-5-ylmethoxy)-2-chloro-phenyl]-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one (300 mg, 0.7 mmol), Benzo[b]thiophene-2-boronic acid (142 mg, 0.8 mmol) and cesium carbonate (730 mg, 2.2 mol) in dimethylformamide (5 mL) and water (1 mL) is degassed using a stream of argon for 15 min. Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (0) (34 mg, 0.03 mmol) is added and the mixture is warmed to 40 °C for 4 hours. The solvent is removed under reduced pressure and the residude is taken up in water (10 mL) and ethylacetate (30 mL). The phases are separated and the water phase is additionally extracted two-times with ethylacetate. The combined organic phases are dried over $MgSO_4$ and the solvent is removed under

reduced pressure. The crude product is purified using reverse phase HPLC to obtain 147 mg 3-[4-(2-Benzo[b]thiophen-2-yl-4-methyl-thiazol-5-ylmethoxy)-2-chloro-phenyl]-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one as an amorphous lyophilisate.

C21H14ClN3O3S2 (455.95), MS (ESI): 456.0 ($M+H^+$).

Example 45

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

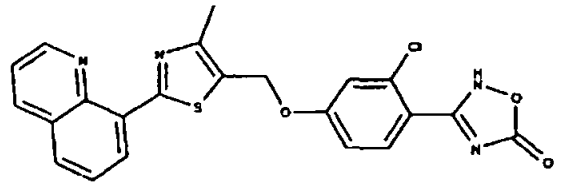


According to the method described in example 44, 3-{2-Chloro-4-[4-methyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained by the reaction of 3-[4-(2-Bromo-4-methyl-thiazol-5-ylmethoxy)-2-chloro-phenyl]-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one and 1-MethylL-4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-Dioxaborolan)-1H-pyrazole.

C17H14ClN5O3S (403.84), MS (ESI): 404.1 ($M+H^+$).

Example 46

3-[2-Chloro-4-(4-methyl-2-quinolin-8-yl-thiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



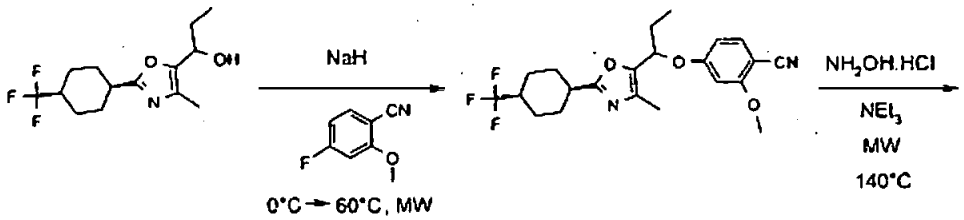
According to the method described in example 44, 3-[2-Chloro-4-(4-methyl-2-quinolin-8-yl-thiazol-5-ylmethoxy)-phenyl]-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained by the reaction of 3-[4-(2-Bromo-4-methyl-thiazol-5-ylmethoxy)-2-chloro-phenyl]-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one and 8-Quinoline boronic acid.

C22H15ClN4O3S (450,91), MS (ESI): 451.1 ($M+H^+$).

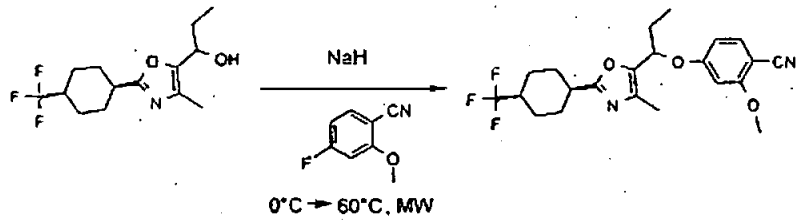
The following examples were prepared according to process D:

Example 47

3-(2-Methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one



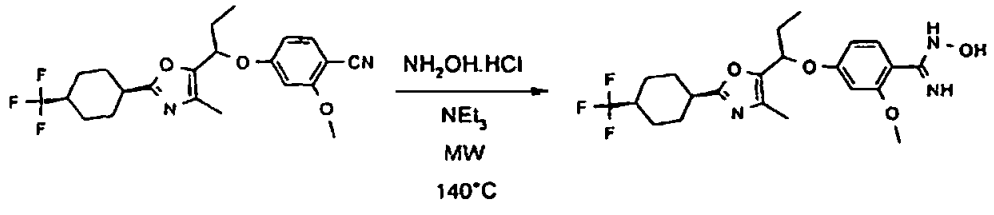
2-Methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-benzonitrile



To a solution of 0.7 g of 1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propan-1-ol in 3 mL of dimethylformamide at 5°C was added 113 mg of a 55% suspension of sodium hydride in mineral oil. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at 5°C. The resulting mixture was slowly added to a solution of 429 mg of 4-fluoro-2-methoxy-benzonitrile in 1 mL of dimethylformamide at 5°C. The resulting mixture was stirred at 5°C allowing the temperature to warm up to room temperature. It was then heated in a sealed tube to 60°C under microwave irradiation for 15 minutes. After allowing it to cool down to room temperature, the mixture was poured into water and extracted with dichloromethane. The organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (gradient from heptane 100 to heptane

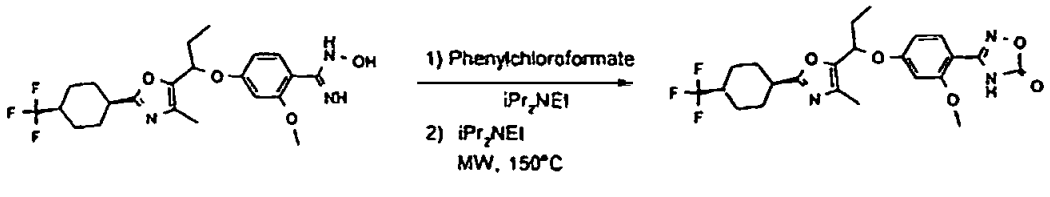
50/ ethyl acetate 50) to give 1.05 g of 2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-benzonitrile.
C22H25F3N2O3 (422.45), MS(ESI): ($M+H^+$) 423.4 ($M+H^+$).

N-Hydroxy-2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-benzamidine



To a solution of 1.07 g of 2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-benzonitrile in 15 mL of methanol was added 7 mL of triethylamine followed by 792 mg of hydroxylamine hydrochloride. The resulting mixture was heated in a sealed tube to 140°C under microwave irradiation for 30 minutes. After allowing it to cool down to room temperature, the mixture was poured into water and extracted with dichloromethane. The organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (gradient from heptane 70/ ethyl acetate 30 to heptane 10/ ethyl acetate 90) to give 450 mg of N-hydroxy-2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-benzamidine.
C22H28F3N3O4 (455.48), MS(ESI): 456.0 ($M+H^+$).

3-(2-Methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

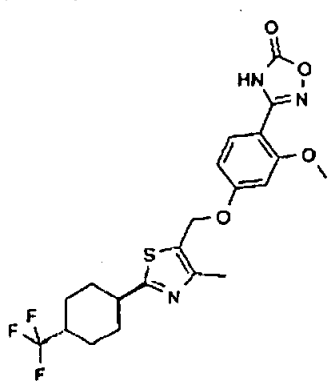


To a solution of 430 mg of N-hydroxy-2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-benzamidine in 7 mL of tetrahydrofuran at 0°C was added 2.3 mL of N,N-diisopropylethylamine followed by 0.120 mL of phenyl

chloroformate. The resulting mixture was stirred for 5 minutes at 0°C then poured into water and extracted with dichloromethane. The organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved 7 mL of tetrahydrofuran and 0.5 mL of N,N-diisopropylethylamine. The resulting solution was heated in a sealed tube to 150°C under microwave irradiation for 15 minutes. After allowing it to cool down to room temperature, the mixture was poured into water and extracted with dichloromethane. The organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (heptane 50/ ethyl acetate 50) followed by trituration with dichloromethane/ diisopropyl ether to give 210 mg of 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one as a white solid.
$C_{23}H_{26}F_3N_3O_5$ (481.41), MS(ESI): 482.1 ($M+H^+$).
The racemate was separated into its enantiomers by supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AS, column 250x50 mm, 20 µm) with 30% iso-propanol/70% carbon dioxide as eluent (136 bars, flowrate : 300 mL/min, UV 230 nm). The enantiomeric excess of each enantiomer was determined by analytical supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AS, column 250x4.6 mm, 20 µm) with 15% iso-propanol /85% carbon dioxide as eluent (100 bars, flowrate: 3 mL/min, UV 254 nm): levorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 6.62 min; dextrorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 11.0 min.

Example 48

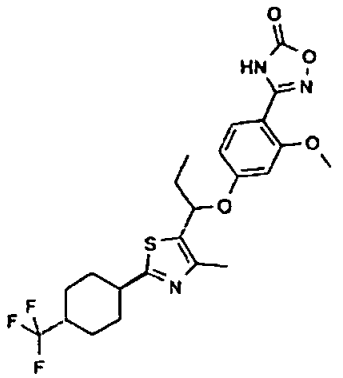
3-{2-Methoxy-4-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one



According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-{2-methoxy-4-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from [4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-methanol and 4-fluoro-2-methoxybenzonitrile.
C21H22F3N3O4S (469.49), MS(ESI): 470.1 ($M+H^+$).

Example 49

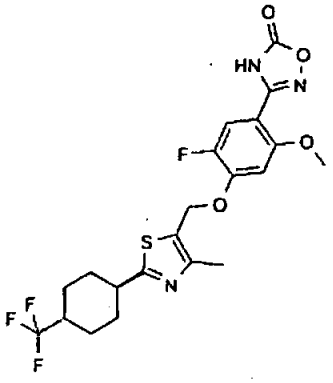
3-(2-Methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one



According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 4-fluoro-2-methoxybenzonitrile.
C23H26F3N3O4S (497.54), MS(ESI): 498.1 ($M+H^+$).
The racemate was separated into its enantiomers by supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AS-H, column 250x21 mm, 5 µm) with 15% methanol/85% carbon dioxide as eluent (flowrate : 90 mL/min, UV 254 nm). The enantiomeric excess of each enantiomer was determined by analytical supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiracel AS, column 250x4.6 mm, 5 µm) with 15% methanol and 0.1% triethylamine in carbon dioxide as eluent (100 bars, flowrate: 3 mL/min, UV 254 nm): levorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 6.77 min; dextrorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 11.0 min.

Example 50

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

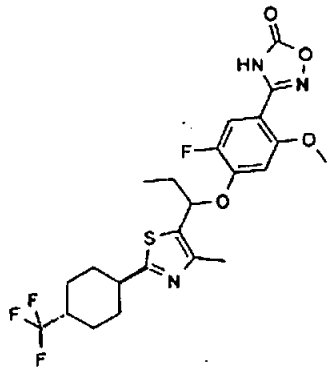


According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-{5-fluoro-2-methoxy-4-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from [4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-methanol and commercially available 4,5-difluoro-2-methoxybenzonitrile.

$C_{21}H_{21}F_4N_3O_4S$ (487.48), MS(ESI): 488.1 ($M+H^+$).

Example 51

3-(5-Fluoro-2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one



According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(5-fluoro-2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-

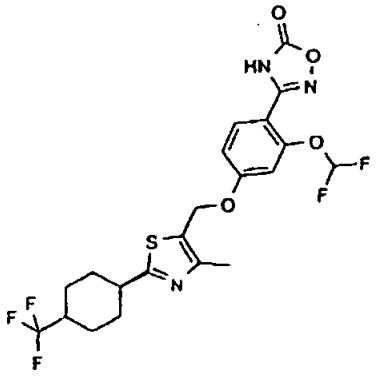
propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and commercially available 4,5-difluoro-2-methoxybenzonitrile.

C23H25F4N3O4S (515.53), MS(ESI): 516 ($M+H^+$).

The racemate was separated into its enantiomers by supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralcel OJ-H, column 250x21 mm, 5 µm) with 5% methanol/95% carbon dioxide as eluent (flowrate : 90 mL/min, UV 230 nm). The enantiomeric excess of each enantiomer was determined by analytical supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralcel OJ, column 250x4.6 mm, 10 µm) with 15% iso-propanol /85% carbon dioxide as eluent (100 bars, flowrate: 3 mL/min, UV 230nm): first enantiomer: 92.4% ee, Rt = 9.03 min; second enantiomer: >99% ee, Rt = 12.48 min.

Example 52

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

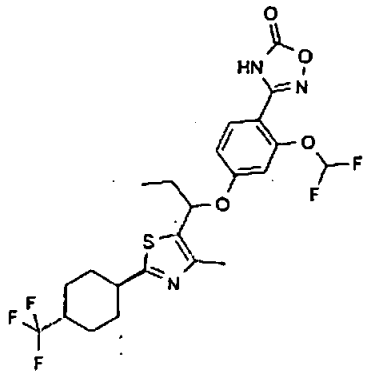


According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-{2-difluoromethoxy-4-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from [4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-methanol and 2-difluoromethoxy-4-fluoro-benzonitrile.

C21H20F5N3O4S (505.47), MS(ESI): 506.0 ($M+H^+$).

Example 53

3-(2-Difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

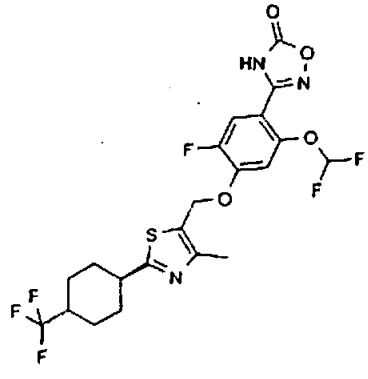


According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(2-difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-difluoromethoxy-4-fluoro-benzonitrile.

$C_{23}H_{24}F_5N_3O_4S$ (533.52), MS(ESI): 534.1 ($M+H^+$).

Example 54

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



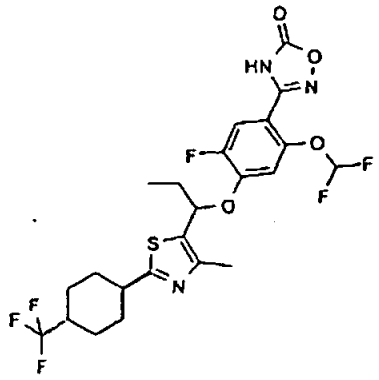
According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-{2-difluoromethoxy-5-fluoro-4-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-

5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from [4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-methanol and 2-difluoromethoxy-4,5-difluoro-benzonitrile.

C21H19F6N3O4S (523.46), MS(ESI): 524.1 ($M+H^+$).

Example 55

3-(2-Difluoromethoxy-5-fluoro-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

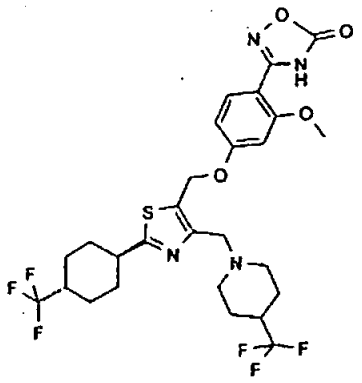


According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(2-difluoromethoxy-5-fluoro-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-difluoromethoxy-4,5-difluoro-benzonitrile.

C23H23F6N3O4S (551.51), MS(ESI): 552.0 ($M+H^+$).

Example 56

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

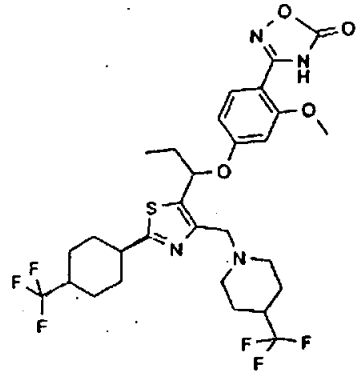


According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-{2-methoxy-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from [2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-methanol and 4-fluoro-2-methoxybenzonitrile.

C27H30F6N4O4S (620.19), MS(ESI): 621.2 (M+H+).

Example 57

3-(2-Methoxy-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one



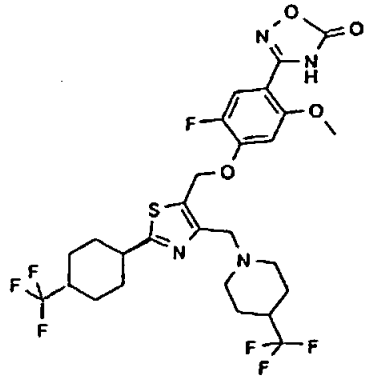
According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(2-methoxy-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 4-fluoro-2-methoxybenzonitrile.

C29H34F6N4O4S (648.67), MS(ESI): 649.3 ($M+H^+$).

The racemate was separated into its enantiomers by supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AS-H, column 250x50 mm, 5 µm) with 15% methanol/85% carbon dioxide as eluent (128 bars, flowrate : 100 mL/min, UV 254nm). The enantiomeric excess of each enantiomer was determined by analytical supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiracel AS-H, column 250x4.6 mm, 5 µm) with 15% methanol/85% carbon dioxide as eluent (100 bars, flowrate: 3 mL/min, UV 254 nm): first enantiomer: >99% ee, Rt = 4.24 min; second enantiomer: >99% ee, Rt = 8.83 min.

Example 58

3-{5-Fluoro-2-methoxy-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

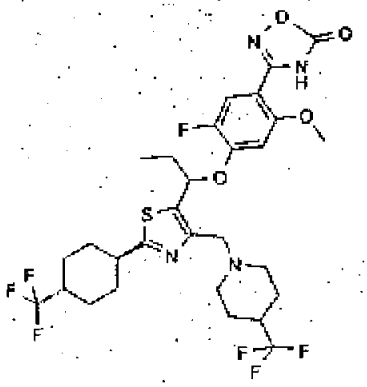


According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-{5-fluoro-2-methoxy-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from [2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-methanol and commercially available 4,5-difluoro-2-methoxybenzonitrile.

C27H29F7N4O4S (638.61), MS(ESI): 639.2 ($M+H^+$).

Example 59

3-(5-Fluoro-2-methoxy-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one



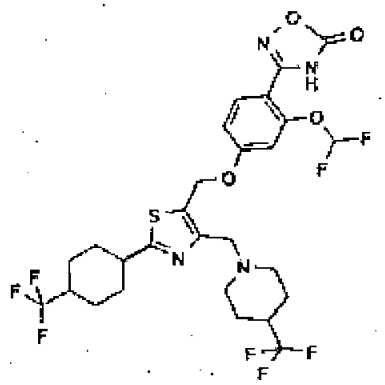
According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(5-fluoro-2-methoxy-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and commercially available 4,5-difluoro-2-methoxybenzonitrile.

$C_{29}H_{33}F_7N_4O_4S$ (666.66), MS(ESI): 667.2 ($M+H^+$).

The racemate was separated into its enantiomers by supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralcel OD, column 250x20 mm, 5 µm) with 15% of a 75% methanol/25% iso-propanolmixture/85% carbon dioxide as eluent (148 bars, flowrate : 100 mL/min, UV 230 nm). The enantiomeric excess of each enantiomer was determined by analytical supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak OD, column 250x4.6 mm, 5 µm) with 10% of a 75% methanol/25% iso-propanolmixture/90% carbon dioxide as eluent (100 bars, flowrate: 3 mL/min, UV 230nm): first enantiomer: >99% ee, Rt = 4.99 min; second enantiomer: >99% ee, Rt = 5.98 min.

Example 60

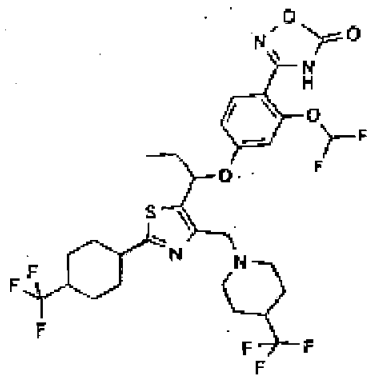
3-{2-Difluoromethoxy-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one



According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-{2-difluoromethoxy-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from [2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-methanol and 2-difluoromethoxy-4-fluoro-benzonitrile. $C_{21}H_{20}F_5N_3O_4S$ (505.47), MS(ESI): 506.0 ($M+H^+$).

Example 61

3-(2-Difluoromethoxy-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

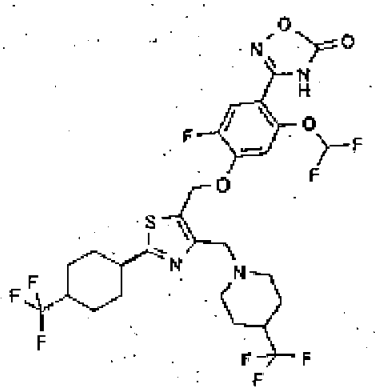


According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(2-difluoromethoxy-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-difluoromethoxy-4-fluoro-benzonitrile.

C29H32F8N4O4S (684.65), MS(ESI): 685.1 ($M+H^+$).

Example 62

3-{2-Difluoromethoxy-5-fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

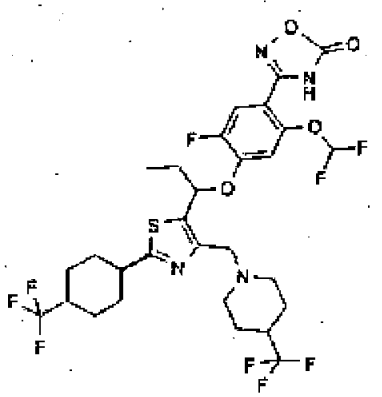


According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-{2-difluoromethoxy-5-fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from [2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-methanol and 2-difluoromethoxy-4,5-difluoro-benzonitrile.

C27H27F9N4O4S (674.59), MS(ESI): 675.1 ($M+H^+$).

Example 63

3-(2-Difluoromethoxy-5-fluoro-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

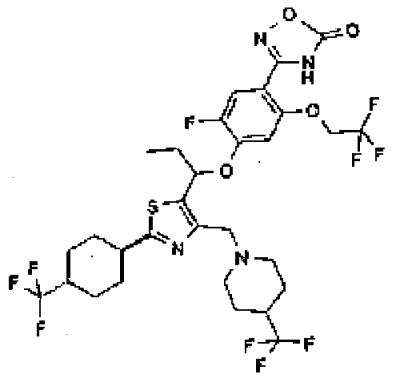


According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(2-difluoromethoxy-5-fluoro-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-difluoromethoxy-4,5-difluoro-benzonitrile.

C29H31F9N4O4S (702.64), MS(ESI): 703.0 ($M+H^+$).

Example 64

3-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one



According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-

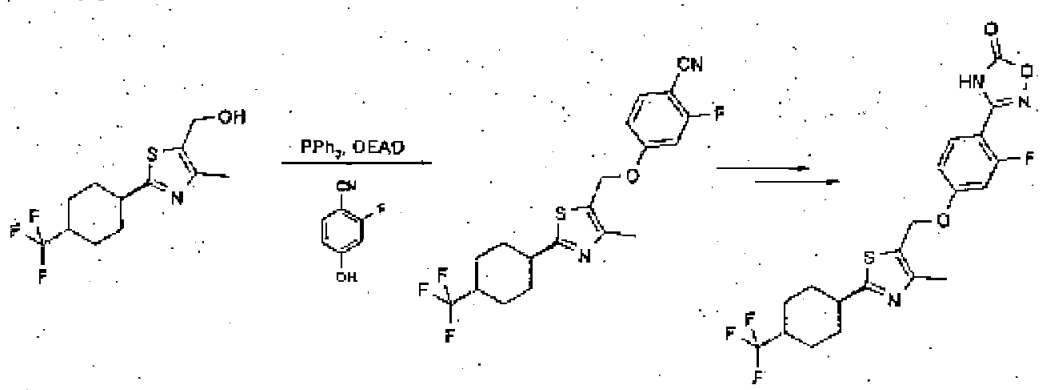
5-one was obtained from 1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 4,5-difluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzonitrile.[3]

C30H32F10N4O4S (734.66), MS(ESI): 735.0 ($M+H^+$).

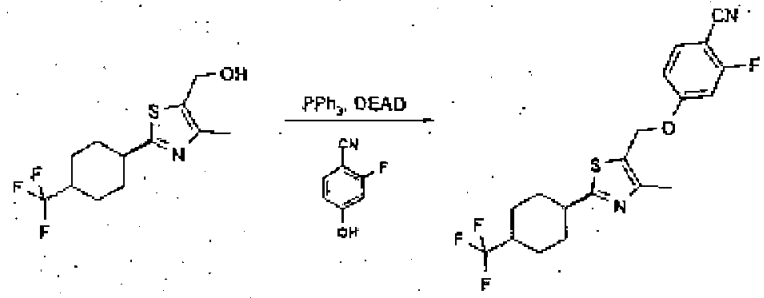
The following examples were prepared according to process A:

Example 65

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



2-Fluoro-4-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile

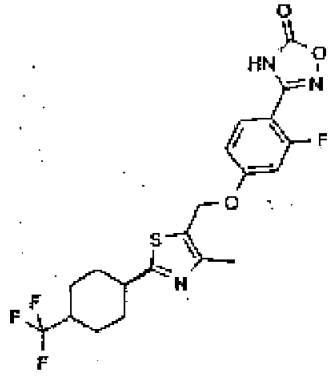


According to the method described for 2-chloro-4-[4-methyl-2-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile, 2-fluoro-4-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile was obtained from [4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-methanol and 2-fluoro-4-hydroxy-benzonitrile.

C19H18F4N2OS (398.43), MS(ESI): 399.0 ($M+H^+$).

[3] WO2005/111003

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

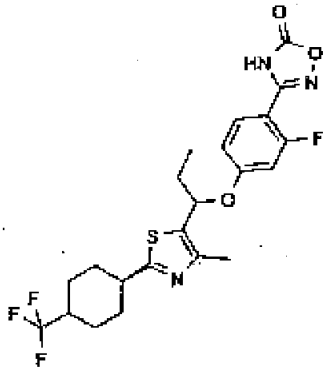


According to the method described for 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-oxazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-{2-fluoro-4-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 2-fluoro-4-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-benzonitrile.

$C_{20}H_{19}F_4N_3O_3S$ (457.45), MS(ESI): 458.0 ($M+H^+$).

Example 66

3-(2-Fluoro-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one



According to the method described for 3-{2-fluoro-4-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(2-fluoro-4-{1-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-

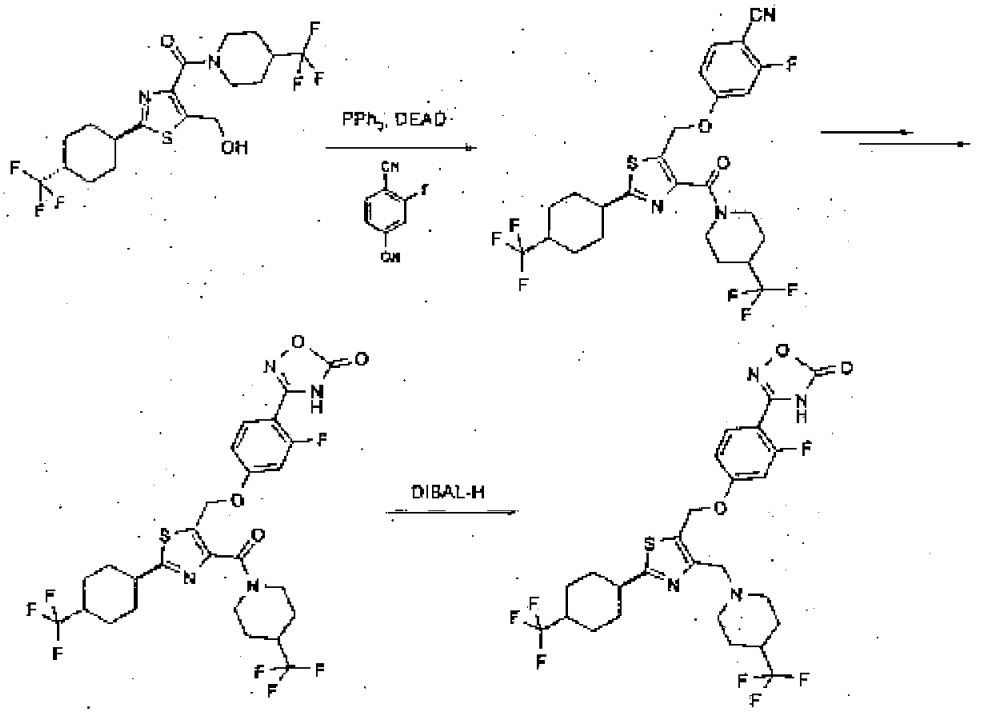
cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-fluoro-4-hydroxy-benzonitrile.

C22H23F4N3O3S (485.50), MS(ESI): 486.1 ($M+H^+$).

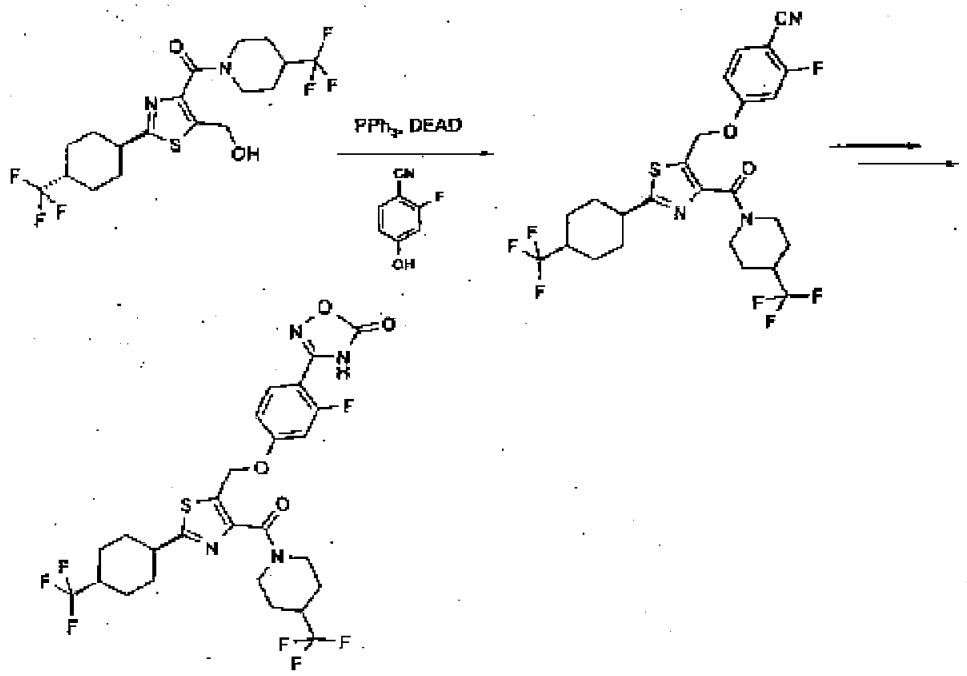
The racemate was separated into its enantiomers by HPLC on chiral phase (Chiralpak QN-AX, column 35x6 cm, 10 µm) with 100% methanol as eluent (flowrate : 103 mL/min, UV 254 nm). The enantiomeric excess of each enantiomer was determined by analytical HPLC on chiral phase (Chiralpak 50801, column 250x4.6 mm, 20 µm) with 2% methanol/2% iso-propanol/96% acetonitrile as eluent (3 bars, flowrate: 3 mL/min, UV 254 nm): dextrorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 5.21 min; levorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 8.14 min.

Example 67

3-{2-Fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

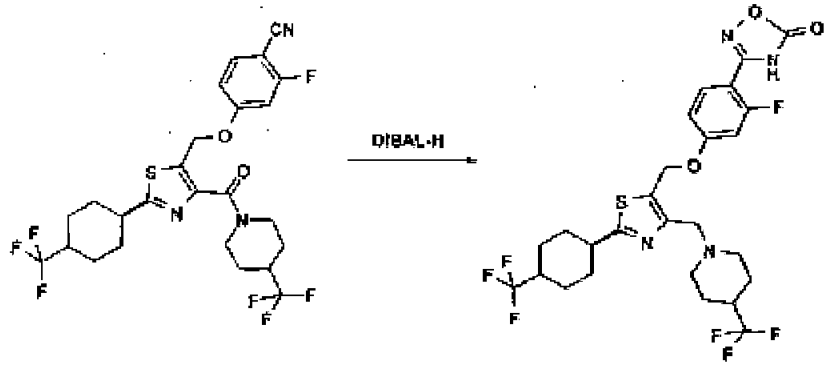


3-{2-Fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one



According to the method described for 3-{2-fluoro-4-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-{2-fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from [5-hydroxymethyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-4-yl]-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-methanone and 2-fluoro-4-hydroxy-benzonitrile.
$C_{26}H_{25}F_7N_4O_4S$ (622.57), MS(ESI): 623.0 ($M+H^+$).

3-{2-Fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one



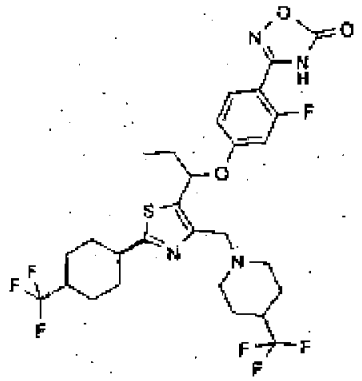
To a solution of 140 mg of 3-{2-fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-

5-one in 3 mL of tetrahydrofuran at room temperature was added 1.1 mL of a 1M solution of diisobutyl aluminium hydride in tetrahydrofuran. The resulting mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The mixture was poured onto an aqueous solution of NaHSO4 and dichloromethane and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (dichloromethane 93/ acetone 7) to give 37 mg of 3-{2-fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one as a white solid.

C28H27F7N4O3S (608.58), MS(ESI): 609.1 ($M+H^+$).

Example 68

3-{2-Fluoro-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one



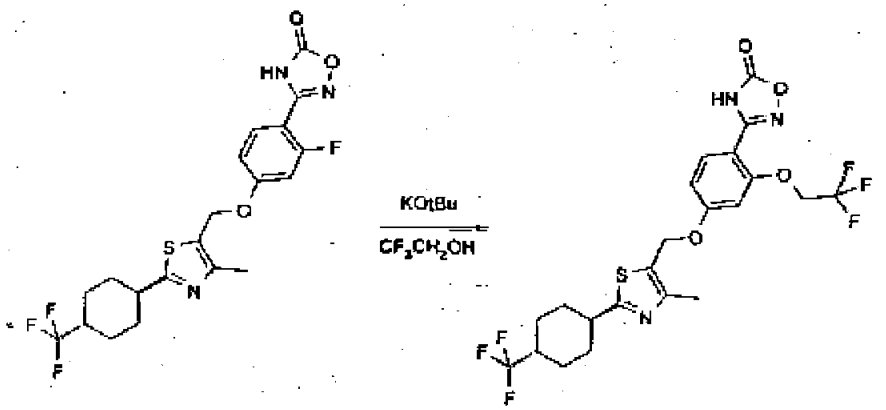
According to the method described for 3-{2-fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(2-fluoro-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from [5-(1-hydroxy-propyl)-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-4-yl]-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-methanone and 2-fluoro-4-hydroxy-benzonitrile.

C28H31F7N4O3S (636.64), MS(ESI): 637.1 ($M+H^+$).

The following examples were prepared according to process J:

Example 69

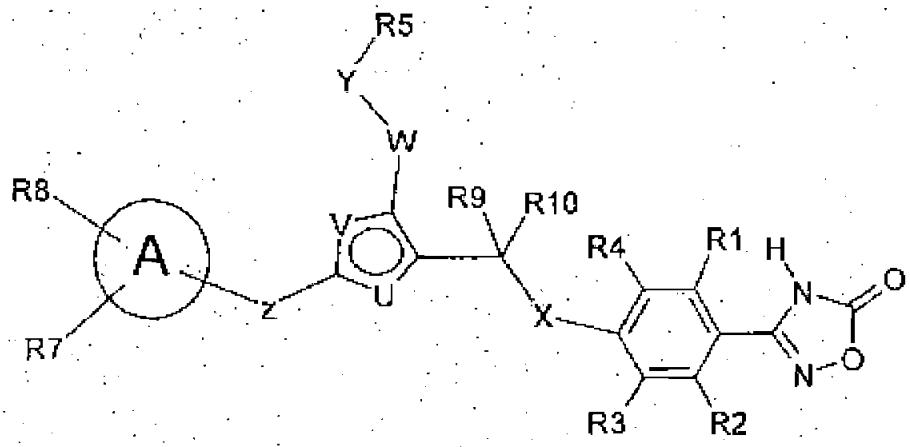
3-[4-[4-Methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one



To a solution of 96 µL of trifluoroethanol at 0°C was slowly added 1.31 mL of a molar solution of potassium tert-butoxide in tert-butanol. The resulting solution was slowly added to a solution of 100 mg of 3-[2-fluoro-4-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-phenyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one in 4 mL of tetrahydrofuran at 0°C. The resulting mixture was stirred overnight allowing the temperature to warm up to room temperature then heated to 120°C for 45 minutes under microwave irradiation in a sealed tube. A solution containing 48 µL of trifluoroethanol and 0.65 mL of a molar solution of potassium tert-butoxide in tert-butanol was added and the mixture was heated to 120°C for 20 minutes under microwave irradiation in a sealed tube. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue taken into 25 mL of ethyl acetate and 25 mL of water. The aqueous layer was separated and extracted three times with 10 mL of ethyl acetate. The organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (gradient from heptane 100 to heptane 30/ ethyl acetate 70) followed by preparative thin layer chromatography on silica gel (heptane 30/ ethyl acetate 70) to give 24 mg of 3-[4-[4-methyl-2-(trans-1,4-trifluoromethyl-cyclohexyl)-thiazol-5-ylmethoxy]-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one as a white solid. $C_{22}H_{21}F_6N_3O_4S$ (537.48), MS(ESI): 538.0 ($M+H^+$).

Patent Claims:

1. Compounds of the formula I,



formula I

wherein

B is C(R4) or N;

R1 is H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, SCH3, CN, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 5-fold substitued by F;

R2,R3,R4 are independently
H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, SCH3, CN, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 5-fold substitued by F;

R2 and R3 together with the C-atoms to which they are bonded form a (C6-C10) aryl- or a (C5-C10) heteroaryl ring;

X is O, S, S(O), S(O)2, O-CH2, S-CH2, CH2-O, CH2-S;

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

W is a bond, (C1-C8) alkylene, (C2-C8) alkenylene, which are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by OH and F;

Y is a bond, O, S, S(O), S(O)2, N(R6);

R5 is H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-(C3-C13) cycloalkyl, (C0-C4) alkylene-(C6-C14) aryl, (C2-C8) alkenyl, (C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycloalkyl, (C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycloalkenyl, (C0-C4) alkylene-(C5-C15) heteroaryl, wherein alkyl and alkylene can be mono-, di- or trisubstituted by (C1-C4) alkyl and O-(C0-C4) alkylene-H, wherein alkyl and alkylene can be 1- to 5-fold substituted by F, and wherein cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl and heteroaryl are mono-, di- or trisubstituted by F, Cl, Br, CF3, (C1-C4) alkyl and O-(C0-C4) alkylene-H;

R6 is H, (C1-C8) alkyl or (C2-C8) alkenyl, which are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and O-(C0-C4)-alkylene-H;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a (C3-C9)-heterocycloalkyl, a (C3-C9)-heterocycloalkenyl or a (C5-C9)-heteroaryl which can contain additionally 1 to 3 heteroatoms N, O, S and which is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, (C1-C4) alkyl, O-(C1-C4) alkyl, OH, CH2-OH, SO2-(C1-C4) alkyl, CO-(C1-C4) alkyl, CO-NH2, NH-CO-(C1-C4) alkyl, (C6-C14) aryl and (C5-C15) heteroaryl;

Z is a bond, (C1-C8) alkylene, (C2-C8) alkenylene, (C2-C8) alkylidene, (C1-C6) alkylene-O-(C1-C6) alkyl;

A is (C3-C13) cycloalkyl or (C4-C15) heterocycloalkyl, (C4-C15) heterocycloalkenyl or (C5-C15) heteroaryl ring;

R7, R8 are independently H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, SCF3, SF5, S(O)2CF3, O-(C6-C12) aryl, (C6-C12) aryl, NO2, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by halogen, (C1-C4) alkyl or O-(C1-C4) alkyl;

R9 and R10 are independently H, (C1-C6) alkyl, (C2-C6) alkenyl, (C0-C6) alkylene-(C6-C14) aryl, (C0-C6) alkylene-(C5-C15) heteroaryl, (C0-C6) alkylene-(C3-C8) cycloalkyl, (C0-C6) alkylene-(C3-C8) cycloalkenyl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and aryl and heteroaryl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by halogen, (C1-C4) alkyl or O-(C1-C4) alkyl;

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

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

B is C(R4) or N;

R1 is H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F;

R2 is H;

R3 is H or halogen;

R4 is H;

R2 and R3 together with the C-atoms to which they are bonded form a (C6) aryl- or a (C5-C6) heteroaryl ring;

X is O, O-CH2;

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

W is a bond, (C1-C5) alkylene;

Y is a bond, O, N(R6);

R5 is H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-(C6-C14) aryl;

R6 is H, (C1-C8) alkyl;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a (C3-C9)-heterocycloalkyl, which is unsubstituted or monosubstituted by CF3;

Z is a bond, (C1-C4) alkylene, (C2-C4) alkenylene;

A is (C3-C8) cycloalkyl, (C5-C6) heterocycloalkyl or a (C5-C12) heteroaryl ring;

R7 is H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, S(O)2CF3, (C6-C12) aryl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by halogen;

R8 is H;

R9 is H, (C1-C6) alkyl, (C0-C6) alkylene-(C6-C14) aryl(C0-C6) alkylene-(C5-C15) heteroaryl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono-, di-

or trisubstituted by F and aryl is unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by halogen;

R10 is H.

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

B is CH or N

R1 is H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F;

R2, R4 are H;

R3 is H or F;

R2 and R3 together with the C-atoms to which they are bonded form a (C6)-aryl or a (C5-C6) heteroaryl;

X is O, OCH2;

V is N and
U is O, S;

W is a bond, (C1-C4) alkylene;

Y is a bond, O, N(R6);

R5 is H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, wherein alkyl and alkylene can be mono-, di- or trisubstituted by F, (C1-C4) alkyl and O-(C0-C4) alkylene-H;

R6 is H, (C1-C4) alkyl;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a (C3-C6)-heterocycloalkyl, which can contain additionally 1 heteroatom N or O and which is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, CH3, OCH3 and phenyl;

Z is a bond, (C1-C4) alkylene, (C2-C4) alkenylene;

A is (C5-C8) cycloalkyl or (C5-C10) heterocycloalkyl, (C5-C10) heterocycloalkenyl or (C5-C10) heteroaryl ring;

R7,R8 are independently H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylen-O-(C0-C4) alkylene-H, (C6-C12) aryl, S(O)2CF3, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and aryl is substituted by halogen;

R9 H, (C1-C4) alkyl, (C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, (C0-C4) alkylene-(C5-C6) heteroaryl, wherein alkyl, alkylene, aryl and heteroaryl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F;

R10 H.

4. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 3, wherein

B is C(R4);

R1 is H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F;

R2, R4 are H;

R3 is H, F;

X is O, S;

V is N and
U is O, S;

W is a bond, (C1-C4) alkylene;

Y is a bond, O, N(R6);

R5 is H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl, (C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, (C0-C4) alkylene-(C4-C6) heterocycloalkyl, (C0-C4) alkylene-(C4-C6) heterocycloalkenyl, (C0-C4) alkylene-(C5-C6) heteroaryl, wherein alkyl and alkylene can be mono-, di- or trisubstituted by F, (C1-C4) alkyl and O-(C0-C4) alkylene-H and wherein cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl and heteroaryl are mono-, di- or trisubstituted by F, CF3, (C1-C4) alkyl and O-(C0-C4) alkylene-H;

R6 is H, (C1-C4) alkyl;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a (C3-C6)-heterocycloalkyl, a (C3-C6)-heterocycloalkenyl or a (C5-C6)-heteroaryl which can contain additionally 1 heteroatom N or O and which is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, CH3, OCH3, phenyl and (C5-C6) heteroaryl;

Z is a bond, (C1-C4) alkylene, (C2-C4) alkylidene, (C1-C4) alkylene-O-(C1-C4) alkyl ;

A is (C5-C8) cycloalkyl or (C5-C10) heterocycloalkyl, (C5-C10) heterocycloalkenyl or (C5-C10) heteroaryl ring;

R7,R8 are independently H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylen-O-(C0-C4) alkylene-H, (C6-C12) aryl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and aryl is substituted by halogen;

R9 and R10 are independently H, (C1-C4) alkyl, (C0-C4) alkylene-phenyl, (C0-C4) alkylene-(C5-C6) heteroaryl.

5. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 4, wherein
R1 is H, F, Cl, CH3, OCH3, OCHF2, OCH2CF3 or cyclopropyl.

6. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 5, wherein
R1 is OCH3, OCHF2 or OCH2CF3.

7. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 5, wherein
R1 is H, F, Cl, CH3 or cyclopropyl.

8. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 7, wherein
R2 and R3 are H.

9. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 8, wherein
X is O or O-CH2-.

10. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 9, wherein

V is N and U is O; or

V is N and U is S.

11. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 10, wherein R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded form a (C3-C7)-heterocycloalkyl, which can contain additionally 1 to2 heteroatoms N, O, S, which are unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, CH3, or OCH3;.

12. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 11, wherein

Z is a bond.

13. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 12, wherein

R7 is H, F, CH3, CH2CH3; CF3, OCH3, phenyl; and R8 is H.

14. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 13, wherein

R9 is ethyl, CF2CH2CH3, CF3, CH2-phenyl, CH2-(4-F-phenyl), CH2-pyridyl and

R10 is H.

15. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 14, wherein

A is cyclohexyl,

R7 is 4-CF3,

R8 is H and

R1 is O-CH3, O-CH2CF3 or –O-CHF2.

16. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 15, wherein

W is –CH2-,

Y is a bond and

R5 is H.

17. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 16, wherein

B is C(R4);

R1 is H, F, Cl;

R2,R3,R4 are H;

X is O or O-CH2;

V is N;

U is S;

W is –CH2-;

Y is a bond;

R5 is H;

Z is a bond;

A is pyridinyl or cyclohexyl;

R7 is CF3;

R8 is H;

R9 is CH2-CH3, CF3, CF2-CH2-CH3, CH2-4F-phenyl, CH2-pyridyl and

R10 is H.

18. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 17, wherein

B is C(R4);

R1 is O-CH3, O-CH2CF3 or –O-CHF2;

R2, R4 are H;

R3 is H or F;

X is O;

V is N;

U is O or S;

W is a bond or –CH2-;

Y is a bond or N(R6);

R5 is CH3;

R6 is CH3;

R5 and R6 together with the nitrogen to which they are bonded form a piperidine ring which is substituted by CF3;

Z is a bond;

A is cyclohexyl;

R7 is 4-CF3;

R8 is H;

R9 is H or ethyl;

R10 is H.

19. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 18.

20. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 18 and one or more active substances which have favorable effects on metabolic disturbances or disorders frequently associated therewith.

21. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 18 and one or more antidiabetics.

22. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 18 and one or more lipid modulators.

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

24. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 18 for the treatment and/or prevention of disorders in which insulin resistance is involved.

25. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 18 for the treatment and/or prevention of diabetes mellitus including the prevention of the squelae associated therewith.

26. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 18 for the treatment and/or prevention of dyslipidemias and their squelae.

27. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 18 for the treatment and/or prevention of conditions which may be associated with the metabolic syndrome.

28. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 18 for the treatment and/or prevention of demyelinating and other neurodegenerative disorders of the central and peripheral nervous system.

29. The use of compounds as claimed in one or more of claims 1 to 18 in combination with at least one further active compound for the treatment of disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders.

30. The use of compounds as claimed in one or more of claims 1 to 18 in combination with at least one further active compound for the treatment of disorders in which insulin resistance is involved.

31. A process for preparing a pharmaceutical comprising one or more of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 18, 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/EP2006/009303

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4245 C07D413/12

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)
A61K C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2005/097762 A (AVENTIS PHARMA INC [US]; MCGARRY DANIEL G [US]; CHANDROSS KAREN [US];) 20 October 2005 (2005-10-20) the whole document	1-31
P,A	EP 1 586 573 A1 (AVENTIS PHARMA GMBH [DE] SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMB [DE]) 19 October 2005 (2005-10-19) the whole document	1-31
A	US 5 641 796 A (DOMINIANNI SAMUEL J [US] ET AL) 24 June 1997 (1997-06-24) the whole document	1-31
A	EP 1 424 330 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO [JP]) 2 June 2004 (2004-06-02) the whole document	1-31

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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	Date of mailing of the international search report
20 April 2007	~~27/04/2007~~ 06.07.07

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Deutsch, Francis

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009303

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 710 063 B1 (CHAO ESTHER YU-HSUAN [US] ET AL) 23 March 2004 (2004-03-23) the whole document	1-31
A	KULKARNI S S ET AL: "Three-Dimensional Quantitative Structure Activity Relationship (3-D-QSAR) of Antihyperglycemic Agents" 1999, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, PAGE(S) 1475-1485 , XP002345584 ISSN: 0968-0896 the whole document	1-31
A	WO 00/78313 A (MERCK & CO INC [US]; DESAI RANJIT C [US]; SAHOO SOUYMA P [US]; BERGMAN) 28 December 2000 (2000-12-28) the whole document	1-31
A	WO 03/015774 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BOYD SCOTT [GB]; CAULKET) 27 February 2003 (2003-02-27) the whole document page 67; example R	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/009303

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 23-30 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/009303

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005097762 A	20-10-2005	AU 2005230837 A1	20-10-2005
		CA 2561738 A1	20-10-2005
		EP 1735303 A2	27-12-2006
		KR 20060135854 A	29-12-2006
EP 1586573 A1	19-10-2005	AR 050576 A1	08-11-2006
		AU 2005231916 A1	20-10-2005
		CA 2561627 A1	20-10-2005
		WO 2005097786 A1	20-10-2005
		KR 20060135857 A	29-12-2006
US 5641796 A	24-06-1997	AU 3971995 A	23-05-1996
		CA 2203277 A1	09-05-1996
		EP 0789570 A1	20-08-1997
		JP 10508030 T	04-08-1998
		WO 9613264 A1	09-05-1996
EP 1424330 A1	02-06-2004	BR 0211844 A	31-08-2004
		CA 2457054 A1	27-02-2003
		CN 1568316 A	19-01-2005
		WO 03016291 A1	27-02-2003
		MX PA04001258 A	06-06-2005
		US 2005054674 A1	10-03-2005
US 6710063 B1	23-03-2004	AT 297384 T	15-06-2005
		AU 765347 B2	18-09-2003
		AU 5817100 A	31-01-2001
		BR 0011891 A	05-03-2002
		CA 2377126 A1	04-01-2001
		CN 1358179 A	10-07-2002
		CZ 20014664 A3	13-03-2002
		DE 60020701 D1	14-07-2005
		DE 60020701 T2	04-05-2006
		WO 0100603 A1	04-01-2001
		EP 1189895 A1	27-03-2002
		ES 2243276 T3	01-12-2005
		HK 1042897 A1	02-12-2005
		HU 0201858 A2	28-09-2002
		JP 3490704 B2	26-01-2004
		JP 2003503399 T	28-01-2003
		JP 2003313141 A	06-11-2003
		MX PA01013244 A	02-07-2002
		NO 20016078 A	13-12-2001
		NZ 515676 A	28-05-2004
		PL 353135 A1	20-10-2003
		PT 1189895 T	31-10-2005
		TR 200103612 T2	21-05-2002
		TW 256389 B	11-06-2006
		ZA 200109804 A	28-02-2003
WO 0078313 A	28-12-2000	AU 770870 B2	04-03-2004
		AU 5746800 A	09-01-2001
		CA 2377246 A1	28-12-2000
		EP 1194147 A1	10-04-2002
		JP 2003502370 T	21-01-2003
WO 03015774 A	27-02-2003	AT 323487 T	15-05-2006
		AT 334678 T	15-08-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/009303

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03015774 A		BR 0212008 A	28-09-2004
		CA 2457410 A1	27-02-2003
		CN 1568185 A	19-01-2005
		EP 1420784 A1	26-05-2004
		HK 1064598 A1	29-09-2006
		HU 0401213 A2	28-12-2004
		IS 7150 A	13-02-2004
		JP 2005525291 T	25-08-2005
		JP 2005320343 A	17-11-2005
		MX PA04001500 A	14-05-2004
		NO 20040686 A	17-02-2004
		NZ 531193 A	29-07-2005
		US 2005080106 A1	14-04-2005
		ZA 200401015 A	06-05-2005

Descripción

Derivados de fenil-1,2,4-oxadiazolona, procesos para su preparación y su uso como compuestos farmacéuticos

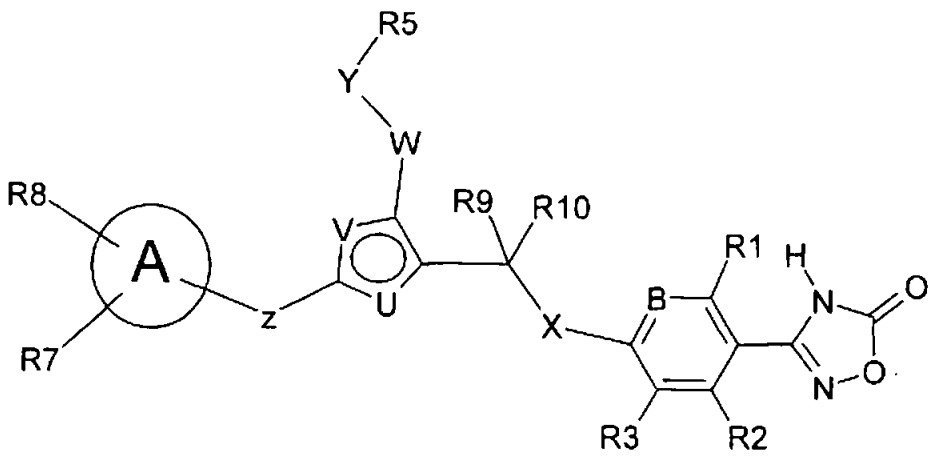
La invención se refiere a oxadiazolonas y a sus sales fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales que muestran actividad agonista de PPARdelta.

Se han descrito agonistas de PPARdelta en la técnica anterior (por ejemplo en los documentos WO 01/00603, WO 02/092590, WO2004/080943, WO2005/054213 y WO2005/097786). En el documento DE 10112768 A1 se describieron compuestos que comprenden un rasgo de oxadiazolona como inhibidores del factor Xa y en el documento WO 96/13264 agentes hipoglucemiantes. Por el documento WO 97/40017, se conocen compuestos que tienen un grupo fenilo unido a heterociclos como moduladores de moléculas con unidades de reconocimiento de fosfotirosina. En el documento WO96/34851 se describen derivados de benceno como inhibidores de la escualeno sintasa y la proteína farnesiltransferasa.

La invención se basa en el objetivo de proporcionar compuestos que permitan el uso terapéutico de la modulación del metabolismo de lípidos y/o hidratos de carbono, y por lo tanto sean adecuados para prevenir y/o tratar enfermedades tales como la diabetes de tipo 2 y la aterosclerosis y sus diversas secuelas. Otro fin de la invención es tratar trastornos desmielinizantes y otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso central y periférico.

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

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



fórmula I

en la que

B es C(R4) o N;

R1 es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), SCH3, CN, donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o sustituidos de 1 a 5 veces con F;

R2, R3, R4 son independientemente
H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, SCH3, CN, donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o sustituidos de 1 a 5 veces con F;

R2 y R3 junto con los átomos de C a los que están unidos forman un anillo arilo (C6-C10) o heteroarilo (C5-C10);

X es O, S, S(O), S(O)2, O-CH2, S-CH2, CH2-O, CH2-S;

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

W es un enlace, alquileno (C1-C8), alquenileno (C2-C8), que están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con OH y F;

Y es un enlace, O, S, S(O), S(O)2, N(R6);

R5 es H, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C14), alquenilo (C2-C8), alquileno (C0-C4)-heterocicloalquilo (C3-C15), alquileno (C0-C4)-heterocicloalquenilo (C3-C15), alquileno (C0-C4)-heteroarilo (C5-C15), donde los grupos alquilo y alquileno pueden estar mono-, di- o trisustituidos con alquilo (C1-C4) y O-alquileno (C0-C4)-H, donde los grupos alquilo y alquileno pueden estar sustituidos de 1 a 5 veces con F, y donde los grupos cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo están mono-, di- o trisustituidos con F, Cl, Br, CF3, alquilo (C1-C4) y O-alquileno (C0-C4)-H;

R6 es H, alquilo (C1-C8) o alquenilo (C2-C8), que están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F y O-alquileno (C0-C4)-H;

R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)) forman un grupo heterocicloalquilo (C3-C9), un grupo heterocicloalquenilo (C3-C9) o un grupo heteroarilo (C5-C9) que puede contener adicionalmente de 1 a 3 heteroátomos N, O, S y que está sin sustituir o mono- o disustituido con F, CF3, alquilo (C1-C4), O-alquilo (C1-C4), OH, CH2-OH, SO2-alquilo (C1-C4), CO-alquilo (C1-C4), CO-NH2, NH-CO-alquilo (C1-C4), arilo (C6-C14) y heteroarilo (C5-C15);

Z es un enlace, alquileno (C1-C8), alquenileno (C2-C8), alquilideno (C2-C8), alquileno (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6);

A es un anillo cicloalquilo (C3-C13) o heterocicloalquilo (C4-C15), heterocicloalquenilo (C4-C15) o heteroarilo (C5-C15);

R7, R8 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, SCF3, SF5, S(O)2CF3, O-arilo (C6-C12), arilo (C6-C12), NO2, donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F y el grupo arilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido con halógeno, alquilo (C1-C4) u O-

alquilo (C1-C4);

R9 y R10 son independientemente H, alquilo (C1-C6), alquenilo (C2-C6), alquileno (C0-C6)-arilo (C6-C14), alquileno (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), alquileno (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C8), alquileno (C0-C6)-cicloalquenilo (C3-C8), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F y los grupos arilo y heteroarilo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con halógeno, alquilo (C1-C4) u O-alquilo (C1-C4);

en todas sus formas estereoisoméricas 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

B es CH;

R1 es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, SCH3, CN, donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono, di- o trisustituidos con F;

R2, R3, R4 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, SCH3, CN, donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono, di- o trisustituidos con F;

X es O, S, S(O), S(O)2, O-CH2, S-CH2, CH2-O, CH2-S;

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

W es un enlace, alquileno (C1-C8), alquenileno (C2-C8), que están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con OH y F;

Y es un enlace, O, S, S(O), S(O)2, N(R6);

R5 es H, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C14), alquenilo (C2-C8), alquileno (C0-C4)-heterocicloalquilo (C3-C15), alquileno (C0-C4)-heterocicloalquenilo (C3-C15), alquileno (C0-C4)-heteroarilo (C5-C15), donde los grupos alquilo y alquileno pueden estar mono-, di- o trisustituidos con F, alquilo (C1-C4) y O-alquileno (C0-C4)-H y donde los grupos cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo están mono-, di- o trisustituidos con F, Cl, Br, CF3, alquilo (C1-C4) y O-alquileno (C0-C4)-H;

R6 es H, alquilo (C1-C8) o alquenilo (C2-C8), que están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F y O-alquileno (C0-C4)-H;

R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)) forman un grupo heterocicloalquilo (C3-C9), un grupo heterocicloalquenilo (C3-C9) o un grupo heteroarilo (C5-C9) que puede contener adicionalmente de 1 a 3 heteroátomos N, O, S y que está sin sustituir o mono- o disustituido con F, CF3, alquilo (C1-C4), O-alquilo (C1-C4), CH2-OH, SO2-alquilo (C1-C4), CO-alquilo (C1-C4), CO-NH2, NH-CO-alquilo (C1-C4), arilo (C6-C14) y heteroarilo (C5-C15);

Z es un enlace, alquileno (C1-C8), alquenileno (C2-C8), alquilideno (C2-C8), alquileno (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6);

A es un anillo cicloalquilo (C3-C13) o heterocicloalquilo (C4-C15), heterocicloalquenilo (C4-C15) o heteroarilo (C5-C15);

R7, R8 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, SCF3, SF5, S(O)2CF3, O-arilo (C6-C12), arilo (C6-C12), NO2, donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F y el grupo arilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido con halógeno, alquilo (C1-C4) u O-alquilo (C1-C4);

R9 y R10 son independientemente H, alquilo (C1-C6), alquenilo (C2-C6), alquileno (C0-C6)-arilo (C6-C14), alquileno (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15),

alquileno (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C8), alquileno (C0-C6)-cicloalquenilo (C3-C8), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F;

en todas sus formas estereoisoméricas 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

B es C(R4) o N;

R1 es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono, di- o trisustituidos con F;

R2 es H;

R3 es H o halógeno;

R4 es H;

R2 y R3 junto con los átomos de C a los que están unidos forman un arilo (C6) o un anillo (C5-C6);

X es O, O-CH2;

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

W es un enlace, alquileno (C1-C5);

Y es un enlace, O, N(R6);

R5 es H, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C14);

R6 es H, alquilo (C1-C8);

R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)) forman un grupo heterocicloalquilo (C3-C9), que está sin sustituir o monosustituido con CF3;

Z es un enlace, alquileno (C1-C4), alquenileno (C2-C4);

A es cicloalquilo (C3-C8), heterocicloalquilo (C5-C6) o un anillo heteroarilo (C5-C12);

R7 es H, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, S(O)2CF3, arilo (C6-C12), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F y el grupo arilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido con halógeno;

R8 es H;

R9 es H, alquilo (C1-C6), alquileno (C0-C6)-aril (C6-C14)-alquileno (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F y el grupo arilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido con halógeno;

R10 es H.

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

B es CH o N

R1 es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono, di- o trisustituidos con F;

R2, R4 son H;

R3 es H o F;

R2 y R3 junto con los átomos de C a los que están unidos forman un grupo arilo (C6) o heteroarilo (C5-C6);

X es O, OCH2;

V es N y

U es O, S;

W es un enlace, alquileno (C1-C4);

Y es un enlace, O, N(R6);

R5 es H, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), donde los grupos alquilo y alquileno pueden estar mono-, di- o trisustituidos con F, alquilo (C1-C4) y O-alquileno (C0-C4)-H;

R6 es H, alquilo (C1-C4);

R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)) forman un grupo heterocicloalquilo (C3-C6), que puede contener adicionalmente 1 heteroátomo N u O y que está sin sustituir o mono- o disustituido con F, CF3, CH3, OCH3 y fenilo;

Z es un enlace, alquileno (C1-C4), alquenileno (C2-C4);

A es un anillo cicloalquilo (C5-C8) o heterocicloalquilo (C5-C10), heterocicloalquenilo (C5-C10) o heteroarilo (C5-C10);

R7, R8 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, arilo (C6-C12), S(O)2CF3, donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F y el grupo arilo está sustituido con halógeno;

R9 H, alquilo (C1-C4), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquileno (C0-C4)-heteroarilo (C5-C6), donde los grupos alquilo, alquileno, arilo y heteroarilo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F;

R10 H.

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

B es C(R4);

R1 es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono, di- o trisustituidos con F, preferiblemente H, F, Cl, alquilo (C1-C4), O-alquilo (C1-C4);

R2, R4 son H;

R3 es H, F;

X es O, S;

V es N y
U es O, S;

W es un enlace, alquileno (C1-C4);

Y es un enlace, O, N(R6);

R5 es H, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquileno (C0-C4)-heterocicloalquilo (C4-C6), alquileno (C0-C4)-heterocicloalquenilo (C4-C6), alquileno (C0-C4)-heteroarilo (C5-C6), donde los grupos alquilo y alquileno pueden estar mono-, di- o trisustituidos con F, alquilo (C1-C4) y O-alquileno (C0-C4)-H y donde los grupos cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y

heteroarilo están mono-, di- o trisustituidos con F, CF3, alquilo (C1-C4) y O-alquileno (C0-C4)-H;

R6 es H, alquilo (C1-C4);

R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)) forman un grupo heterocicloalquilo (C3-C6), un grupo (C3-C6)-heterocicloalquenilo o un grupo heteroarilo (C5-C6) que puede contener adicionalmente 1 heteroátomo N u O y que está sin sustituir o mono- o disustituido con F, CF3, CH3, OCH3, fenilo y heteroarilo (C5-C6);

Z es un enlace, alquileno (C1-C4), alquilideno (C2-C4), alquileno (C1-C4)-O-alquilo (C1-C4);

A es un anillo cicloalquilo (C5-C8) o heterocicloalquilo (C5-C10), heterocicloalquenilo (C5-C10) o heteroarilo (C5-C10);

R7, R8 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, arilo (C6-C12), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F y el grupo arilo está sustituido con halógeno;

R9 y R10 son independientemente H, alquilo (C1-C4), alquileno (C0-C4)-fenilo, alquileno (C0-C4)-heteroarilo (C5-C6).

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

B es CH;

R1 es halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, SCH3, CN, donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono, di- o trisustituidos con F;

R1 es F, Cl, alquilo (C1-C4), O-alquilo (C1-C4);

R2, R3, R4 son H;

X es O, S;

V es N y

U es O, S;

W es un enlace, alquileno (C1-C4);

Y es un enlace, O, N(R6);

R5 es H, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquileno (C0-C4)-heterocicloalquilo (C4-C6), alquileno (C0-C4)-heterocicloalquenilo (C4-C6), alquileno (C0-C4)-heteroarilo (C5-C6), donde los grupos alquilo y alquileno pueden estar mono-, di- o trisustituidos con F, alquilo (C1-C4) y O-alquileno (C0-C4)-H y donde los grupos cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo están mono-, di- o trisustituidos con F, CF3, alquilo (C1-C4) y O-alquileno (C0-C4)-H;

R6 es H, alquilo (C1-C4);

R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)) forman un grupo heterocicloalquilo (C3-C6), un grupo heterocicloalquenilo (C3-C6) o un grupo heteroarilo (C5-C6) que puede contener adicionalmente 1 heteroátomo N u O y que está sin sustituir o mono- o disustituido con F, CF3, CH3, OCH3, fenilo y heteroarilo (C5-C6);

Z es un enlace, alquileno (C1-C4), alquilideno (C2-C4), alquileno (C1-C4)-O-alquilo (C1-C4);

A es un anillo cicloalquilo (C5-C8) o heterocicloalquilo (C5-C10), heterocicloalquenilo (C5-C10) o heteroarilo (C5-C10);

R7, R8 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-

C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, arilo (C6-C12), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F y el grupo arilo está sustituido con halógeno;

R9 y R10 son independientemente H, alquilo (C1-C4), alquileno (C0-C4)-fenilo, alquileno (C0-C4)-heteroarilo (C5-C6).

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

R1 es H, F, Cl, CH3, OCH3, OCHF2, OCH2CF3 o ciclopropilo.

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

R1 es H, F u OCH3.

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

R1 es F u OCH3.

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

R1 es OCH3, OCHF2 u OCH2CF3.

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

R1 es H, F, Cl, CH3 o ciclopropilo.

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

R1 es Cl o CH3.

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

R1 es Cl.

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

R1 es F.

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

R1 es ciclopropilo.

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

R1 es O-CHF2.

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

R1 es O-CH2-CF3.

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

R1 es H.

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

R1 es O-CH3, O-CH2CF3 o –O-CHF2 y

R3 es F.

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

R2 y R3 son H.

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

R2 y R3 junto con los átomos de C a los que están unidos forman un anillo arilo (C6) o heteroarilo (C5);

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

que

R2 y R3 junto con los átomos de C a los que están unidos y el anillo que los tiene forman un naftaleno o un anillo quinolina.

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

B es C(R4) y

R4 es H;

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

X es O o -O-CH2-.

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

X es O.

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

X es –O-CH2-.

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

V es N y U es O; o

V es N y U es S.

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

V es N y

U es S.

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

W es –CH2-.

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

Y es un enlace.

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

Y es N(R6).

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

R5 es H, CH3.

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

R6 es H, CH2CH3.

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

R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo (C3-C7), que puede contener adicionalmente de 1 a 2 heteroátomos N, O, S como por ejemplo pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, 1-óxido de tiomorfolina, 1-dióxido de tiomorfolina, piperidina, piperazina, azetidina, 2,3-dihidro-1H-isoindol, piperazin-2-ona, preferiblemente piperidina, que están sin sustituir o mono- o disustituidos con F, CF3, CH3 u OCH3.

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

Z es un enlace.

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

A es un anillo cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, como por ejemplo ciclohexilo, piperidina, piridina, benzotiofeno, pirazol, quinolina.

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

R7 está en la posición para- o 1-4 a Z, si A es un anillo de 6 miembros.

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

R7 es H, F, CH3, CH2CH3, CF3, OCH3, fenilo; y

R8 es H.

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

R9 es etilo, CF2CH2CH3, CF3, CH2-fenilo, CH2-(4-F-fenil), CH2-piridilo y

R10 es H.

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

R9 es CH2-(4-F-fenilo).

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

R9 es CH2-(2-piridilo).

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

R9 es CF2-CH2-CH3.

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

R9 es CF3.

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

A es ciclohexilo,

R7 es 4-CF3,

R8 es H.

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

A es ciclohexilo,

R7 es 4-CF3,

R8 es H y

R1 es O-CH3, O-CH2CF3 o –O-CHF2.

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

A es 3-piridilo,

R7 es 6-CF3,

R8 es H.

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

W es –CH2-,

Y es un enlace y

R5 es H.

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

W es H2-,

Y es N(R6) y

R5 y R6 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo piperidinilo que está sustituido con CF3.

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

B es C(R4);

R1 es Cl;

R2, R3, R4 son H;

X es O;

V es N;

U es S;

W es –CH2-;

Y es un enlace o O;

R5 es H, CH3;

Z es un enlace;

A es piperidina-4-ilo, piridina-2-ilo o piridina-3-ilo;

R7 es CF3 o fenilo;

R8 es H; y

R9, R10 son H.

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

B es C(R4);

R1 es H, F, Cl;

R2, R3, R4 son H;

X es O o O-CH2;

V es N;

U es S;

W es –CH2-;

Y es un enlace;

R5 es H;

Z es un enlace;

A es piridinilo o ciclohexilo;

R7 es CF3;

R8 es H;

R9 es CH2-CH3, CF3, CF2-CH2-CH3, CH2-4F-fenilo, CH2-piridilo y

R10 es H.

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

B es C(R4);

R1 es O-CH3, O-CH2CF3 o –O-CHF2;

R2, R4 son H;

R3 es H o F;

X es O;

V es N;

U es O o S;

W es un enlace o –CH2-;

Y es un enlace o N(R6);

R5 es CH3;

R6 es CH3;

R5 y R6 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidina que está sustituido con CF3;

Z es un enlace;

A es ciclohexilo;

R7 es 4-CF3;

R8 es H;

R9 es H o etilo;

R10 es H.

Una realización adicional de acuerdo con la invención son los siguientes compuestos:

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-[2-Cloro-4-(2-ciclohexil-4-metil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(cis-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

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

3-[2-Cloro-4-(2-ciclohexil-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(1-trifluorometanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{4-metil-2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-5-ilmetoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(1-fenil-piperidin-4-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-{2-Cloro-4-[2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-metoximetil-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-{2-Cloro-4-[2-(2-ciclohexil-etil)-4-metoximetil-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-[2-Cloro-4-(2-cicloheptil-4-metoximetil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{2-[trans-1,4-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-4-metoximetil-tiazol-5-ilmetoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-[2-Cloro-4-(2-ciclopentil-4-metoximetil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-{2-Cloro-4-[4-metoximetil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-[2-Cloro-4-(2-ciclohexil-4-etoximetil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-[2-Cloro-4-(2-ciclohexil-4-metoximetil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-[2-Cloro-4-(2-cicloheptil-4-metoximetil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-{2-Cloro-4-[4-metoximetil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-{2-Cloro-4-[4-metoximetil-2-(cis-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-[2-Cloro-4-(2-ciclohexil-4-morfolin-4-ilmetil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-[2-Cloro-4-(2-ciclohexil-4-dietilaminometil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-[2-Cloro-4-(2-ciclohexil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-{2-Cloro-4-[2-(2-ciclohexil-vinil)-4-metoximetil-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-{4-[4-(3-Benciloxi-propil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{1-[4-Metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-propoximetil}-2-trifluorometil-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-quinolin-5-il)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-piridin-3-il)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans,1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(8-{2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butoximetil}-quinolin-5-il)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-[4-(2-Benzo[b]tiofen-2-il-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-2-cloro-fenil]-2H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-2H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-[2-Cloro-4-(4-metil-2-quinolin-8-il-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-2H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

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

3-(2-Metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

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

3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

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

3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

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

3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-{2-Metoxi-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Metoxi-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-{5-Fluoro-2-metoxi-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-{2-Difluorometoxi-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-{2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

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

3-(2-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-{2-Fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Fluoro-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-[4-[4-Metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

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

Como se usa en este documento, se entiende que el término alquilo se refiere, en el sentido más amplio, a restos de hidrocarburo que pueden ser lineales, es decir, de cadena lineal, o ramificados. Si no se define otra cosa, el término álquilo tiene de 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-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.

Como se usa en este documento, se entiende que el término alquenilo se refiere en el sentido más amplio a restos de hdirocarburo que tienen de 1 a 4 dobles enlaces y pueden ser lineales, es decir, de cadena lineal, o ramificados. Si no se define otra cosa, el término alquenilo tiene de 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, 3-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 5-hexenilo o 1,3-pentadienilo. Todas estas declaraciones se aplican también al término alquenileno.

Como se usa en este documento, se entiende que el término alquinilo se refiere en el sentido más amplio a restos de hdirocarburo, que tienen de 1 a 4 triples enlaces y 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.

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 otra cosa, los grupos alquilo, alquileno, alquenilo, alquenileno, alquinilo y alquinileno están sin sustituir o mono, di- o trisustituidos independientemente entre sí con grupos adecuados 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 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(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-H; N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-H, N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-alquilo (C0-C4), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-O-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-O-alquilo (C0-C4), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-O-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-O-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquilo (C0-C4), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (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(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (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, ciclononilo, 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.

Se entiende que el término cicloalquenilo se refiere a un hidrocarburo cíclico insaturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono en un anillo mono- o bicíclico, condensado o enlazado, donde uno, dos o tres dobles enlaces no se encuentran dentro de un grupo alquilo cíclico de tal forma que se produzca un sistema aromático. Son ejemplos de grupos cicloalquenilo insaturados ciclopentenilo o

ciclohexenilo, que pueden unirse mediante cualquier átomo de carbono. El término cicloalquenilo 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 define otra cosa, los grupos cicloalquilo o cicloalquenilo están sin sustituir o mono, di- o trisustituidos independientemente entre sí con grupos adecuados 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 (C1-C6)-H, CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), CON(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C12), alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquilo (C3-C6), alquenilo (C2-C6), alquinilo (C2-C6), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-alquilo (C0-C6), alquileno (C0-C4)-O-alquilo (C0-C4), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquileno (C0-C4)-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), O-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), O-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-H, O-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), O-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-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 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(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-H;

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

(C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-alquilo (C0-C4), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-O-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-O-alquilo (C0-C4), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-O-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-O-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquilo (C0-C4), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (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(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-H,SO2-CH3, COOH, COO-alquilo (C1-C6), SF5, CONH2.

Se entiende que el término "arilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono en un anillo mono- o bicíclico. Son ejemplos de anillos arilo (C6-C14) fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo y 2-naftilo, bifenililo, por ejemplo 2-bifenililo, 3-bifenililo y 4-bifenililo, antrilo o fluorenilo. Otras realizaciones adicionales del anillo arilo son anillos bifenililo, un anillo naftilo y, en particular, un anillo fenilo.

Se entiende que el término heterociclo se refiere a anillos de hidrocarburo saturados (heterocicloalquilo), parcialmente insaturados (heterocicloalquenilo) o insaturados (heteroarilo) 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 por anillo se reemplazan con heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, donde adicionalmente los heteroátomos pueden estar oxidados, por ejemplo N=O, S=O, SO2. Son ejemplos de heterociclos acridinilo, azaindol (1H-pirrolopiridinilo), azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, 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]-tetrahidrofuranoílo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, 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, piridotiazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 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.

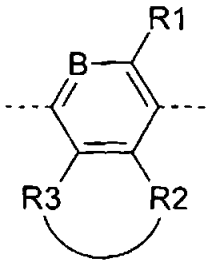
Los anillos heterocíclicos están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con grupos adecuados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF3, NO2, CN, COOH, CO-O-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), CO-O-alquilo (C1-C4), CO-O-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), CO-O-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C1-C6)-H, CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), CON(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C12), alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquilo (C3-C6), alquenilo (C2-C6), alquinilo (C2-C6), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-alquilo (C0-C6), alquileno (C0-C4)-O-alquilo (C0-C4), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-arilo

(C6-C10), alquileno (C0-C4)-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), O-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), O-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-H, O-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), O-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-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 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(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-H;

N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-H, N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-alquilo (C0-C4), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-O-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-O-alquilo (C0-C4), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-O-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-O-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquilo (C0-C4), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileno (C0-C4)-H)-CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), donde el anillo arilo o el anillo heterociclico 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(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (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 derivar de compuestos tales como por ejemplo pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina, azetidina, 2,3-dihidro-1H-isoindol, piperazin-2-ona, azetidina, isoindolina, 2,5-diazabiciclo[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-diazabiciclo[4.3.0]nonano, 2-aza-5-oxabiciclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano, diazabiciclo[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-diaza-biciclo[3.2.1]octano, octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol, 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octano, 4-espiro-[3-(N-metil-2-pirrolidinona)]-piperidina, 2,8-diaza-espiro[5.5]undecano, 2,7-diaza-espiro[4.4]nonano, 3,9-diaza-espiro[5.5]undecano, 2,8-diaza-espiro[4.5]decano, 2,7-diaza-espiro[3.5]nonano, 2,9-diaza-espiro[5.5]undecano,
2,7-diaza-espiro[4.5]decano, 1-oxa-4,9-diaza-espiro[5.5]undecano, 1-oxa-4,8-diaza-espiro[5.5]undecano.

El término "R2 y R3 junto con los átomos de C a los que están unidos forman un anillo arilo (C6-C10) o heteroarilo (C5-C10)"



se refiere a estructuras de anillos aromáticos biciclicos o heteroarilo que comprenden de 10 a 14 átomos en el anillo (arilo) o de 9 a 14 átomos en el anillo (heteroarilo) en total.

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 a isómeros E puros como a isómeros Z puros y 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. Estas 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 ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención adecuadas son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y ácido sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, 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 ellos mismos activos o no serlo.

Los compuestos de la invención también pueden existir en diferentes formas polimórficas, por ejemplo, como formas polimórficas cristalinas y amorfas. Todas las

formas polimórficas de los compuestos de la invención pertenecen al marco de la invención y son un aspecto adicional de la invención.

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

Uso

Esta invención se refiere además al uso de compuestos de 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.

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

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

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

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

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

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

Numerosas publicaciones demuestran que el PPAR-delta provoca la proliferación y

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

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

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

La desmielinización central (desmielinización del SNC) se produce en diferentes estados, a menudo de etiología indeterminada, que se han conocido como las enfermedades de desmielinización primarias. De éstas, la esclerosis múltiple (EM)

es la más extendida. Otras enfermedades desmielinizantes primarias incluyen adrenoleucodistrofia (ALD), adrenomieloneuropatía, mielopatía vacuolar asociada al SIDA, mielopatía asociada a HTLV, atrofia óptica hereditaria de Leber, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), panencefalitis esclerosante subaguda, síndrome de Guillian-Barre y paraparesia espástica tropical. Además, hay estados agudos en los que se puede producir la desmielinización en el SNC, p. ej, en la 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 están 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 PPAR-delta y PPAR alfa. 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; Kliewer, S. et al, Recent Prog. Horm. Res, 2001, 56, 239-63; Fruchart, J.C. et al, 2001, Pharmacological Research, 44(5), 345-52; Kersten, S. et al, Nature, 2000, 405, 421-424; Torra, I.P. et al, Curr Opin Lipidol, 2001,12, 245-254).

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

1. - Trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de uso de la glucosa.

   - Trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina

2. Diabetes mellitus, especialmente la diabetes de tipo 2, incluyendo la prevención de las secuelas asociadas con ésta.
   Son aspectos particulares relacionados con ésta:

   - hiperglucemia,

- mejora de la resistencia a la insulina,
- mejora de la tolerancia a la glucosa
- protección de las células ß pancreáticas
- prevención de trastornos macro y microvasculares

3. Dislipidemias y sus secuelas tales como, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad cardiaca 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 pospandrial,
   - 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 lipoproteina ApoB

4. Diversos trastornos diferentes que se pueden asociar con el síndrome metabólico, tales como:
   - obesidad (exceso de peso), incluyendo obesidad central
   - trombosis, estados hipercoagulables y protrombóticos (arterial y venoso)
   - hipertensión arterial
   - insuficiencia cardiaca, tal como por ejemplo (pero no limitada a estos), después de infarto de miocardio, enfermedad cardiaca hipertensiva o cardiomiopatía

5. Trastornos o estados en los que están implicadas reacciones inflamatorias:
   - aterosclerosis, tal como, por ejemplo (pero sin limitarse a éstas), esclerosis coronaria incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, ictus
   - reestenosis o reoclusión vascular
   - enfermedades inflamatorias del intestino crónicas, por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
   - asma
   - lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios tales como, por ejemplo, artritis reumatoide

- otros trastornos inflamatorios

6. Trastornos del ciclo celular o de procesos de diferenciación celular
   - tumores de células adiposas
   - carcinomas lipomatosos tales como, por ejemplo, liposarcomas
   - 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

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 Guillian-Barre
   - paraparesia espástica tropical
   - encefalomielitis diseminada aguda (EMDA)
   - encefalitis vírica aguda
   - mielitis transversa aguda
   - trauma de la médula espinal y cerebral
   - enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

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
- eczemas y neurodermatitis
- dermatitis tales como, por ejemplo, dermatitis seborreica o fotodermatitis
- queratitis y queratosis, tales como por ejemplo, queratosis seborreica, queratosis senil, queratosis actínica, queratosis fotoinducida o queratosis folicular
- queloides y profilaxis queloide
- verrugas, entre ellas condilotoma o condilotoma 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 tales como, por ejemplo, carcinomas de células basales, melanomas o linfomas cutáneos de células T
- tumores epidérmicos benignos localizados tales como, por ejemplo, queratoderma, nevo epidérmico
- 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

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 única, 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 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 revestidas de liberación lenta también están dentro del marco de la invención. Se prefieren las formulaciones resistentes a ácidos y al 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.

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

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración peroral (sublingual) comprenden comprimidos para chupar que contienen un compuesto de 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.

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. Éstas se pueden producir mezclando un compuesto de la fórmula I con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y moldeando la mezcla resultante.

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

También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos pueden estar en forma de una escayola que es adecuada para un contacto con la epidermis del paciente a largo plazo. Dichas escayolas, contienen adecuadamente el ingrediente activo en una solución acuosa que está tamponada, cuando es adecuado, disuelta y/o dispersa en un adhesivo o dispersa en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo es de aproximadamente 1 % a 35 %, preferiblemente de aproximadamente 3 % a 15 %. Una posibilidad es que el ingrediente activo sea liberado por electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986).

Los compuestos de la fórmula I se distinguen por los efectos favorables en trastornos metabólicos. Influyen de forma beneficiosa en el metabolismo de lípidos y azúcares, en particular disminuyen el nivel de triglicéridos y son adecuados para

la prevención y tratamiento de la diabetes de tipo II y la ateriosclerosis y sus diversas secuelas.

Combinaciones con otros medicamentos

Los compuestos de la invención pueden administrarse de forma individual o en combinación con una o varias sustancias farmacológicamente activas distintas. En particular, los compuestos de la invención pueden administrarse junto con ingredientes activos que tienen una acción farmacológica similar. Por ejemplo, pueden administrarse junto con ingredientes activos que tienen efectos favorables sobre alteraciones o trastornos metabólicos asociados frecuentemente con ello. Son ejemplos de dichos medicamentos

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

de los ingredientes activos al paciente, o en forma de productos de combinación, en los que en una preparación farmacéutica hay una pluralidad de ingredientes activos.

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

todos los antidiabéticos mencionados en la Rote Liste 2006, capítulo 12; todos los agentes adelgazantes/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. Éstos pueden combinarse con el compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención, en particular para una potenciación sinérgica de la actividad. La combinación del compuesto activo puede administrarse por la administración separada de los compuestos activos al paciente o en forma de preparaciones de combinación en las que una pluralidad de compuestos activos están presentes en una preparación farmacéutica. La mayoría de los compuestos activos 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 de insulina tales como, por ejemplo Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964 o los descritos en el documento WO2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de actuación rápida (véase el documento US 6.221.633), insulinas inhalables, tales como, por ejemplo, Exubera ® o insulinas orales, tales como, por ejemplo, IN-105 (Nobex) o 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 por Beaufour-Ipsen, acetato de pramlintida (Symlin; Amilin Pharmaceuticals), y también ingredientes activos hipoglucemiantes eficaces por vía oral.

Los compuestos activos preferiblemente incluyen

sulfonilureas,

biguanidinas,

meglitínidas,

oxadiazolidinadionas,

tiazolidinadionas,

inhibidores de glucosidasa,

inhibidores de la glucógeno fosforilasa,

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),
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,
inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis,
moduladores de la captación de glucosa, transporte de glucosa y reabsorción de glucosa,
inhibidores de 11ß-HSD1,
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 lípidos, tales como ingredientes activos antihiperlipidémicos e ingredientes activos antilipidémicos,
compuestos que reducen la ingesta de alimentos o la absorción de alimentos,
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.

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto 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 Pharmaceutical Co. Ltd.), WO2005062824 (Merck & Co.) o WO2005061451 y WO2005061452 (AstraZeneca AB).

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

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con a agonista mixto de PPAR alfa/gamma, tal 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 realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un agonista de PPAR delta, tal como, por ejemplo, GW-501516 o como se describe en los documentos WO2005097762, WO2005097786, WO2005097763 y WO2006029699.

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

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

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

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

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

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con Omacor® (ácidos grasos omega-3; etil ésteres muy concentrados de ácido eicosapentaenoico y del ácido docosahexaenoico).

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

En una 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, ß-caroteno o selenio.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con una vitamina, tal como, por ejemplo, vitamina B6 o vitamina B12.

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

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

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inhibidor de lipasa, tal como, por ejemplo, orlistat o cetilistat (ATL-962).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con insulina.

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

En una 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.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administran en combinación con una tiazolidinodiona tal como, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos en el documento WO 97/41097 de la Dr. Reddy's Research Foundation, en particular 5-[[4-[(3,4-

dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinodiona.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inhibidor de la α-glucosidasa, tal como, por ejemplo, miglitol o acarbosa.

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

En una 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.

En una 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.

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con activadores de la glucoquinasa, tales como, por ejemplo, RO-4389620, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 o los descritos, por ejemplo, por Prosidion en los documentos WO2004072031, WO2004072066, WO 05103021 o WO 06016178, por Roche en los documentos WO 00058293, WO 00183465, WO 00183478, WO 00185706, WO 00185707, WO 01044216, GB 02385328, WO 02008209, WO 02014312, WO 0246173, WO 0248106, DE 10259786, WO 03095438, US 04067939 o WO 04052869, por Novo Nordisk en los documentos EP 1532980, WO 03055482, WO 04002481, WO 05049019, WO 05066145 o WO 05123132, por Merck/Banyu en los documentos WO 03080585,

WO03097824, WO 04081001, WO 05063738 o WO 05090332, por Eli Lilly en el documento WO 04063194, o por Astra Zeneca en los documentos WO 01020327, WO 03000262, WO 03000267, WO 03015774, WO 04045614, WO 04046139, WO 05044801, WO 05054200, WO 05054233, WO 05056530, WO 05080359, WO 05080360 o WO 05121110.

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

En una 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)).

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), tales como, por ejemplo, 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 o como se describe en los documentos WO2003074500, WO2003106456, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2 o DE 10 2005 012873.4.

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

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

En una 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 realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto 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, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 o WO2004046117.

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

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

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

En una 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 realización más de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto 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 (2001), 33(9), 554-558);
antagonistas de NPY tales como, por ejemplo, hidrocloruro de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}naftaleno-1-sulfonamida (CGP 71683A);
péptido YY 3-36 (PYY3-36) o compuestos análogos, tales como, por ejemplo, CJC-1682 (PYY3-36 conjugado con albúmina de suero humano a través de Cys34), CJC-1643 (obtenido a partir de PYY3-36 que se conjuga in vivo con albúmina de

suero) o los descritos en el documento WO2005080424;

antagonistas del receptor 1 de cannabinoides tales como, por ejemplo, rimonabant, SR147778 o los descritos, por ejemplo, en los documentos 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 o WO2005077897;

agonistas de MC4 (por ejemplo [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-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, WO2004112793, WOUS20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077 o WO2006024390;

antagonistas del receptor de orexina (por ejemplo hidrocloruro de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A) o los descritos, por ejemplo, en los documentos WO200196302, WO200185693, WO2004085403 o WO2005075458);

agonistas del receptor H3 de histamina (por ejemplo, sal del ácido oxálico de 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona

(documento WO 00/63208) o los descritos en el documento WO200064884, WO2005082893);

antagonistas de CRF (por ejemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585));

antagonistas de CRF BP (por ejemplo urocortina);

agonistas de urocortina;

agonistas de β3 (tales como, por ejemplo, hidrocloruro de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol (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, 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 de ácido trifluoroacético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (documento WO 99/15525), SR-146131 (documento WO 0244150) o SSR-125180);

inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo dexfenfluramina);

compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos (por ejemplo, documento WO 00/71549);

agonistas del receptor 5-HT, por ejemplo sal de ácido oxálico de 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (documento WO 01/09111);

agonistas del receptor 5-HT2C (tales como, por ejemplo, APD-356, BVT-933 o los descritos en los documentos WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304 o WO2005082859);

antagonistas del receptor 5-HT6, tales como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2005058858;

agonistas del receptor de bombesina (agonistas de BRS-3);

antagonistas del receptor de galanina;

hormona del crecimiento (por ejemplo, hormona del crecimiento humana o AOD-9604);

compuestos de liberación de hormona del crecimiento (6-benciloxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (documento WO 01/85695));

antagonistas de receptores de secretagogos de hormona del crecimiento (antagonistas de grelina) tales 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 de desacoplamiento;

agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. "Leptin agonists as a potential procedimiento to the treatment of obesity". Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881);

agonistas de DA (bromocriptina o Doprexin);

inhibidores de lipasa/amilasa (como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 00/40569);

inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasas (DGAT) tales como los descritos, por ejemplo, en los documentos US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492 o WO2005013907;

inhibidores de ácido graso sintasa (FAS) tales como, por ejemplo, C75 o los descritos en el documento WO2004005277;

oxintomodulina;

oleoil-estrona

o agonistas de receptores de hormonas tiroideas, tales como, por ejemplo, KB-2115 o los descritos en los documentos WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421 o WO2005092316,

En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es leptina; véase, por ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2 (10), 1615-1622.

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

En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es fenfluramina o

dexfenfluramina.

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

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

En una 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; y otros, 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 realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2003/077949 o WO2005012485.

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

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con bupropión, como se describe en el documento WO2006017504.

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con inhibidores de la endopeptidasa neutra como se describe, por ejemplo, en los documentos WO200202513, WO2002/06492, WO 2002040008, WO2002040022 o WO2002047670.

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

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

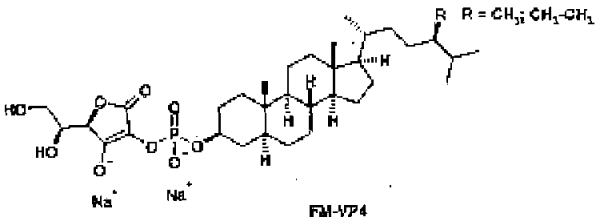
En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con inhibidores de NRI (inhibidores de la recaptación de norepinefrina) como se describe, por ejemplo, en el documento WO2002053140.

En una 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.

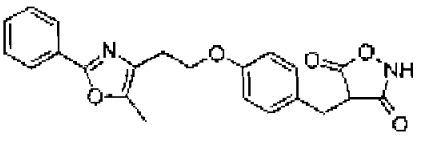
En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con ingredientes activos antitrombóticos tales como, por ejemplo, clopidrogel.

Debe entenderse que en el alcance de la presente invención se incluyen todas las combinaciones adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención con uno o más de los compuestos mencionados anteriormente y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas distintas.

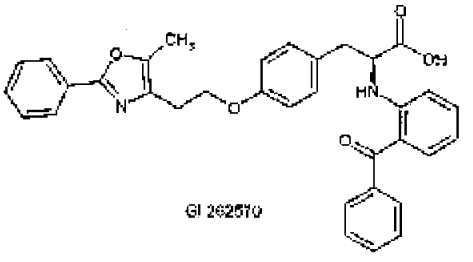
A continuación se proporcionan las fórmulas para algunos de los códigos de desarrollo mencionados anteriormente.



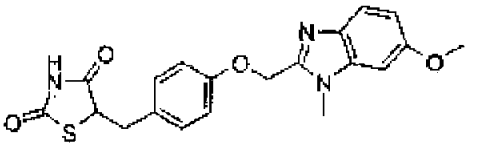
FM-VP4



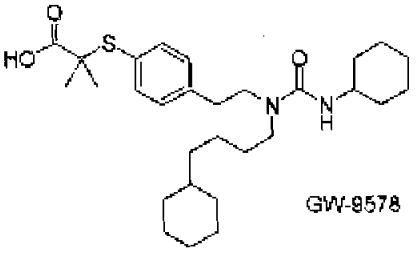
JTT-501



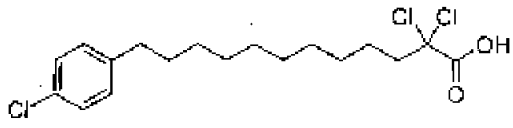
GI 262570



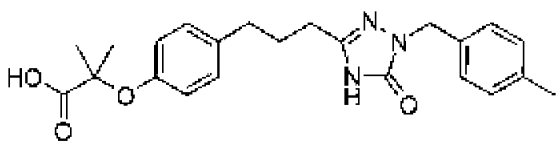
CS-011
Rivoglitazona



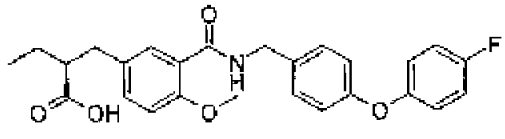
GW-9578



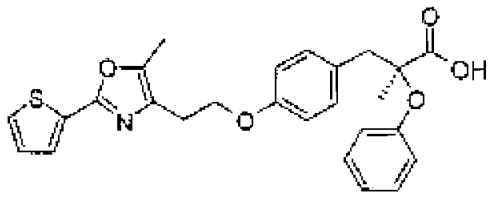
K-111



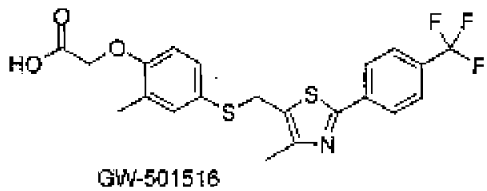
LY-674



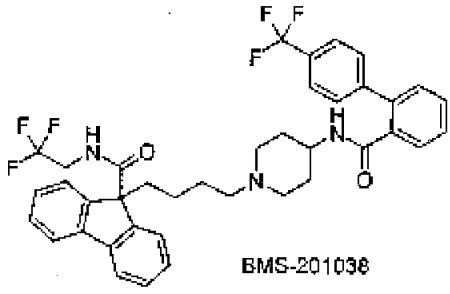
KRP-101



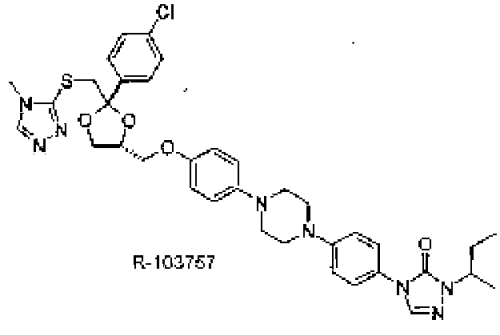
LY-510929



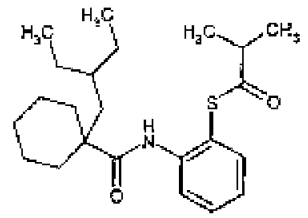
GW-501516



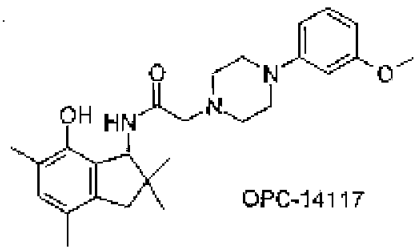
BMS-201038



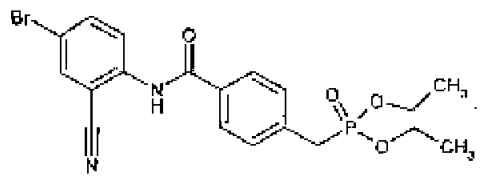
R-103757



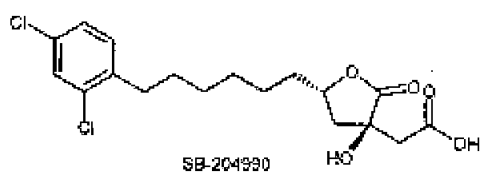
JTT-705



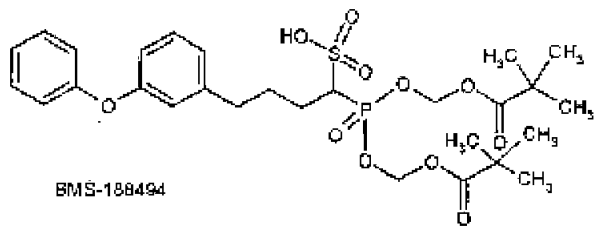
OPC-14117



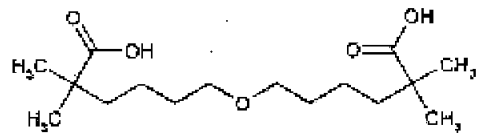
NO-1886



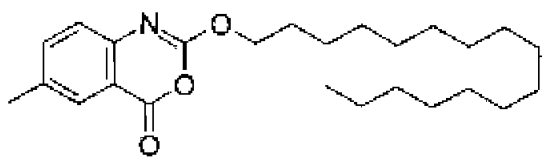
SB-204990



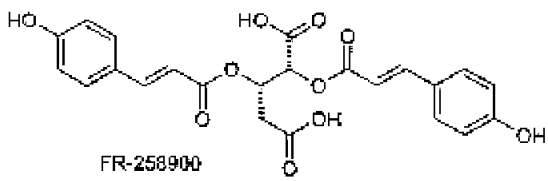
BMS-188494



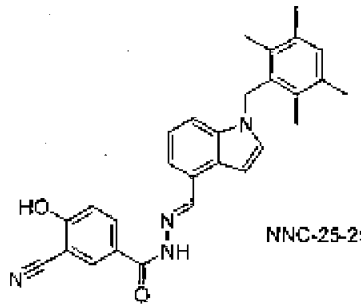
CI-1027



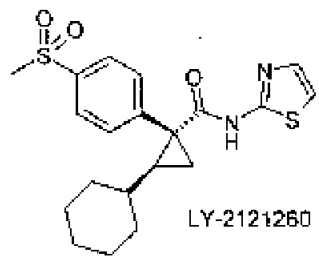
ATL-962



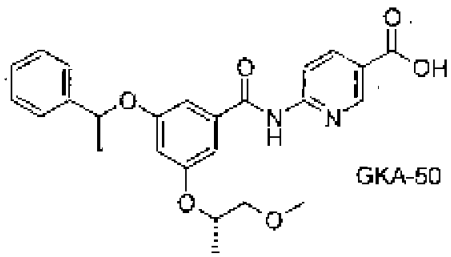
FR-258900



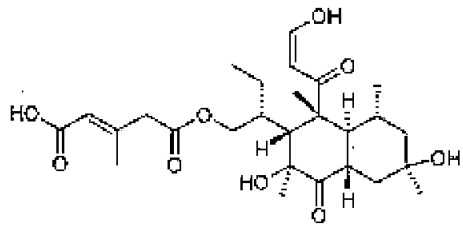
NNC-25-2504



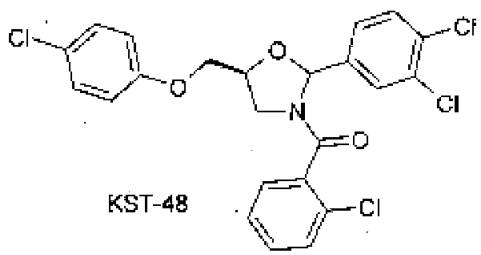
LY-2121260



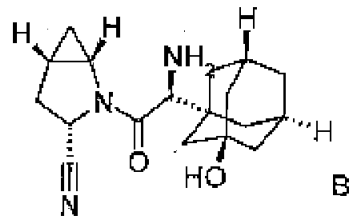
GKA-50



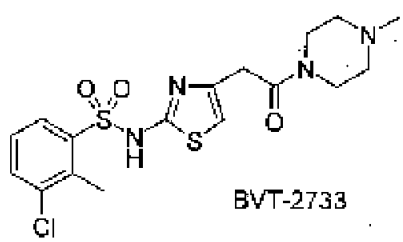
FR-225654



KST-48

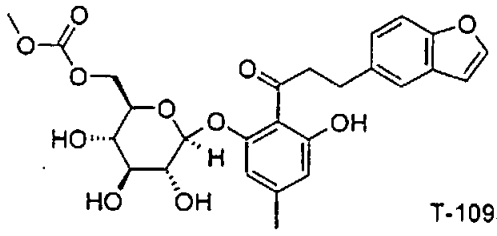


BMS-477118

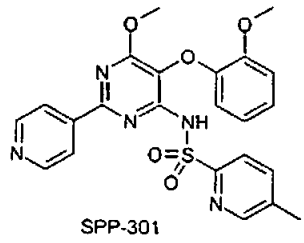


H–Cl

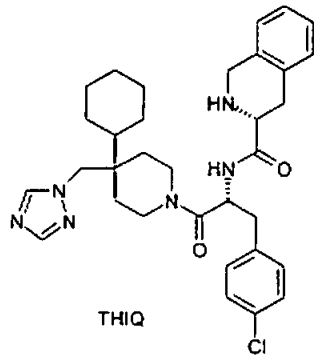
BVT-2733



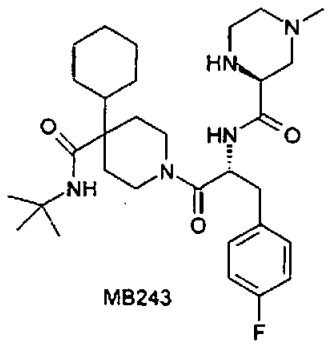
T-1095



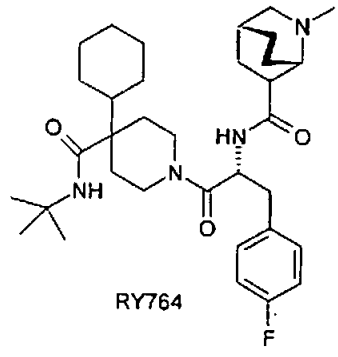
SPP-301



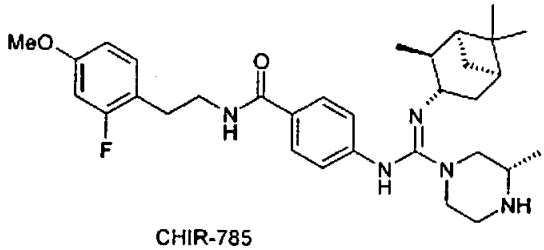
THIQ



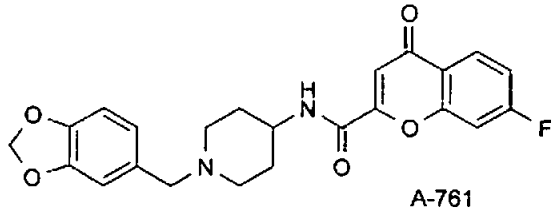
MB243



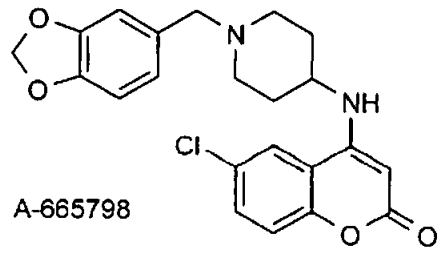
RY764



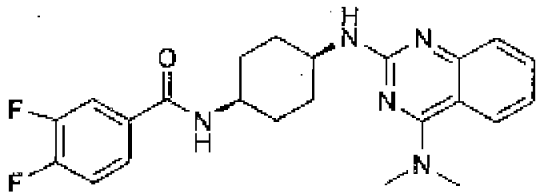
CHIR-785



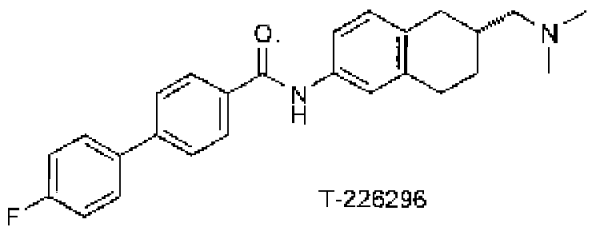
A-761



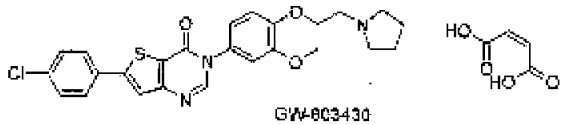
A-665798



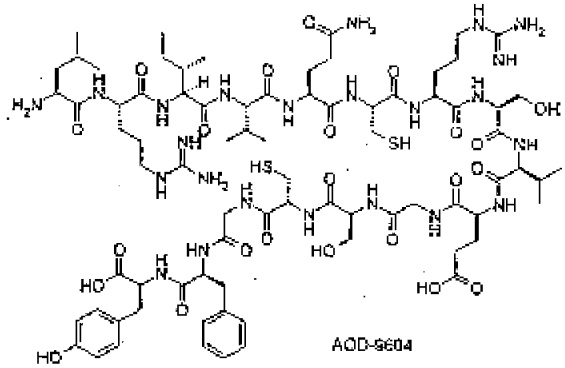
ATC-0175



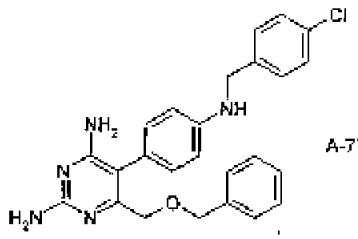
T-226296



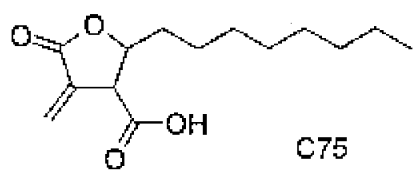
GW-803430



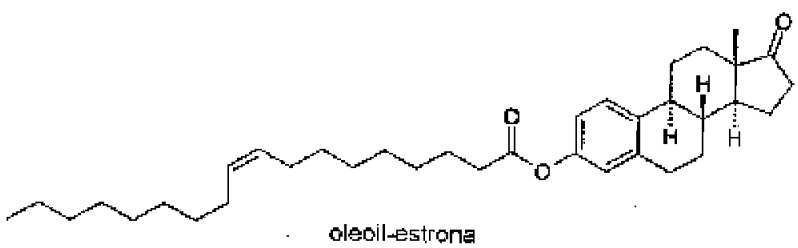
AOD-9604



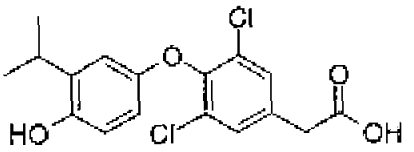
A-778193



C75



oleoil-estrona



KB-2115

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 PPAR alfa celular

Principio

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

Construcción de la línea celular de indicador de PPAR alfa

La línea celular de indicador de PPAR alfa se preparó en dos etapas. Primero, se

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

En una segunda etapa, la proteína de fusión de PPAR alfa (GR-GAL4-PPARalfa-humano-LBD) se introdujo en el clon de 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 receptor PPAR alfa humano (aminoácidos S167-Y468; nº de acceso S74349) se clonó en el extremo 3' de esta construcción GR-GAL4. La construcción de fusión preparada de esta forma (GR-GAL4-PPAR alfa-humano-LBD) se volvió a clonar en el plásmido pcDNA3 (Invitrogen) con el fin de permitir la expresión constitutiva en él mediante el promotor de citomegalovirus. Este plásmido se linealizó con una endonucleasa de restricción y se transfectó establemente en el clon celular previamente descrito que contenía el elemento indicador de luciferasa. La línea celular del receptor PPAR alfa acabada que contiene un elemento indicador de luciferasa y expresa constitutivamente la proteína de fusión de PPAR alfa (GR-GAL4-PPAR alfa-humano-LBD) se aisló por selección con zeocina (0,5 mg/ ml) y G418 (0,5 mg/ ml).

Procedimiento de ensayo

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

Día 1

La línea celular de indicador de PPAR alfa se cultiva hasta 80% de confluencia en DMEM (nº 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con las siguientes adiciones: cs-FCS al 10% (suero de ternero fetal; nº SH-30068,03, Hyclone), 0,5 mg/ml de zeocina (nº R250-01, Invitrogen), 0,5 mg/ml de G418 (nº 10131-027, Invitrogen), 1% de solución de penicilina-estreptomicina (nº 15140-122, Invitrogen) y L-glutamina 2 mM (nº 25030-024, Invitrogen). El cultivo se lleva a cabo en frascos de cultivo celular convencionales (nº 353112, Becton Dickinson) en un incubador de cultivo celular a 37°C en presencia de CO_2 al 5%. Las células al 80% de confluencia se lavan una vez con 15 ml de PBS (nº 14190-094, Invitrogen), se tratan con 3 ml de solución de tripsina (nº 25300-054, Invitrogen) a 37°C durante 2 min, se recogen en 5 ml del medio DMEM descrito y se cuentan en un contador de células. Después de diluir a 500.000 células/ ml, se siembran 35.000 células en cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos con una base de plástico transparente (nº 3610, Corning Costar). Las placas se incuban en el incubador de cultivo celular a 37°C y con CO_2 al 5% durante 24 h.

Día 2

Los agonistas de PPARα que se van a ensayar se disuelven en DMSO con una concentración 10 mM. Esta disolución madre se diluye en DMEM (nº 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con cs-FCS al 5% (nº SH-30068.03, Hyclone), L-glutamina 2 mM (nº 25030-024, Invitrogen) y los antibióticos previamente descritos (zeocina, G418, penicilina y estreptomicina).

Las sustancias de ensayo se ensayan con 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 10 µM a 100 pM. Los compuestos más potentes se ensayan con concentraciones en el intervalo de 1 µM a 10 pM o entre 100 nM y 1 pM.

El medio de la línea de células con el indicador de PPARα sembrada el día 1 se elimina completamente por aspiración y a las células se les añaden inmediatamente las sustancias de ensayo diluidas en medio. La dilución y adición de las sustancias se lleva a cabo mediante un robot (Beckman FX). El volumen final de las sustancias

de ensayo diluidas en medio es 100 µl por pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos. La concentración de DMSO en el ensayo es menor que 0,1 % en vol/vol con el fin de evitar efectos citotóxicos del disolvente.

Cada placa se cargó con un agonista de PPAR alfa patrón, que se diluyó igualmente en 11 concentraciones diferentes, con el fin de demostrar el funcionamiento del ensayo en cada placa individual. Las placas de ensayo se incuban en un incubador a 37°C y CO_2 al 5% durante 24 h.

Día 3

Las células con el indicador de PPARα tratadas con las sustancias de ensayo se sacan del incubador y se aspira el medio. Las células se lisan pipeteando 50 µl de reactivo Bright Glo (de Promega) en cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos. Después de incubar a temperatura ambiente en la oscuridad durante 10 minutos, las placas de microvaloración se miden en el luminómetro (Trilux de Wallac). El tiempo de medición para cada pocillo de la placa de microvaloración es 1 segundo.

Evaluación

Los datos sin procesar del luminómetro se transfieren a un fichero de Microsoft Excel. Se calculan las gráficas del efecto de la dosis y los valores CE50 de los agonistas de PPAR, usando el programa XL.Fit como especifica el fabricante (IDBS).

Los valores de CE50 del PPAR alfa para los compuestos de los Ejemplos 1 a 69 en este ensayo están en el intervalo de 10 nM a >33 µM. Los compuestos de la invención de la fórmula I activan el receptor PPAR alfa.

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

Principio

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

Construcción de la línea celular de indicador de PPAR-delta

La producción de la línea celular de indicador de PPAR-delta estable se basa en un clon de célula HEK estable que fue establemente transfectado con un elemento indicador de luciferasa. Esta etapa ya se ha descrito antes, en la sección "construcción de la línea celular de indicador de PPAR-delta". En una segunda etapa, la proteína de fusión de PPAR-delta (GR-GAL4-PPARdelta-humano-LBD) se introdujo establemente en este clon celular. Para este propósito, el ADNc que codifica los 76 aminoácidos N-terminales del receptor de glucocorticoides (nº de acceso P04150) se unió a la sección de ADNc que codifica los aminoácidos 1-147 del factor de transcripción de levadura GAL4 (nº de acceso P04386). El ADNc del dominio de unión del ligando del receptor PPAR-delta (aminoácidos S139-Y411; nº de acceso L07592) se clonó en el extremo 3' de esta construcción GR-GAL4. La construcción de fusión preparada de esta forma (GR-GAL4-PPAR-delta-humano-LBD) se volvió a clonar en el plásmido pcDNA3 (Invitrogen) con el fin de permitir la expresión constitutiva mediante el promotor de citomegalovirus. Este plásmido se linealizó con una endonucleasa de restricción y se transfectó establemente en el clon celular previamente descrito que contenía el elemento indicador de luciferasa. La línea celular de indicador de PPAR-delta que contiene un elemento indicador de luciferasa y expresa constitutivamente la proteína de fusión de PPAR-delta (GR-GAL4-PPAR-delta-humano-LBD) se aisló por selección con zeocina (0,5 mg/ ml) y G418 (0,5 mg/ ml).

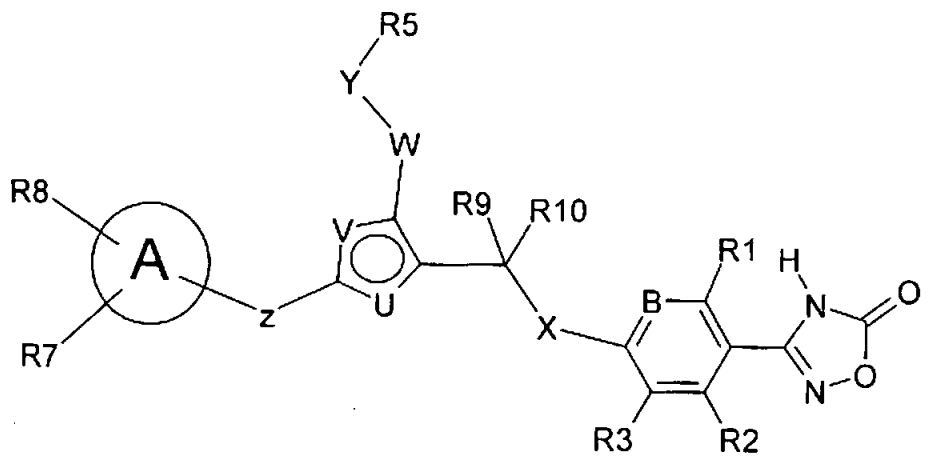
Procedimiento de ensayo y evaluación

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

Se midieron los valores de CE50 para el PPAR-delta en el intervalo de 0,3 nM a >10 µM para los agonistas de PPAR de los Ejemplos 1 a 69 descritos en esta solicitud. Los compuestos de la fórmula I de la invención activan al receptor PPAR-delta.

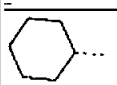
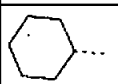
Los ejemplos dados en la Tabla II sirven para ilustrar la invención, pero sin limitarla.

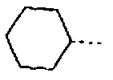
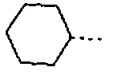
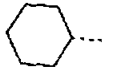
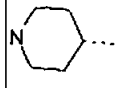
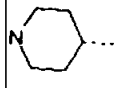
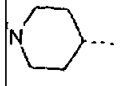
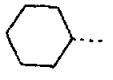
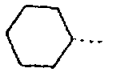
Tabla I

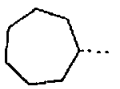
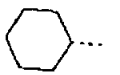
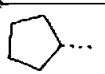
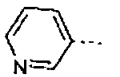
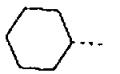
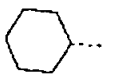
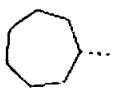
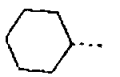
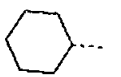


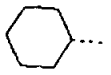
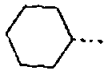
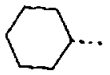
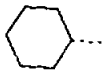
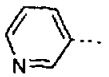
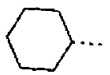
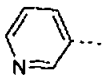
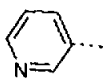
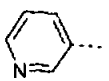
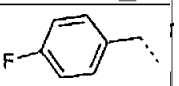
donde R8 y R10 = H.

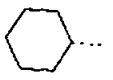
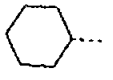
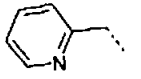
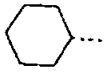
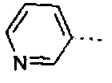
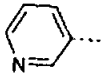
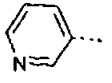
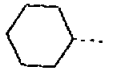
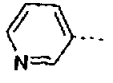
Una línea discontinua se refiere al punto de unión.

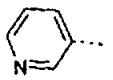
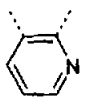
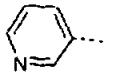
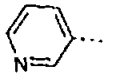
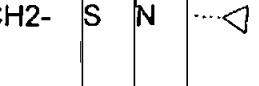
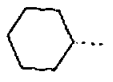
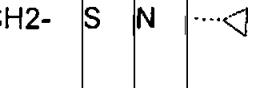
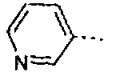
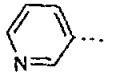
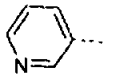
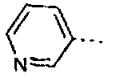
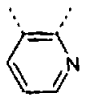
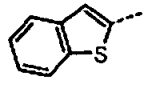
Ejemplo	Z	A	B	X	W	U	V	R1	R2	R3	Y	R5	R6	R7	R9
1	enlace		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	enlace	H	-	1-CH_3	H
2	enlace		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	enlace	H	-	H	H

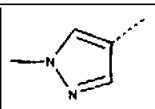
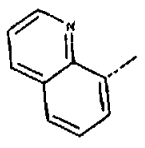
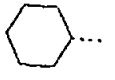
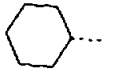
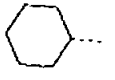
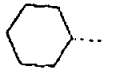
3a	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	enlace	H	-	4-CF_3	H
3b	enlace	 cis	CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	enlace	H	-	4-CF_3	H
4	enlace		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	enlace	H	-	4-OMe	H
5	enlace		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	enlace	H	-	H	H
6	enlace		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	enlace	H	-	N-SO2CF3	H
7	enlace		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	enlace	H	-	N-CH2CF3	H
8	enlace		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	enlace	H	-	N-Ph	H
9	enlace		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	4-F	H
10	-CH2CH2-		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H

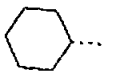
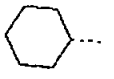
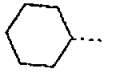
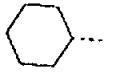
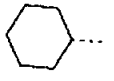
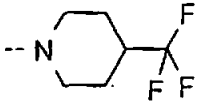
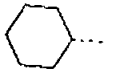
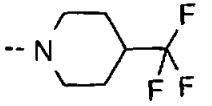
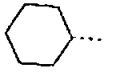
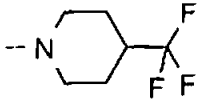
11	enlace		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
12	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	4-(4-Clorofenilo)	H
13	enlace		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
14	enlace		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	6-CF_3	H
15	enlace		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH2CH3	-	H	H
16	enlace		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
17	enlace		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
18a	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	4-CF_3	H
18b	enlace	 cis	CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	4-CF_3	H

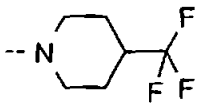
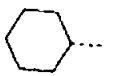
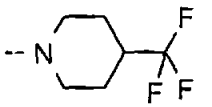
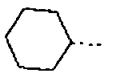
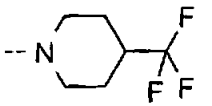
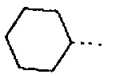
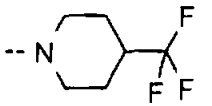
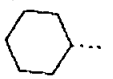
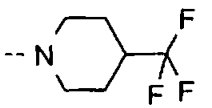
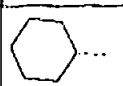
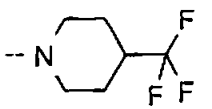
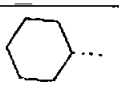
19	enlace		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	N	H	H		H
20	enlace		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	N	-CH2CH3	-CH2CH3	H	H
21	enlace		CH	O	enlace	O	N	Cl	H	H	enlace	H	-	H	H
22	-CHCH-		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
23	enlace		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	enlace	H	-	6-CF_3	H
24	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	enlace	H	-	4-CF_3	-CH2Ph
25	enlace		CH	O	-(CH2)3-	S	N	Cl	H	H	O	-CH2Ph	-	6-CF_3	H
26	enlace		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	enlace	H	-	6-CF_3	-CH2CH3
27	enlace		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	enlace	H	-	6-CF_3	

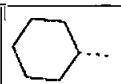
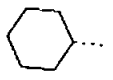
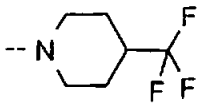
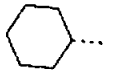
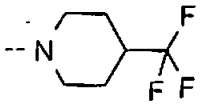
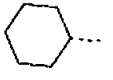
28	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	enlace	H	-	4-CF_3	-CF3
29	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	enlace	H	-	4-CF_3	
30	enlace	 trans	CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	F	H	H	enlace	H	-	4-CF_3	-CF3
31	enlace		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	F	H	H	enlace	H	-	6-CF_3	-CF3
32	enlace		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H	H	H	enlace	H	-	6-CF_3	-CF3
33	enlace		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	-CF3	H	H	enlace	H	-	6-CF_3	-CH2CH3
34	enlace	 trans	CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H	H	enlace	H	-	4-CF_3	-CF3
35	enlace		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H	H	enlace	H	-	6-CF_3	-CF3

36	enlace		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H			H	enlace	-	6-CF_3	-CF3
37	enlace		N	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H	H	enlace	H	-	6-CF_3	-CF3
38	enlace		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N		H	H	enlace	H	-	6-CF_3	-CF3
39	enlace	 trans	CH	-OCH2-	-CH2-	S	N		H	H	enlace	H	-	4-CF_3	-CF3
40	enlace		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H	H	H	enlace	H	-	6-CF_3	-CF2-CH3
41	enlace		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H	H	enlace	H	-	6-CF_3	-CF2-CH3
42	enlace		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H			H	enlace	-	6-CF_3	-CF2-CH3
43	enlace		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H			H	enlace	-	6-CF_3	-CF2-CH3
44	enlace		CH	O	-CH2-	S	N	H	Cl	H	enlace	H	-	H	H

45	enlace		CH	O	-CH2-	S	N	H	Cl	H	enlace	H	-	H	H
46	enlace		CH	O	-CH2-	S	N	H	Cl	H	enlace	H	-	H	H
47	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	O	N	-OCH3	H	H	enlace	H	-	4-CF_3	-CH2CH3
48	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	H	enlace	H	-	4-CF_3	H
49	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	H	enlace	H	-	4-CF_3	-CH2CH3
50	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F	enlace	H	-	4-CF_3	H
51	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F	enlace	H	-	4-CF_3	-CH2CH3

52	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H	enlace	H	-	4-CF_3	H
53	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H	enlace	H	-	4-CF_3	-CH2CH3
54	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F	enlace	H	-	4-CF_3	H
55	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F	enlace	H	-	4-CF_3	-CH2CH3
56	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	H				4-CF_3	H
57	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	H				4-CF_3	-CH2CH3
58	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F				4-CF_3	H

59	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F		4-CF_3	-CH2CH3
60	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H		4-CF_3	H
61	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H		4-CF_3	-CH2CH3
62	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F		4-CF_3	H
63	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F		4-CF_3	-CH2CH3
64	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH2CF3	H	F		4-CF_3	-CH2CH3
65	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H	enlace	H	-	4-CF_3	H

66	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H	enlace	H	-	4-CF_3	-CH2CH3
67	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H				4-CF_3	H
68	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H				4-CF_3	-CH2CH3
69	enlace	 trans	CH	O	-CH2-	S	N	- OCH2CF3	H	H	enlace	H	-	4-CF_3	H

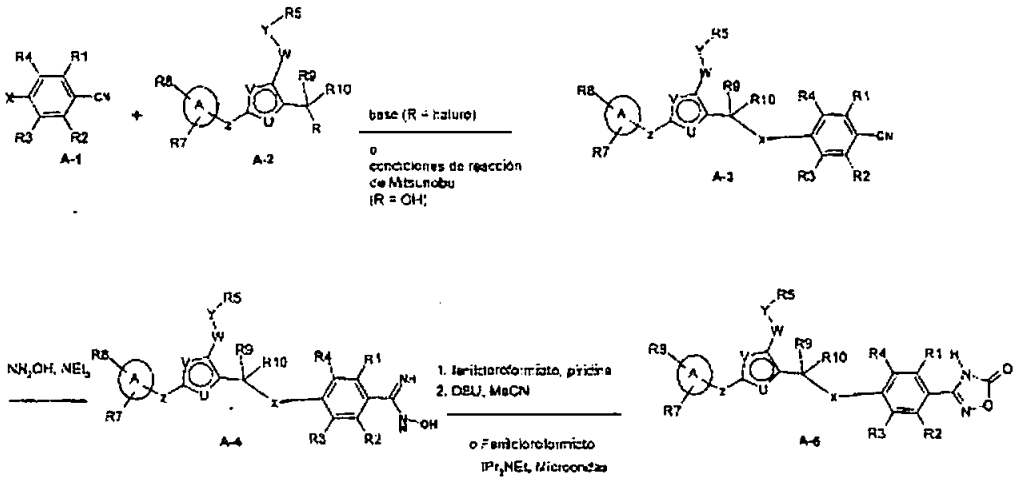
En la siguiente tabla se indica la potencia de algunos de los ejemplos descritos.

Ejemplo	PPAR alfa CE50 (μM)	PPAR-delta CE50 (μM)
5	1,26	0,23
10	0,53	0,07
11	1,25	0,13
12	0,80	0,01
18a	2,5	0,04
25	0,075	0,0003
31	>33	0,014
37	>33	0,059
39	5,44	0,086
46	4,33	7,39
51	0,335	0,007
61	>33	0,007
62	>33	0,052
66	0,304	0,011
68	>33	0,130

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.

Proceso A



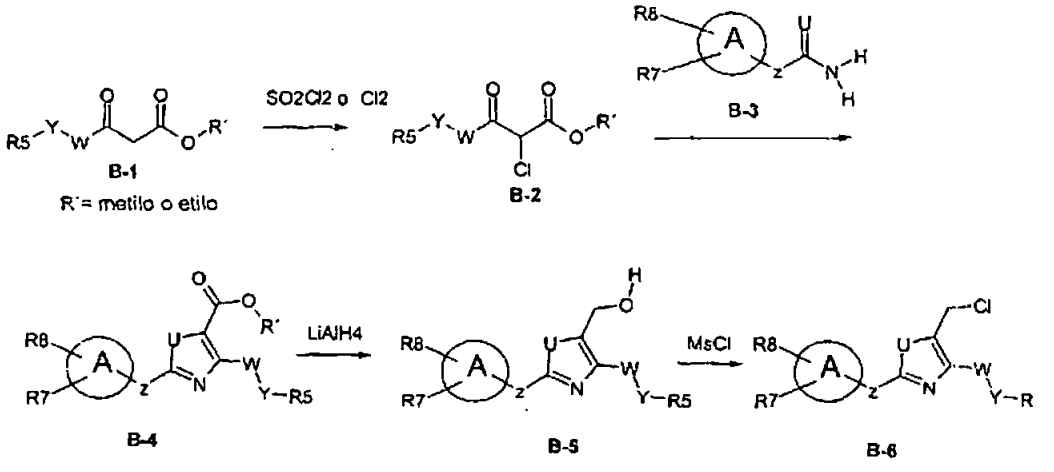
Un compuesto de la fórmula general A-1 donde X es –OH o –SH y R1, R2, R3 y R4 son como se han definido, se hace reaccionar con un haluro de la fórmula general A-2 donde R = haluro y U, V, W,Y, Z, A, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 son como se han definido en presencia de una base tal como carbonato de cesio o hidruro sódico en un disolvente tal como dimetilformamida o con un alcohol de la fórmula general A-2 donde R = OH y U, V, W,Y, Z, A,R5, R6, R7, R8, R9 y R son como se han definido en condiciones de reacción de Mitsunobu (trifenilfosfina, por ejemplo dietilazodicarboxilato) en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano para dar un compuesto de la fórmula general A-3. Si X = S en el compuesto de la fórmula general A-3, el átomo de azufre puede oxidarse (X = SO o X = SO2) por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo con un agente de oxidación tal como ácido meta-cloroperbenzoico en un disolvente apolar tal como diclorometano. El compuesto de la fórmula general A-3 se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de la fórmula general A-4. Esta reacción puede facilitarse calentando la mezcla de reacción por irradiación con microondas. Este compuesto de la fórmula general A-4 se convierte en el producto de la fórmula general A-5 por reacción con cloroformiato de fenilo en presencia de una base tal como piridina o diisopropiletilamina seguido de calentamiento de la mezcla de reacción con irradiación con microondas para permitir la ciclación o como alternativa el aislamiento del intermedio resultante y tratarlo con una base tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente tal como acetonitrilo.

Los Ejemplos 1 – 24, 65-68 se obtuvieron de acuerdo con el proceso A.

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

Proceso B:

Este proceso se usa para sintetizar las unidades estructurales B-5, que corresponden a la fórmula general A-2 del proceso A, donde R = OH, R9 y R10 = H, V es N y A, W, Y, Z, R5, R6, R7 y R8 son como se han definido anteriormente y a la fórmula general D-2 del proceso D, donde R9 y R10 = H, V es N y A, W, Y, Z, R5, R6, R7 y R8 son como se han definido anteriormente y a la fórmula general E-2 del proceso E, donde R9 y R10 = H, V es N y A, W, Y, Z, R5, R6, R7 y R8 son como se han definido anteriormente y B-6, que corresponde a la fórmula general A-2 del proceso A, donde R = Cl y R9 y R10 = H, V es N y A, W, Y, Z, R5, R6, R7 y R8 son como se han definido anteriormente.



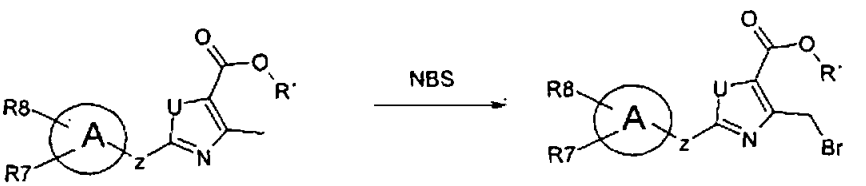
Un éster metílico o etílico del ácido A 3-oxo-butírico de la fórmula general B-1 en la que W, Y y R5 son como se han definido anteriormente se hace reaccionar con cloruro de sulfurilo o cloro hasta obtener un compuesto sustituido con cloro de la fórmula general B-2. Este compuesto de la fórmula general B-2 se hace reaccionar con una amida o tioamida de la fórmula general B-3, en la que A, Z U, R7 y R8 son como se han definido para obtener un éster de oxazol o tiazol de la fórmula general B-4. El éster de la fórmula general B-4 se reduce con un agente reductor, por

ejemplo hidruro de litio y aluminio, hasta obtener el alcohol de la fórmula general B-5. El alcohol de la fórmula general B-5 se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano para obtener la unidad estructural de la fórmula general B-6.

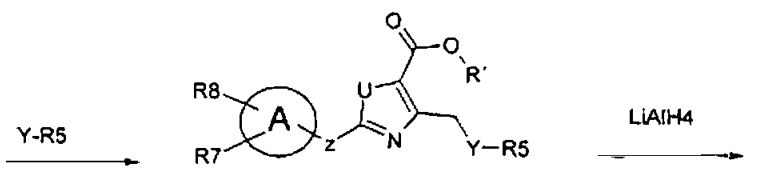
Se pueden obtener otros compuestos de acuerdo con, o por procedimientos conocidos.

Proceso C:

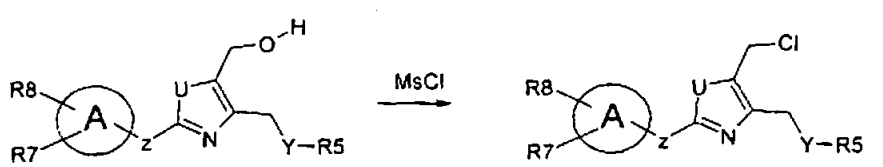
Este proceso se usa para sintetizar las unidades estructurales C-4, que corresponden a la fórmula general A-2 del proceso A, donde R = OH, V es N, W es CH2, R9 y R10 son H, Z es un enlace, alquilo (C2-C6), -CH=CH-, -C≡C- y A, Y, R6, R7 y R8 son como se han definido y C-5, que corresponde a la fórmula general A-2 del proceso A, donde R = Cl, V es N, W es CH2, R9 y R10 son H, Z es un enlace, alquilo (C2-C6), -CH=CH-, -C≡C- y A, Y, R6, R7 y R8 son como se han definido.



C-1 C-2



C-3



C-4 C-5

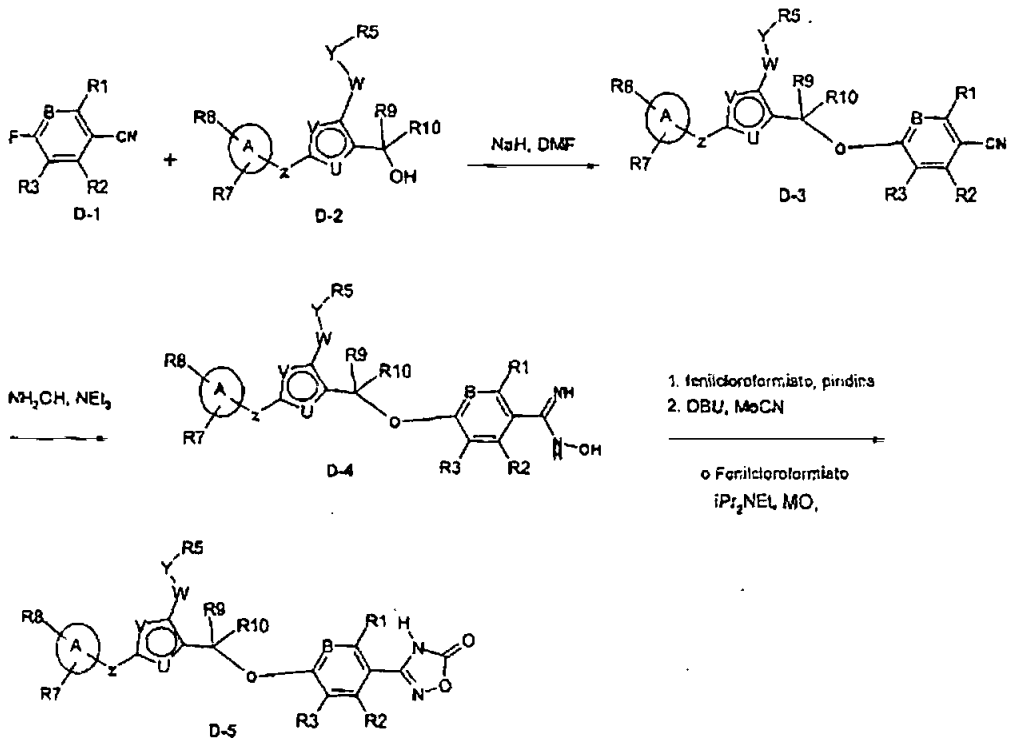
El éster de oxazol o tiazol de la fórmula general C-1 (que corresponde con la fórmula general B-4 del proceso B, donde Z es un enlace, alquilo (C2-C6), -CH=CH-

o -C≡C-, W es CH2, V es N, Y es un enlace, R5 es H y U, A, R7 y R8 son como se han definido), se broma por tratamiento con N-bromosuccinimida en tetraclorometano a la temperatura de reflujo en presencia de un iniciador de radicales tal como AIBN para producir el producto bromado de la fórmula general C-2. En caso de que Z sea alquilo (C2-C6) o en caso de que Z sea un enlace y el anillo A sea un carbociclo alifático o un heterociclo alifático donde R7 y R8 no están unidos al mismo átomo de carbono y el átomo del anillo A unido directamente al resto oxazol o tiazol es un átomo de carbono y lleva un átomo de hidrógeno, el átomo de carbono unido directamente al anillo oxazol o tiazol también está bromado. El producto bromado de la fórmula general C-2 se hace reaccionar con un nucleófilo Y-R5 donde Y es OH o Y es NH(R6) en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano en presencia de una base tal como DBU para obtener un compuesto de la fórmula general C-3. En caso de que el átomo de carbono unido directamente al anillo oxazol o tiazol del compuesto de la fórmula general C-2 estuviera bromado también, éste se eliminará en las condiciones de reacción para producir un doble enlace. Este doble enlace puede hidrogenarse con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio en un disolvente polar tal como etanol o metanol.

El éster de la fórmula general C-3 se reduce con un agente reductor, por ejemplo hidruro de litio y aluminio, produciendo el alcohol de la fórmula general C-4. El alcohol de la fórmula general C-4 se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano para obtener la unidad estructural de la fórmula general C-5.

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

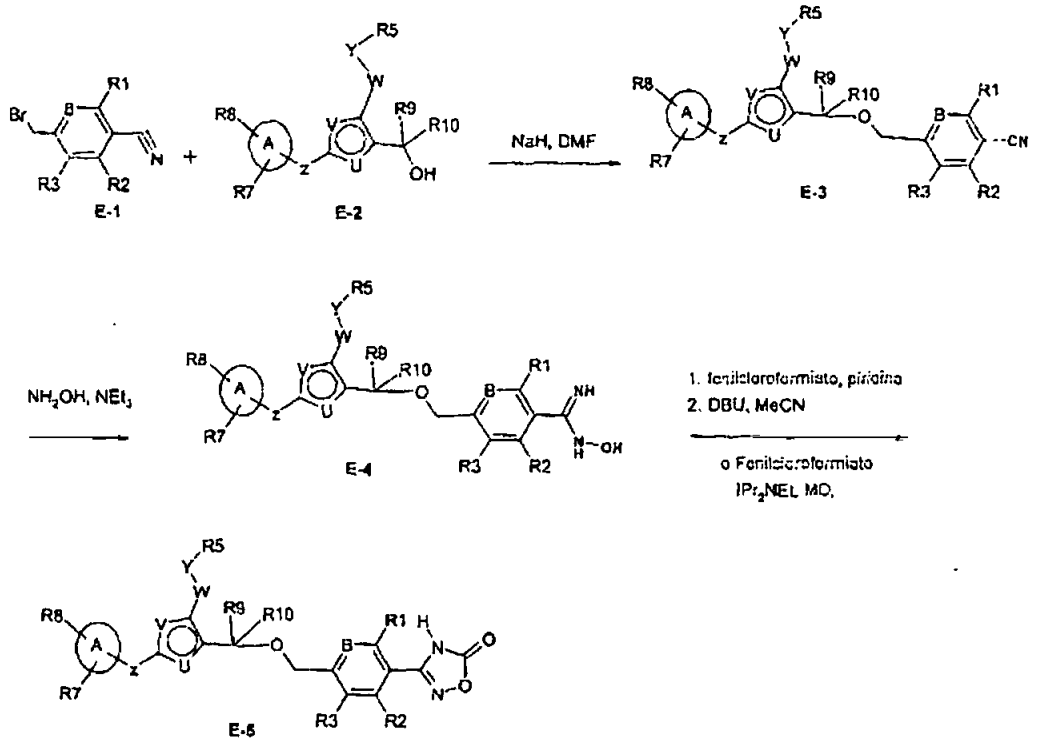
Proceso D



Un compuesto de la fórmula general D-2 en la que R5, R7, R8, R9, R10, A, U, V, W, Y y Z son como se han definido anteriormente se hace reaccionar con un fluoronitrilo de la fórmula general D-1 en la que B, R1, R2, R3 y R4 son como se han definido anteriormente en presencia de una base tal como hidruro sódico en un disolvente tal como dimetilformamida para dar un compuesto de la fórmula general D-3. Como se ha descrito en el proceso A, el compuesto D-3 se trata con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de la fórmula general D-4. Esta reacción puede facilitarse calentando la mezcla de reacción por irradiación con microondas. El compuesto D-4 se convierte en el producto de la fórmula general B-5 por reacción con cloroformiato de fenilo en presencia de una base tal como piridina o diisopropiletilamina seguido de calentamiento de la mezcla de reacción por irradiación con microondas para permitir la ciclación o como alternativa el aislamiento del intermedio resultante y tratando éste con una base tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente tal como acetonitrilo.

Los Ejemplos 25 - 29, 47-64 se obtuvieron de acuerdo con el proceso D.

Proceso E



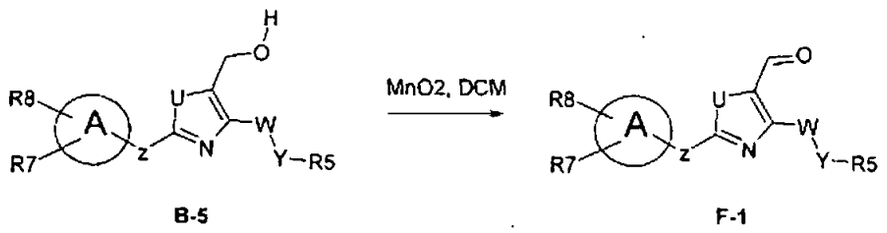
Un compuesto de la fórmula general E-2 en la que R5, R7, R8, R9, R10, A, U, V, W, Y y Z son como se han definido anteriormente se hace reaccionar con un bromuro bencílico de la fórmula general E-1 en la que B, R1, R2, R3 y R4 son como se han definido anteriormente en presencia de una base tal como hidruro sódico en un disolvente tal como dimetilformamida para dar un compuesto de la fórmula general E-3. Como se ha descrito en el proceso A, el compuesto E-3 se trata con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de la fórmula general E-4. Esta reacción puede facilitarse calentando la mezcla de reacción por irradiación con microondas. El compuesto E-4 se convierte en el producto de la fórmula general E-5 por reacción con cloroformiato de fenilo en presencia de una base tal como piridina o diisopropiletilamina seguido de calentamiento de la mezcla de reacción por irradiación con microondas para permitir la ciclación o como alternativa el aislamiento del intermedio resultante y tratando éste con una base tal

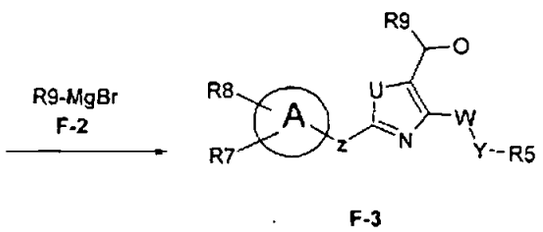
como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente tal como acetonitrilo.

Los Ejemplos 30 - 43 se obtuvieron de acuerdo con el proceso E.

Proceso F:

Este proceso se usa para sintetizar las unidades estructurales F-3, que corresponden a la fórmula general A-2 del proceso A, donde R = OH, R10 = H, V es N y A, W, Y, Z, R5, R6, R7, R8 y R9 son como se han definido anteriormente y a la fórmula general D-2 del proceso D, donde R10 = H, V es N y A, W, Y, Z, R5, R6, R7, R8 y R9 son como se han definido anteriormente y a la fórmula general E-2 del proceso E, donde R10 = H, V es N y A, W, Y, Z, R5, R6, R7, R8 y R9 son como se





han definido anteriormente.

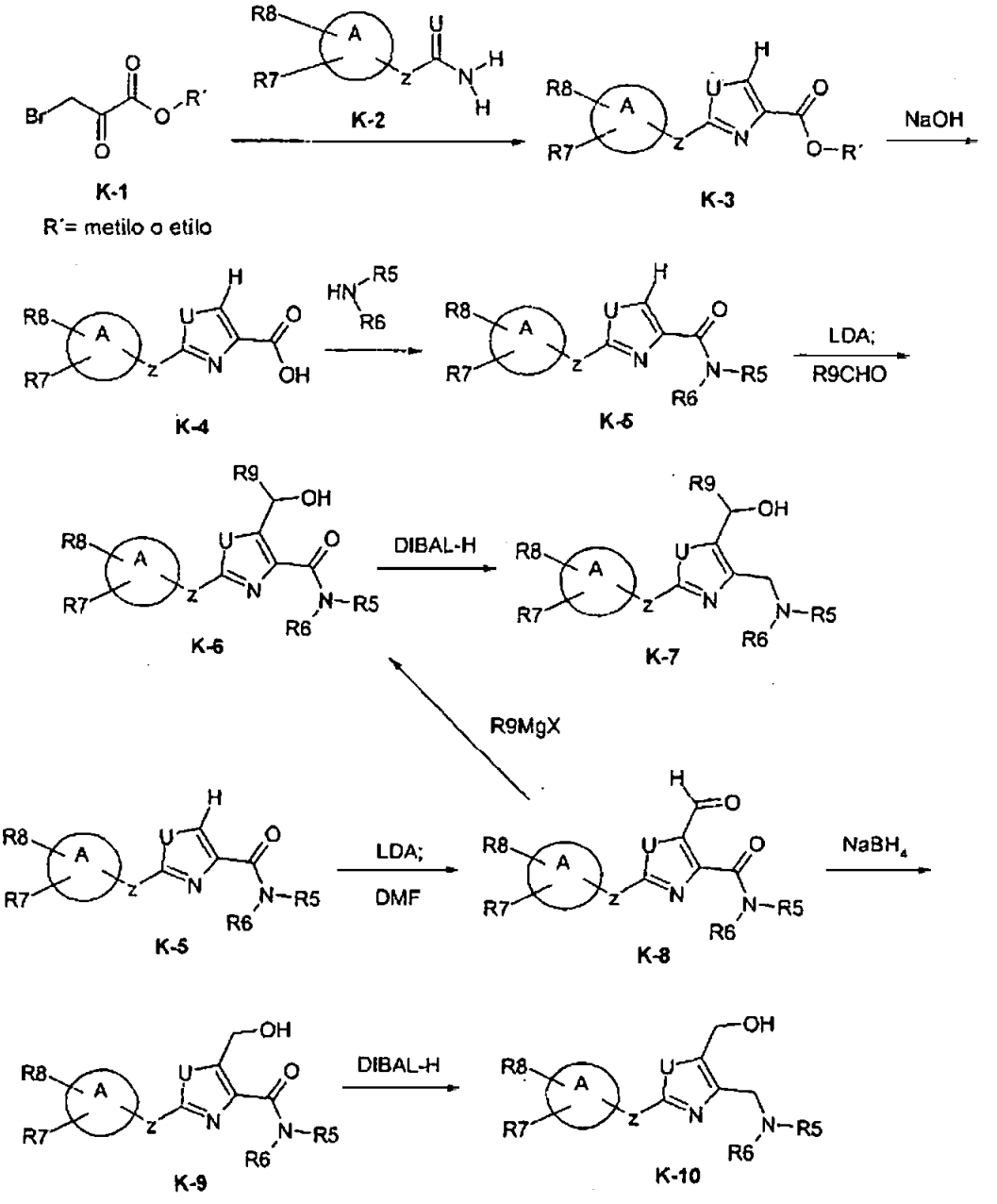
Un compuesto de la fórmula general B-5 (derivada del proceso B) se trata con un agente de oxidación tal como dióxido de manganeso en un disolvente apolar tal como diclorometano para obtener un aldehído de la fórmula general F-1 en la que W, Y, U, Z, A, R5, R7 y R8 son como se han definido. El aldehído de la fórmula general F-1 se hace reaccionar con un reactivo de Grignard de la fórmula general F-2, en la que R9 es como se ha definido para obtener un alcohol secundario de la fórmula general F-3.

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

con un reactivo de Grignard de la fórmula general I-4, en la que X es Cl o Br y R9 es como se ha definido anteriormente (excepto H), para obtener un alcohol secundario de la fórmula general I-5. La unidad estructural I-5 (o I-2 cuando R9 = H) se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano para obtener la unidad estructural de la fórmula general I-6. Un compuesto de la fórmula general A-1 en la que X es –OH o –SH y R1, R2, R3 y R4 son como se han definido, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general I-6 en presencia de una base tal como carbonato de cesio o hidruro sódico en un disolvente tal como dimetilformamida para dar un compuesto de la fórmula general I-7. Si X = S en el compuesto de la fórmula general I-7, el átomo de azufre puede oxidarse (X = SO o X = SO2) por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo con un agente de oxidación tal como ácido meta-cloroperbenzoico en un disolvente apolar tal como diclorometano. El compuesto de la fórmula general I-7 se hace reaccionar con hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de la fórmula general I-8. Un compuesto de la fórmula general I-8 se convierte en el producto de la fórmula general I-9, por reacción con cloroformiato de fenilo en presencia de una base tal como piridina, y tratamiento de este producto intermedio con una base tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente tal como acetonitrilo. Un compuesto de la fórmula general I-9 se convierte en un compuesto de la fórmula general I-11 haciéndolo reaccionar con un ácido borónico o un éster borónico de la fórmula general I-10, donde M1 y M2 pueden ser independientemente hidrógeno o alquilo (en el caso de alquilo, M1/M2 pueden formar un sistema de anillos) y A, R7 y R8 son como se han definido anteriormente, usando una cantidad catalítica de un metal de transición tal como por ejemplo paladio y un ligando tal como por ejemplo trifenilfosfina en presencia de una base tal como por ejemplo Cs_2CO_3 en un disolvente tal como por ejemplo DMF/agua.

Los compuestos 44 - 46 se obtuvieron de acuerdo con este proceso I.

Proceso J:



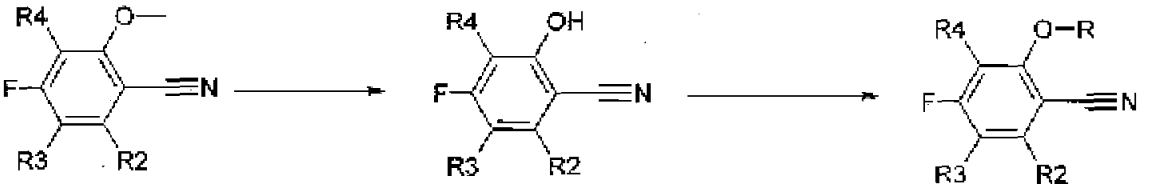
Se hace reaccionar bromopiruvato de metilo o etilo de la fórmula K-1 con una amida o tioamida de la fórmula general K-2 en la que A, Z, U, R7 y R8 son como se han definido anteriormente para dar un éster de oxazol o tiazol de la fórmula general K-3. El éster de la fórmula general K-3 se saponifica, por ejemplo con hidróxido sódico, para producir el ácido carboxílico de la fórmula general K-4 que después se acopla con una amina de la fórmula general R5R6NH en la que R5 y R6 son como se han definido anteriormente en condiciones de reacción conocidas por el especialista en la técnica para producir la amida de la fórmula general K-5. Como alternativa, la amida de la fórmula general K-5 puede obtenerse directamente a partir del éster de la fórmula general K-3 por tratamiento con una amina de la

fórmula general R5R6NH en presencia de trimetilaluminio en tolueno a la temperatura de reflujo. El compuesto de la fórmula general K-5 se hace reaccionar con una base fuerte tal como diisopropilamida de litio (LDA) seguido de un aldehído de la fórmula general R9CHO en la que R9 es como se ha definido anteriormente para obtener un alcohol secundario de la fórmula general K-6. Como alternativa, el compuesto de la fórmula general K-5 se hace reaccionar con una base fuerte tal como diisopropilamida de litio (LDA) seguido de dimetilformamida (DMF) para proporcionar el aldehído de la fórmula general K-8 que se deriva en el alcohol secundario de la fórmula general K-6 por tratamiento con un reactivo de Grignard de la fórmula general R9MgX en la que X es Cl o Br y R9 es como se ha definido anteriormente. La amida de la fórmula general K-6 se reduce produciendo la amina de la fórmula general K-7 con un agente reductor tal como hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H).

El aldehído de la fórmula general K-8 puede reducirse hasta el alcohol primario de la fórmula general K-9 con un agente reductor moderado tal como borohidruro sódico. Después, la amida de la fórmula general K-9 se reduce para producir la amina de la fórmula general K-10 con un agente reductor más fuerte tal como hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H).

Proceso L:

Este proceso se usa para sintetizar las unidades estructurales L-3, que corresponden a la fórmula general B-2 del proceso B, donde B = C(R4), R1 = OR, R es alquilo (C1-C4) o alquileno (C0-C2)-cicloalquilo (C3-C6) donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono, di- o trisustituidos con F, y donde R2, R3 y R4 son como se han definido anteriormente.



L-1 L-2 L-3

El aril metil éter de la fórmula general L-1 en la que R2, R3 y R4 son como se han definido anteriormente, se desmetila por tratamiento con tricloruro de aluminio en dicloroetano a la temperatura de reflujo para dar el fenol de la fórmula general L-2. El fenol de la fórmula general L-2 se hace reaccionar con un electrófilo RX donde X

es un grupo saliente tal como haluro o un sulfonato en un disolvente polar tal como dimetilformamida en presencia de una base tal como carbonato potásico para obtener un compuesto de la fórmula general L-3. Cuando se usa clorodifluoroacetato de metilo como electrófilo y la mezcla de reacción se calienta a 60-120°C en un disolvente tal como dimetilformamida o dimetilacetamida, se obtiene el compuesto de la fórmula general L-3 en la que R es CHF_2.

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

Lista de abreviaturas:

Ac	acetilo
AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
iBu	isobutilo
tBu	terc-Butilo
BuLi	n-butil-litio
Bz	benzoílo
Cy	ciclohexilo
DBU	1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCI	Ionización química directa (EM)
DCM	diclorometano
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EE	acetato de etilo
eq	equivalentes
ESI	electronebulización-ionización (MS)
FG	Grupo lábil
Hal	halógeno
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
LC-MS	cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas
Me	metilo
MS	espectrometría de masas
MsCl	cloruro de metanosulfonilo

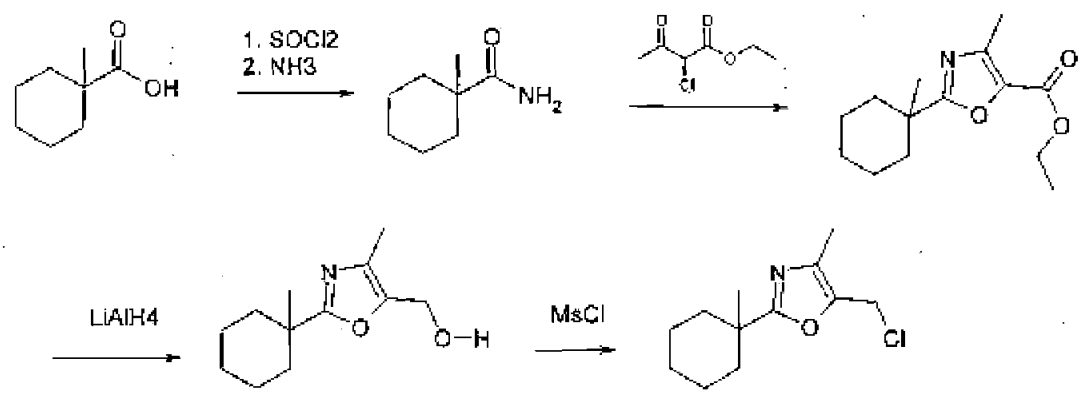
NBS	N-Bromosuccinimida
RMN	Resonancia magnética nuclear
p	para
Pd/C	paladio sobre carbón
iPr	isopropilo
nPr	n-propilo
Rf	factor de retención (TLC)
terc	terciario
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC	Cromatografía de capa fina

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

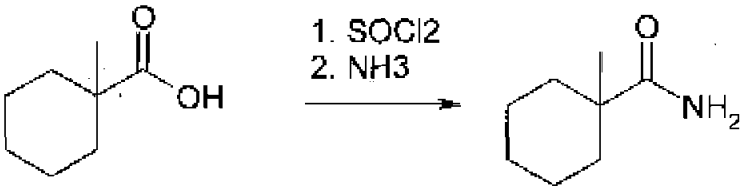
A continuación se describen los procedimientos experimentales para preparar los ejemplos mencionados anteriormente.

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

5-Clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol



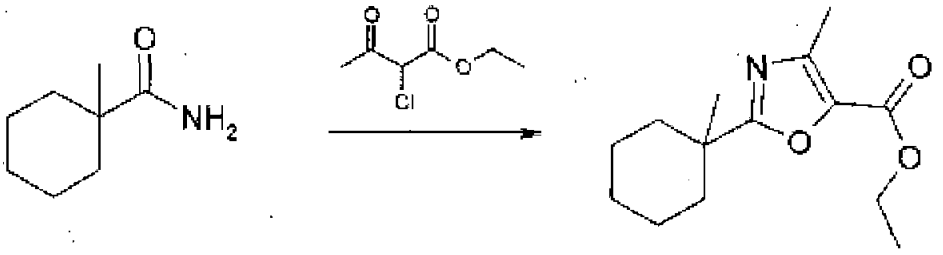
Amida del ácido 1-metil-ciclohexanocarboxílico



Se calentaron 25,0 g de ácido 1-metil-ciclohexanocarboxílico a reflujo en 200 ml de cloruro de tionilo durante tres horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en 200 ml de tetrahidrofurano y se añadió gota a gota a 300 ml de una solución al 33% de amoniaco enfriada con hielo. Después de que se completara la adición, la mezcla se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en 200 ml de agua y se extrajo cinco veces con porciones de 200 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4 y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 25,0 g de amida del ácido 1-metil-ciclohexanocarboxílico en forma de un aceite.

C8H15NO (141,21), MS (ESI): 142,2 (M+H+).

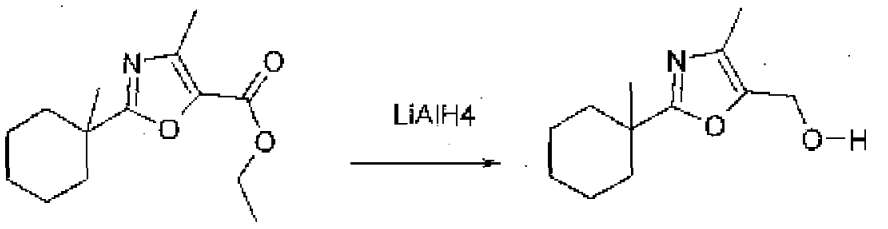
Éster etílico del ácido 4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-carboxílico



Se suspendieron 25,0 g de amida del ácido 1-metil-ciclohexanocarboxílico en 40 ml de etanol y la mezcla se calentó a 50°C. A esta temperatura se añadieron 29,0 ml de 2-cloroacetoacetato de etilo y la mezcla de reacción calentó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción enfriada se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía con el eluyente éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1 para obtener 21,0 g de éster etílico del ácido 4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-carboxílico en forma de un aceite que solidificó después de un periodo de reposo.

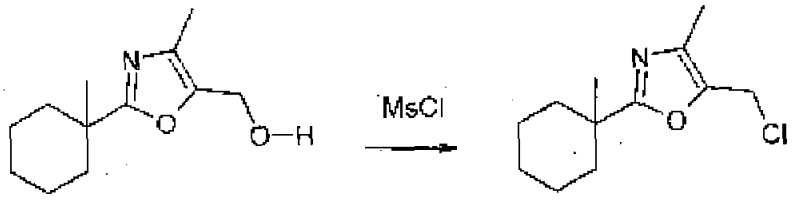
C14H21NO3 (251,33), MS (ESI): 252,2 (M+H+).

[4-Metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-metanol



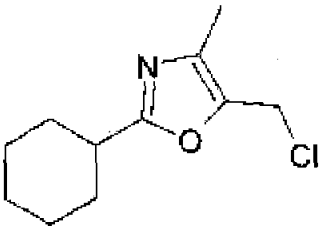
Se disolvieron 0,30 g de hidruro de litio y aluminio en 10 ml de tetrahidrofurano seco. Se añadieron 2,0 g de éster etílico del ácido 4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-carboxílico, disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de una hora y después a la mezcla enfriada con hielo se le añadieron 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de una solución saturada de cloruro amónico. La mezcla de reacción se extrajo cinco veces con porciones de 60 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4 y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 1,54 g de [4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-metanol en forma de un aceite.
C12H19NO2 (209,29), MS (ESI): 210,2 (M+H+).

5-Clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol



Se disolvieron 1,54 g de [4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-metanol en 10 ml de diclorometano y se añadieron 1,53 ml de trietilamina y 0,68 ml cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, se añadieron 40 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO4 y el disolvente se separó a presión reducida. Esto proporcionó 1,68 g de 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol en forma de un aceite.
C12H18ClNO (227,74), MS (ESI): 228,2 ($M+H^+$), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,73.

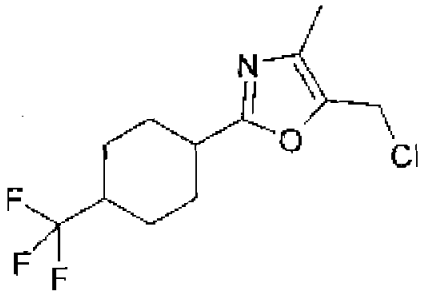
5-Clorometil-2-ciclohexil-4-metil-oxazol



De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol, se obtuvo 5-clorometil-2-ciclohexil-4-metil-oxazol a partir de ciclohexanocarboxamida disponible en el mercado y 2-cloroacetoacetato de etilo.

C11H16ClNO (213,71), MS (ESI): 214,1 ($M+H^+$), Rf (*n*-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,64.

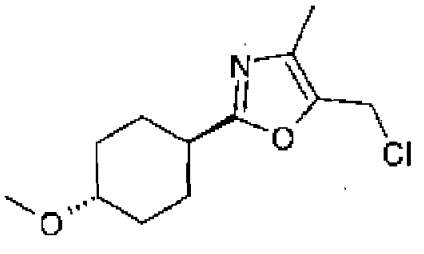
5-Clorometil-4-metil-2-(cis/trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol



De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol, se obtuvo una mezcla de cis y trans 5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol a partir de ácido cis/trans-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxílico disponible en el mercado y 2-cloroacetoacetato de etilo.

C12H15ClF3NO (281,71), MS (ESI): 282,1 ($M+H^+$), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,64.

5-Clorometil-2-(trans-1,4-metoxi-ciclohexil)-4-metil-oxazol

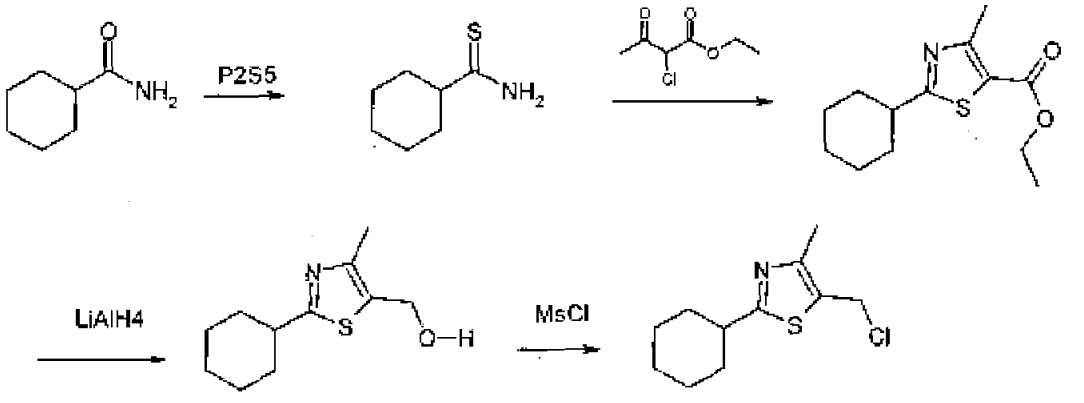


De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol, se obtuvo 5-clorometil-2-(trans-1,4-metoxi-ciclohexil)-4-metil-oxazol a partir de ácido 4-metoxiciclohexanocarboxílico disponible en el mercado y 2-

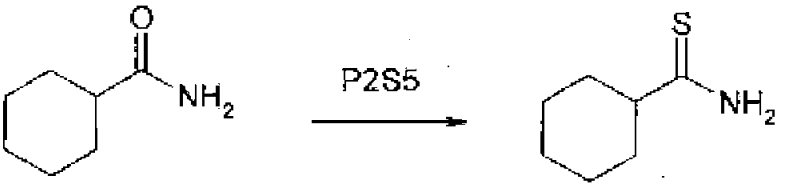
cloroacetoacetato de etilo.

C12H18ClNO2 (243,74), MS (ESI): 244,1 ($M+H^+$), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,31.

5-Clorometil-2-ciclohexil-4-metil-tiazol



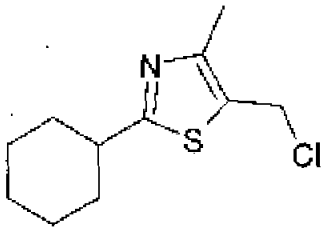
Amida del ácido ciclohexanocarbotioico



Se disolvieron 25,0 g de ciclohexanocarboxamida en 200 ml de tolueno. Se añadieron 8,74 g de pentasulfuro de fósforo, seguido de la adición de 33,0 g de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción se calentó a 115ºC y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre una capa de celite y se lavó con diclorometano. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 250 ml de diclorometano y la capa orgánica se lavó tres veces con 100 ml de agua y dos veces con 100 ml de salmuera. La capa acuosa se extrajo cinco veces con 100 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4 y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía con el eluyente diclorometano:acetato de etilo = 1:1 para obtener 7,92 g de amida del ácido ciclohexanocarbotioico en forma de un sólido amarillo.

C7H13NS (143,25), MS (ESI): 144,2 (M+H+).

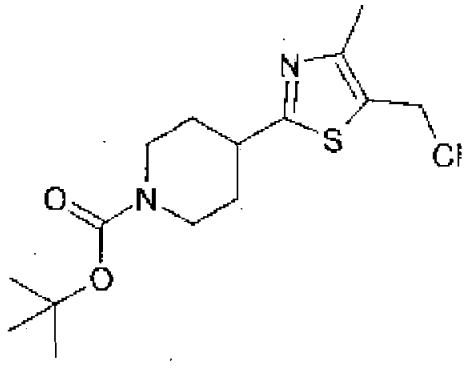
5-Clorometil-2-ciclohexil-4-metil-tiazol



De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol, se obtuvo 5-clorometil-2-ciclohexil-4-metil-tiazol a partir de amida del ácido ciclohexanocarbotioico y 2-cloroacetoacetato de etilo.

C11H16ClNS (229,77), MS (ESI): 230,1 ($M+H^+$), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,74.

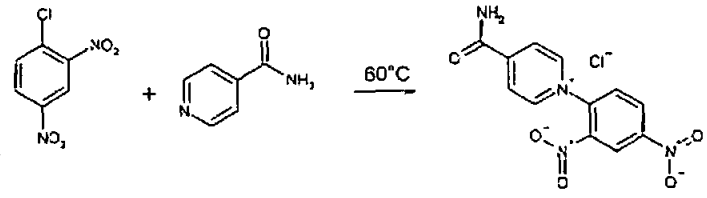
Éster terc-butílico del ácido 4-(5-clorometil-4-metil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico

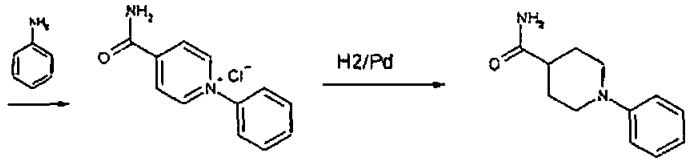


De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol, se obtuvo éster terc-butílico del ácido 4-(5-clorometil-4-metil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico a partir de éster terc-butílico del ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico disponible en el mercado y 2-cloroacetoacetato de etilo.

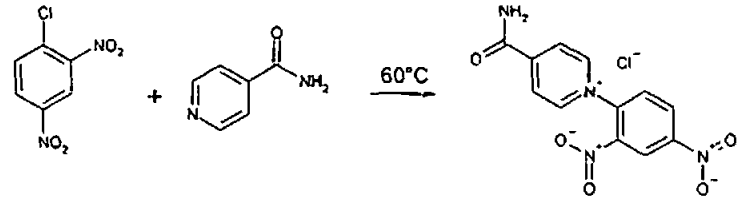
C15H23ClN2O2S (330,88), MS (ESI): 331,1 ($M+H^+$).

Amida del ácido 1-fenil-piperidina-4-carboxílico





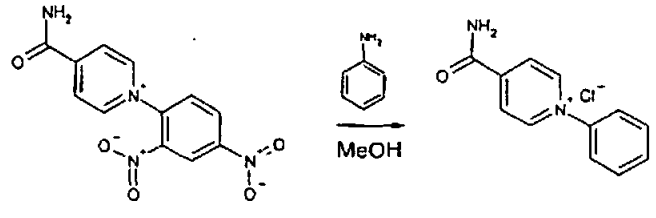
Hidrocloruro de 4-carbamoil-1-(2,4-dinitro-fenil)-piridinio



Una mezcla de 113,4 g 1-cloro-2,4-dinitrobenceno y 57,0 g isonicotinamida se agitó a 105°C durante una hora y treinta minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó mediante la adición de 300 ml de metanol. La suspensión se calentó y se filtró. El residuo insoluble se lavó con metanol, se recogió y se secó al vacío para obtener 99,4 g de 4-carbamoil-1-(2,4-dinitro-fenil)-piridinio en forma de la sal hidrocloruro en forma de un sólido blanco.

C12H9N4O5 Cl (324,68).

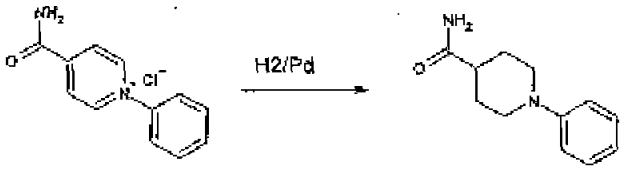
Hidrocloruro de 4-carbamoil-1-fenil-piridinio



Una suspensión de 30,0 g de hidrocloruro de 4-carbamoil-1-(2,4-dinitro-fenil)-piridinio y 22,4 g de anilina en 600 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. La suspensión se calentó a 55°C y se agitó a esta temperatura durante una hora. La solución resultante se enfrió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se suspendió en 300 ml de propan-2-ona y se agitó a temperatura ambiente. El residuo insoluble se filtró y se secó al vacío para obtener 27,3 g de hidrocloruro de 4-carbamoil-1-fenil-piridinio.

C12H11N2O. Cl (234,69), MS (ESI): 199,1 ($M+H^+$).

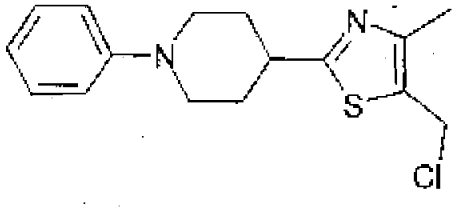
Amida del ácido 1-fenil-piperidina-4-carboxílico



Se añadieron 2,0 g de paladio sobre carbono (al 10%) a una solución de 22,7 g de hidrocloruro de 4-carbamoil-1-fenil-piridinio en 500 ml de etanol EtOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a 3 bar durante una hora. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de celite y se lavó con etanol. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con el eluyente acetato de etilo:metanol = 9:1 => 4:1 para obtener 6,9 g de amida del ácido 1-fenil-piperidina-4-carboxílico en forma de un sólido.

C12H16N2O (204,27), MS (ESI): 205,0 ($M+H^+$).

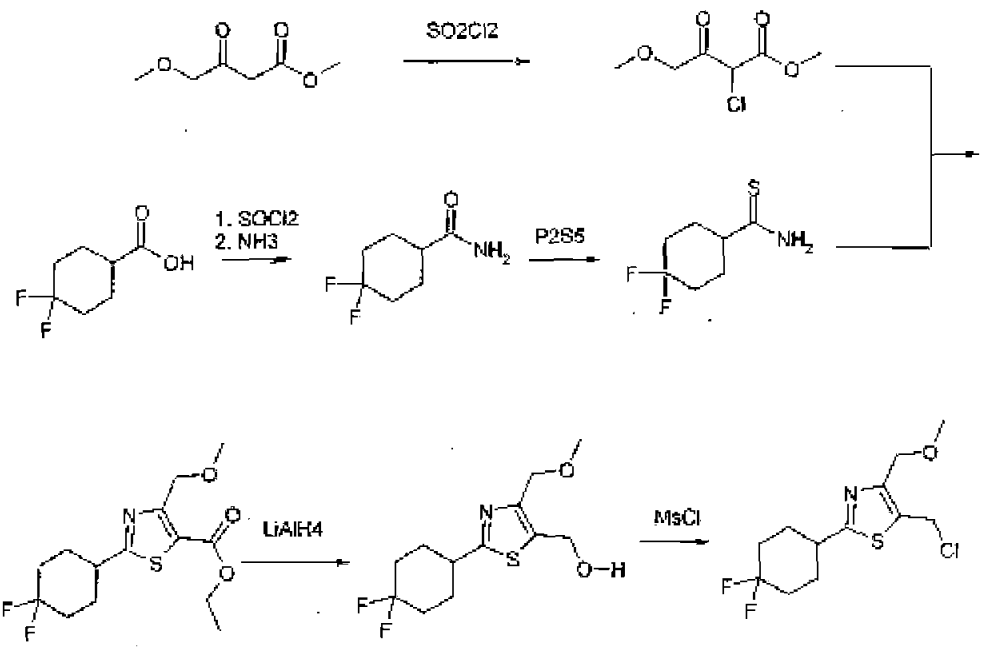
4-(5-Clorometil-4-metil-tiazol-2-il)-1-fenil-piperidina



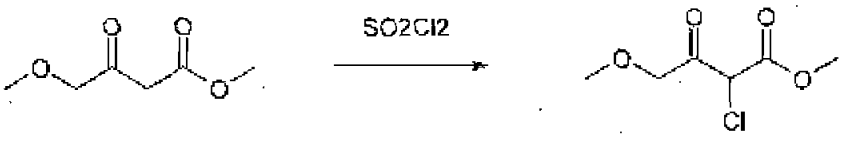
De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol, se obtuvo 4-(5-clorometil-4-metil-tiazol-2-il)-1-fenil-piperidina a partir de amida del ácido 1-fenil-piperidina-4-carboxílico y 2-cloroacetoacetato de etilo.

C16H19ClN2S (306,86), MS (ESI): 307,0 (M+H+).

5-Clorometil-2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-metoximetil-tiazol



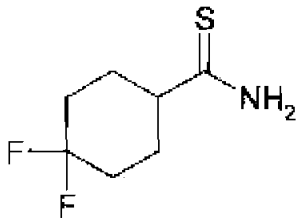
Éster metílico del ácido 2-cloro-4-metoxi-3-oxo-butírico



Se disolvieron 46,0 g de 4-metoxiacetoacetato de metilo en 500 ml de diclorometano. Se añadieron en una porción 28,1 ml de cloruro de sulfurilo. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en 300 ml de acetato de etilo y se lavó con 100 ml de agua y 100 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO4 y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente n-heptano:acetato de etilo = 5:1 => 2:1 para obtener 45,0 g de éster metílico del ácido 2-cloro-4-metoxi-3-oxo-butírico en forma de un aceite amarillo.

C6H9ClO4 (180,59), MS (ESI): 181,2 (M+H+), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 2:1) = 0,31

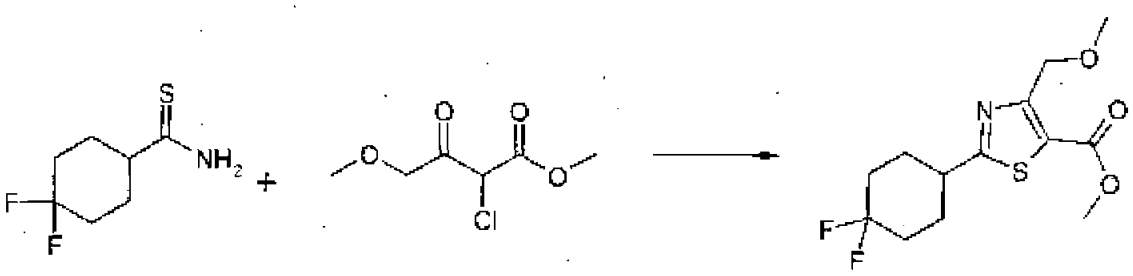
Amida del ácido 4,4-difluoro-ciclohexanocarbotioico



De acuerdo con el método descrito para amida del ácido 1-metil-ciclohexanocarboxílico y amida del ácido ciclohexanocarbotioico, se obtuvo amida del ácido 4,4-difluoro-ciclohexanocarbotioico a partir de ácido 4,4-difluoro-ciclohexanocarboxílico disponible en el mercado.

C7H11F2NS (179,23), MS (ESI): 180,1 ($M+H^+$).

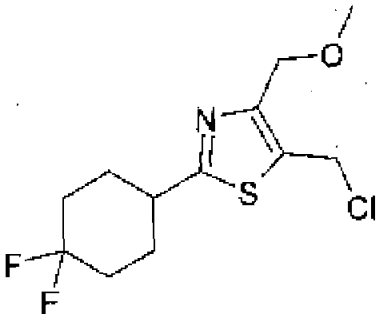
Éster metílico del ácido 2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-metoximetil-tiazol-5-carboxílico



Se disolvieron 7,0 g de amida del ácido 4,4-difluoro-ciclohexanocarbotioico y 8,46 g de éster metílico del ácido 2-cloro-4-metoxi-3-oxo-butírico en 70 ml de etanol y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción enfriada se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre sílice con el eluyente n-heptano:acetato de etilo = 4:1 => 2:1 para obtener 4,0 g de éster metílico del ácido 2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-metoximetil-tiazol-5-carboxílico en forma de un aceite.

C13H17F2NO3S (305,35), MS (ESI): 306,2 (M+H+), $^+$), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 4:1) = 0,14.

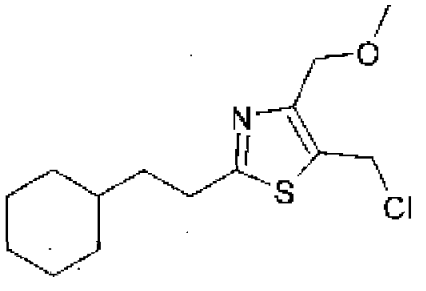
5-Clorometil-2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-metoximetil-tiazol



De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol, se obtuvo 5-clorometil-2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-metoximetil-tiazol a partir de éster metílico del ácido 2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-metoximetil-tiazol-5-carboxílico.

C12H16ClF2NOS (295,78), MS (ESI): 296,2 (M+H+), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,60.

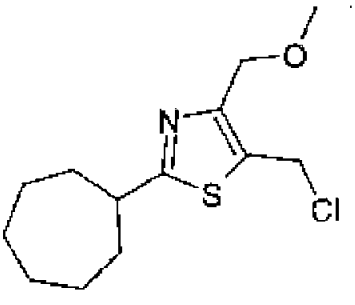
5-Clorometil-2-(2-ciclohexil-etil)-4-metoximetil-tiazol



De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol y 5-clorometil-2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-metoximetil-tiazol, se obtuvo 5-clorometil-2-(2-ciclohexil-etil)-4-metoximetil-tiazol a partir de éster metílico del ácido 2-cloro-4-metoxi-3-oxo-butírico y ácido 3-ciclohexil-propiónico.

C14H22ClNOS (287,85), MS (ESI): 288,0 (M+H+).

5-Clorometil-2-cicloheptil-4-metoximetil-tiazol

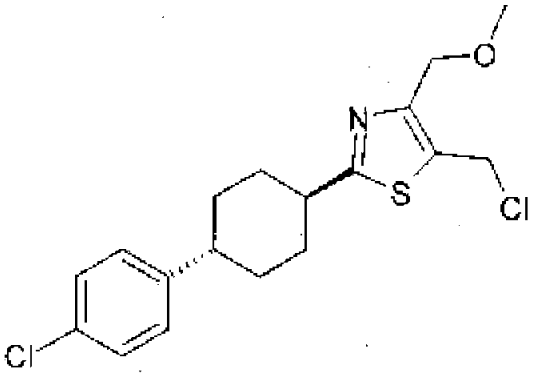


De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-

oxazol y 5-clorometil-2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-metoximetil-tiazol, se obtuvo 5-clorometil-2-cicloheptil-4-metoximetil-tiazol a partir de éster metílico del ácido 2-cloro-4-metoxi-3-oxo-butírico y ácido cicloheptanocarboxílico.

C13H20ClNOS (273,83), MS (ESI): 274,0 (M+H+), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,71.

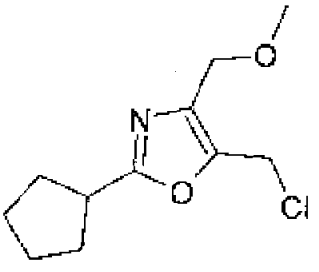
5-Clorometil-2-[trans-1,4-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-4-metoximetil-tiazol



De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol y 5-clorometil-2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-metoximetil-tiazol, se obtuvo 5-clorometil-2-[trans-1,4-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-4-metoximetil-tiazol a partir de éster metílico del ácido 2-cloro-4-metoxi-3-oxo-butírico y ácido 4-(4-cloro-fenil)-ciclohexanocarboxílico.

C18H21Cl2NOS (370,34), MS (ESI): 370,0 (M+H+), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,68.

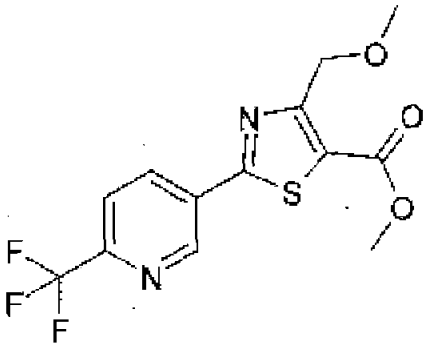
5-Clorometil-2-ciclopentil-4-metoximetil-oxazol



De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol y 5-clorometil-2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-metoximetil-tiazol, se obtuvo 5-clorometil-2-ciclopentil-4-metoximetil-oxazol a partir de éster metílico del ácido 2-cloro-4-metoxi-3-oxo-butírico y ácido ciclopentanocarboxílico.

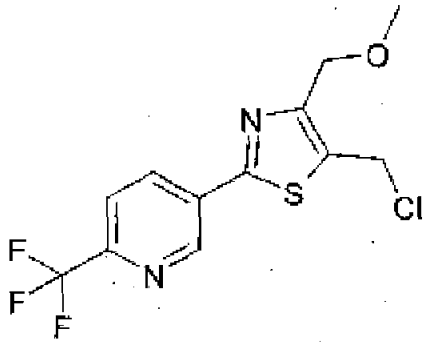
C11H16ClNO2 (229,71), MS (ESI): 230,1 (M+H+).

Éster metílico del ácido 4-metoximetil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-carboxílico



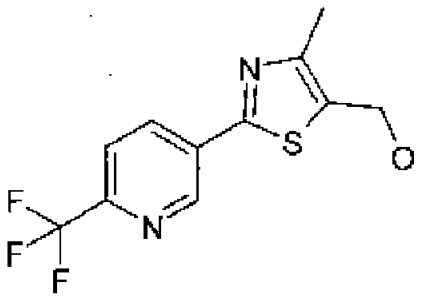
Se disolvieron 10,5 g de 6-trifluorometil-tionicotinamida (obtenida a partir de ácido 6-trifluorometil-nicotínico de acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol y 5-clorometil-2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-metoximetil-tiazol) y 10,0 g de éster metílico del ácido 2-cloro-4-metoxi-3-oxo-butírico en 100 ml de etanol y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción enfriada se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por RP-HPLC para obtener 1,9 g de éster metílico del ácido 4-metoximetil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-carboxílico.
C13H11F3N2O3S (332,30), MS (ESI): 333,0 (M+H+).

5-(5-Clorometil-4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-trifluorometil-piridina



De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol y 5-clorometil-2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-metoximetil-tiazol, se obtuvo 5-(5-clorometil-4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-trifluorometil-piridina a partir de éster metílico del ácido 4-metoximetil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-carboxílico.
C12H10ClF3N2OS (322,74), MS (ESI): 322,9 (M+H+).

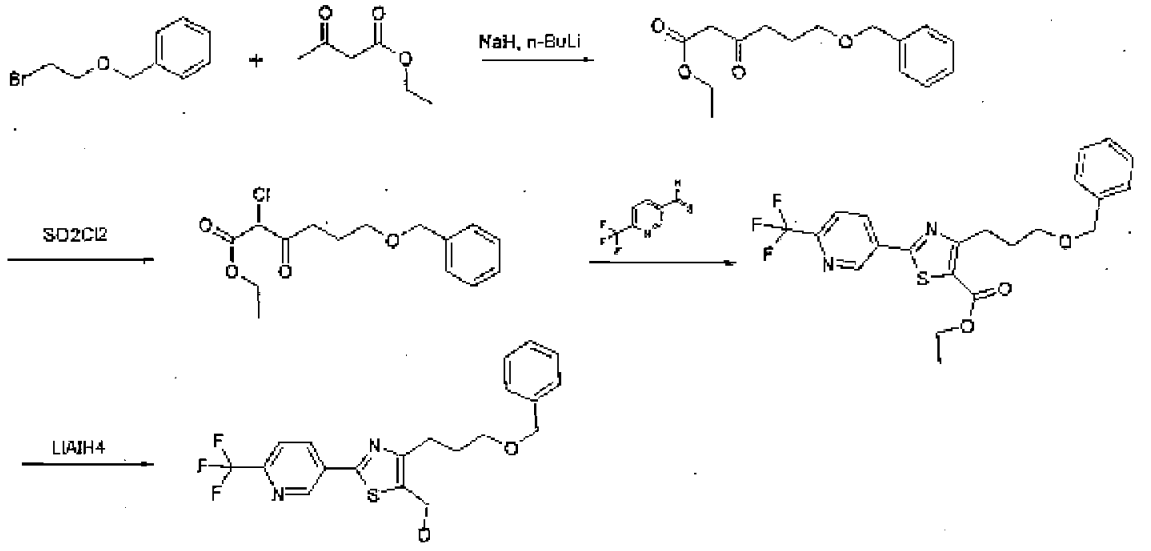
[4-Metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-metanol



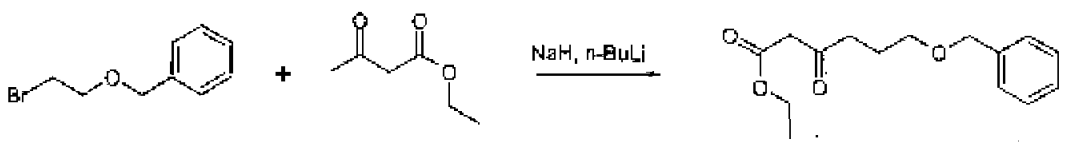
De acuerdo con el método descrito para [4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-metanol, se obtuvo [4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-metanol a partir de 6-trifluorometil-tionicotinamida (obtenida a partir de 6-(trifluorometil)nicotinamida de acuerdo con el método descrito para y amida del ácido ciclohexanocarbotioico) y 2-cloroacetoacetato de etilo.

C11H9F3N2OS (274,27), MS (ESI): 275,1 ($M+H^+$).

[4-(3-Benciloxi-propil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-metanol



Éster etílico del ácido 6-benciloxi-3-oxo-hexanoico



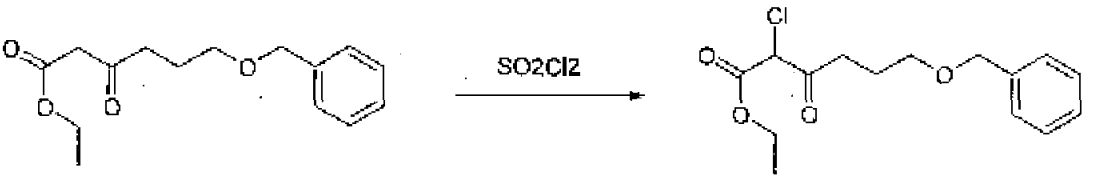
A una suspensión agitada de 2,44 g de hidruro sódico (al 55% en aceite) en 80 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 7,0 ml acetoacetato de etilo disuelto en 25 ml de

tetrahidrofurano a –40°C. La mezcla resultante se agitó a –20°C durante treinta minutos. La mezcla de reacción se hizo transparente. Después, se añadieron 22,0 ml de n-butillitio (2,5 M en n-heptano) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante quince minutos. Después, se añadieron 7,3 ml de bencil 2-bromoetiléter, disuelto en 25 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante dos horas y después a temperatura ambiente durante una noche.

Se añadieron 200 ml de una solución saturada de NH4Cl y la mezcla se extrajo tres veces con porciones de 150 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO4 y después el disolvente se evaporó al vacío para obtener 13,9 g de éster etílico del ácido 6-benciloxi-3-oxo-hexanoico bruto en forma de un aceite amarillo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación.

C15H20O4 (264,32), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 4:1) = 0,23.

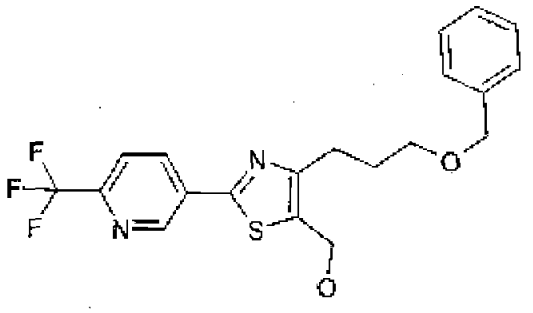
Éster etílico del ácido 6-benciloxi-2-cloro-3-oxo-hexanoico



A una solución agitada de 13,9 g de éster etílico del ácido 6-benciloxi-3-oxo-hexanoico bruto en 50 ml de diclorometano se le añadieron gota a gota 4,3 ml de cloruro de sulfurilo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C y después a temperatura ambiente durante treinta minutos. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo tres veces con porciones de 150 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO4 y después el disolvente se evaporó al vacío para obtener 14,9 g de éster etílico del ácido 6-benciloxi-2-cloro-3-oxo-hexanoico bruto en forma de un aceite amarillo.

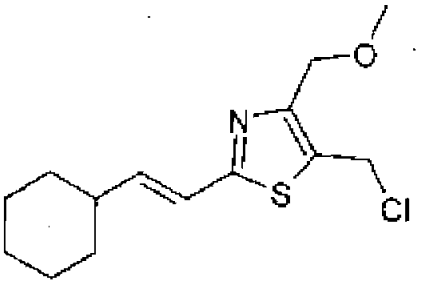
C15H19ClO4 (298,77), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 9:1) = 0,16.

[4-(3-Benciloxi-propil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-metanol



De acuerdo con el método descrito para [4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-metanol, se obtuvo [4-(3-benciloxi-propil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-metanol a partir de 6-trifluorometil-tionicotinamida (obtenida a partir de 6-(trifluorometil)nicotinamida de acuerdo con el método descrito para amida del ácido ciclohexanocarbotioico) y éster etílico del ácido 6-benciloxi-2-cloro-3-oxo-hexanoico. C20H19F3N2O2S (408,45), MS (ESI): 409,2 ($M+H^+$).

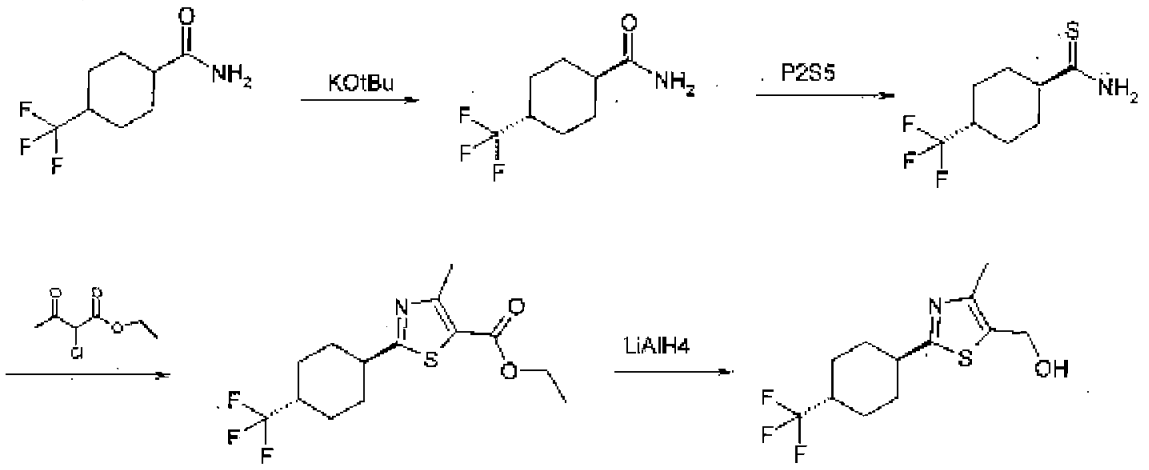
5-Clorometil-2-(2-ciclohexil-vinil)-4-metoximetil-tiazol



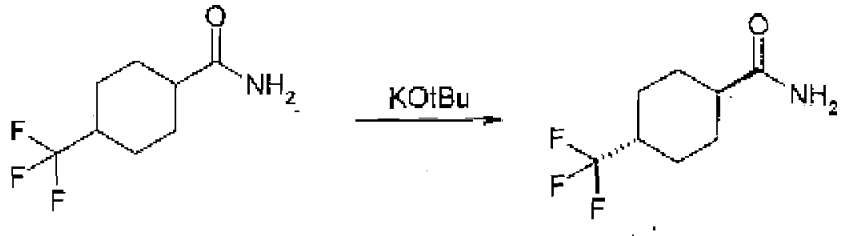
De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol y 5-clorometil-2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-metoximetil-tiazol, se obtuvo 5-clorometil-2-(2-ciclohexil-vinil)-4-metoximetil-tiazol a partir de éster metílico del ácido 2-cloro-4-metoxi-3-oxo-butírico y ácido 3-ciclohexil-acrílico.

C14H20ClNOS (285,84), MS (ESI): 286,1 (M+H+).

[4-Metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-metanol



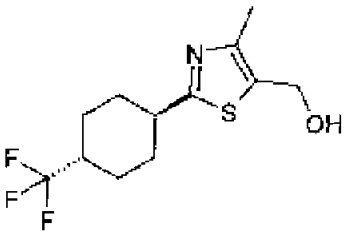
Amida del ácido trans-1,4-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico



Se disolvieron 14,0 g de amida del ácido 4-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico (mezcla de cis y trans, obtenida a partir de ácido 4-(trifluorometil)ciclohexilcarboxílico disponible en el mercado de acuerdo con el método descrito para amida del ácido 1-metil-ciclohexanocarboxílico) en 140 ml de metanol y la mezcla se separó en 10 porciones. A cada porción se le añadieron 2,4 g de terc-butóxido potásico y cada mezcla se calentó por irradiación con microondas a 90°C durante treinta minutos. Después, las porciones se combinaron, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con porciones de 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4. El disolvente se retiró al vacío para obtener 12,68 g de amida del ácido trans-1,4-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico en forma de un sólido.

=C8H12F3NO (195,19), MS (ESI): 196,2 (M+H+).

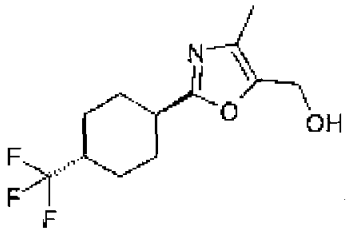
[4-Metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-metanol



De acuerdo con el método descrito para [4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-metanol, se obtuvo [4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-metanol a partir de amida del ácido trans-1,4-trifluorometil-ciclohexanocarbotioico (obtenida a partir de amida del ácido trans-1,4-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico de acuerdo con el método descrito para amida del ácido ciclohexanocarbotioico) y 2-cloroacetoacetato de etilo.

C12H16F3NOS (279,33), MS (ESI): 280,1 ($M+H^+$).

[4-Metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-metanol

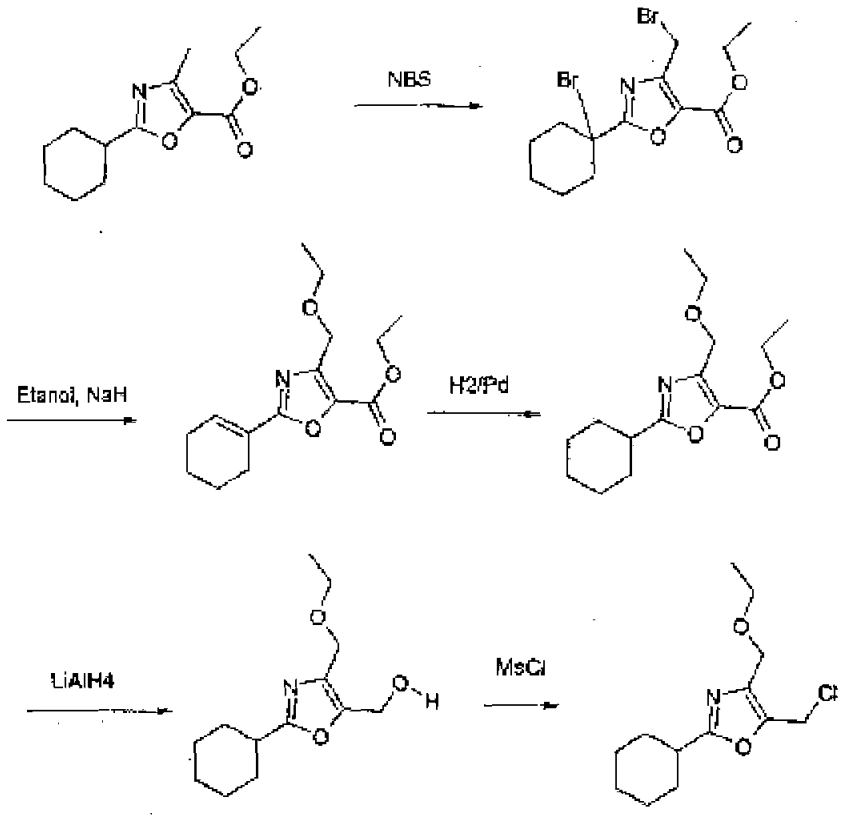


De acuerdo con el método descrito para [4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-metanol, se obtuvo [4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-metanol a partir de amida del ácido trans-1,4-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico y 2-cloroacetoacetato de etilo.

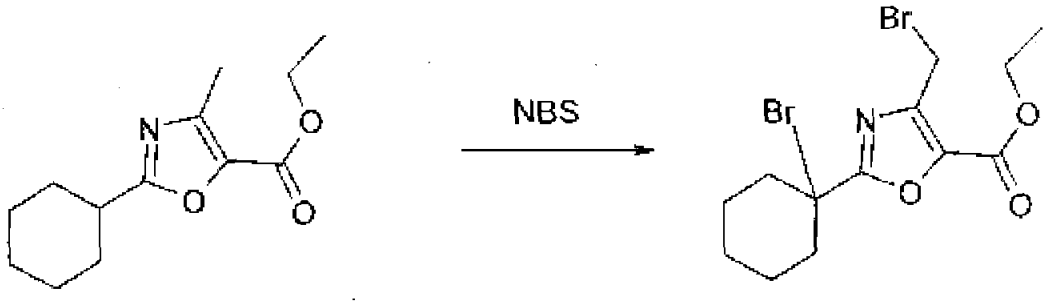
C12H16F3NO2 (263,26), MS (ESI): 264,2 ($M+H^+$).

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

5-Clorometil-2-ciclohexil-4-etoximetil-oxazol



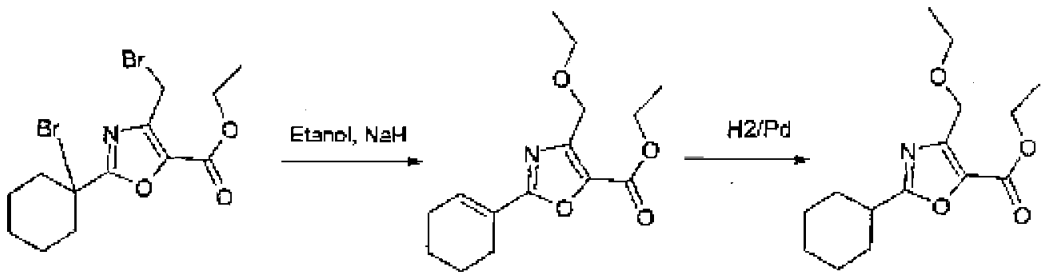
Éster etílico del ácido 2-(1-bromo-ciclohexil)-4-bromometil-oxazol-5-carboxílico



A una mezcla a la temperatura de reflujo de 5,0 g de éster etílico del ácido 2-ciclohexil-4-metil-oxazol-5-carboxílico (obenido a partir de ciclohexanocarboxamida disponible en el mercado y 2-cloroacetoacetato de etilo de acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol) en 150 ml de tetracloro-metano se le añadieron en porciones una mezcla de 9,38 g de N-bromosuccinimida y 2,77 g de 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró sobre una capa de celite, el filtrado se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente n-heptano:acetato de etilo = 20:1 => 5:1 para proporcionar 5,0 g de éster etílico del

ácido 2-(1-bromo-ciclohexil)-4-bromometil-oxazol-5-carboxílico en forma de un aceite.

C13H17Br2NO3 (395,09), MS (ESI): 394,0, 396,0, 397,9 (M+H+), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 2:1) = 0,50.

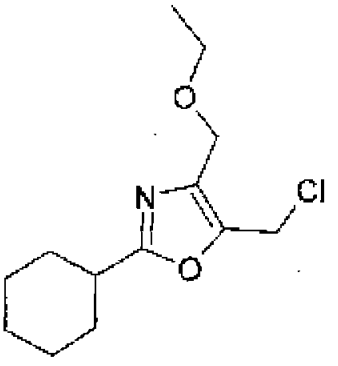


Éster etílico del ácido 2-ciclohexil-4-etoximetil-oxazol-5-carboxílico

Se disolvieron 1,25 g de éster etílico del ácido 2-(1-bromo-ciclohexil)-4-bromometil-oxazol-5-carboxílico en 15 ml de etanol. Se añadieron 176 mg de hidruro sódico y la mezcla de reacción se agitó a 65ºC durante una hora. La mezcla de reacción enfriada se neutralizó mediante la adición de ácido acético (pH ~ 6). Se añadieron 50 mg de paladio sobre carbono (al 10%) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una hora. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de celite, el filtrado se evaporó al vacío y el material bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 370 mg de éster etílico del ácido 2-ciclohexil-4-etoximetil-oxazol-5-carboxílico en forma de un aceite.

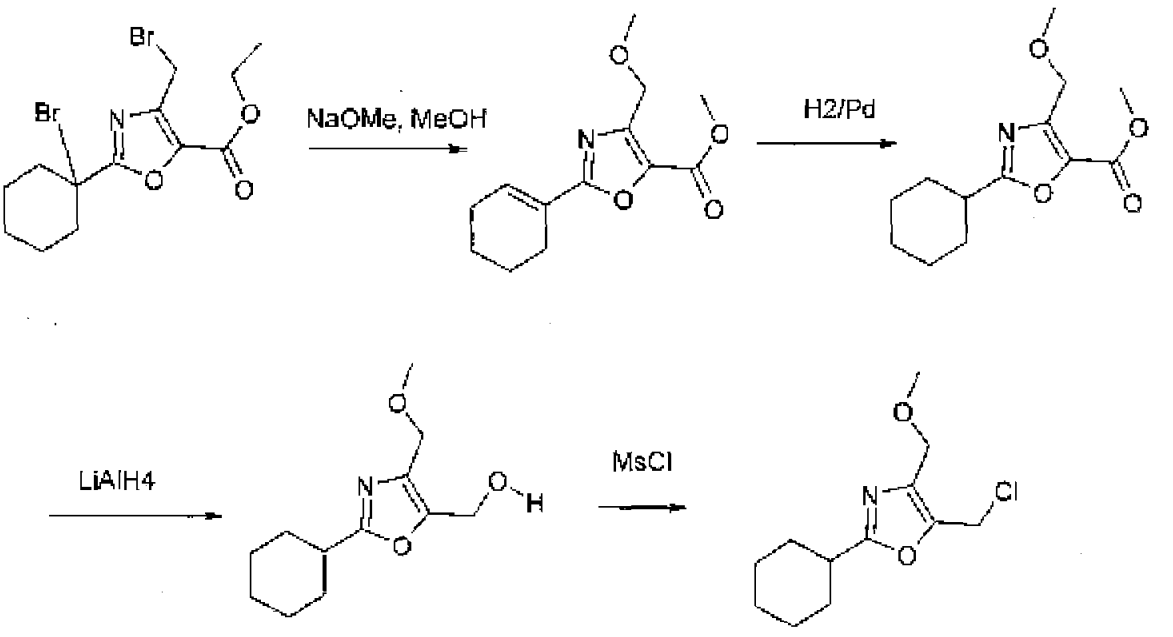
C15H23NO4 (281,35), MS (ESI): 282,2 (M+H+).

5-Clorometil-2-ciclohexil-4-etoximetil-oxazol

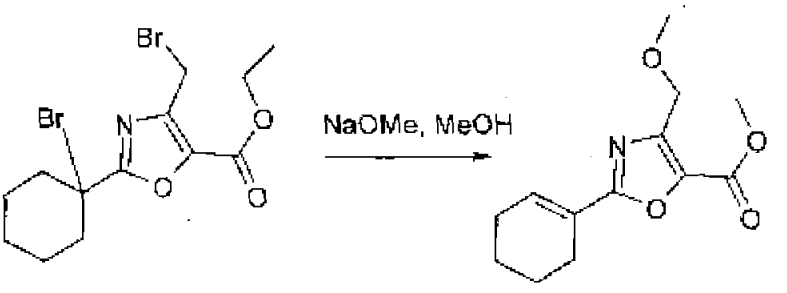


De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol, se obtuvo 5-clorometil-2-ciclohexil-4-etoximetil-oxazol a partir de éster etílico del ácido 2-ciclohexil-4-etoximetil-oxazol-5-carboxílico. C13H20ClNO2 (257,76), MS (ESI): 258,2 (M+H+).

5-Clorometil-2-ciclohexil-4-metoximetil-oxazol



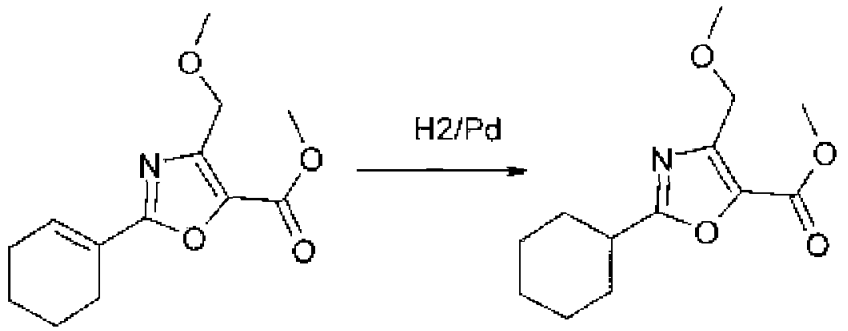
Éster metílico del ácido 2-ciclohex-1-enil-4-metoximetil-oxazol-5-carboxílico



Se disolvieron 14,7 g de éster etílico del ácido 2-(1-bromo-ciclohexil)-4-bromometil-oxazol-5-carboxílico en 150 ml de metanol. Se añadieron 6,03 g de metilato sódico y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante una hora. La mezcla de reacción enfriada se acidificó mediante la adición de ácido acético (pH ~6) . El disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en 250 ml de acetato de etilo y se lavó con 80 ml de agua y salmuera, se secó sobre MgSO4 y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 5,30 g de éster metílico del ácido 2-ciclohex-1-enil-4-metoximetil-oxazol-5-carboxílico en forma de un aceite.

C13H17NO4 (251,28), MS (ESI): 252,2 (M+H+), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 4:1) = 0,14.

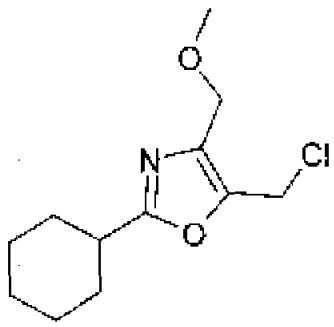
Éster metílico del ácido 2-ciclohexil-4-metoximetil-oxazol-5-carboxílico



Se disolvieron 5,30 g de éster metílico del ácido 2-ciclohex-1-enil-4-metoximetil-oxazol-5-carboxílico en 40 ml de metanol. Se añadieron 500 mg de paladio sobre carbono (al 10%) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de celite y el filtrado se evaporó al vacío para obtener 4,70 g de éster metílico del ácido 2-ciclohexil-4-metoximetil-oxazol-5-carboxílico en forma de un aceite.

C13H19NO4 (253,30), MS (ESI): 254,3 (M+H+).

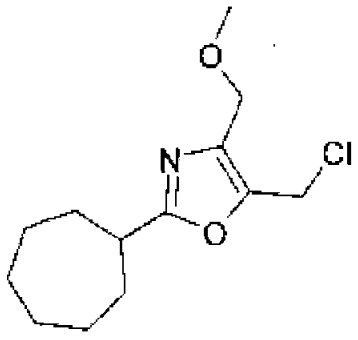
5-Clorometil-2-ciclohexil-4-metoximetil-oxazol



De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol, se obtuvo 5-clorometil-2-ciclohexil-4-metoximetil-oxazol a partir de éster metílico del ácido 2-ciclohexil-4-metoximetil-oxazol-5-carboxílico.

C12H18ClNO2 (243,74), MS (ESI): 245,2 (M+H+), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,69.

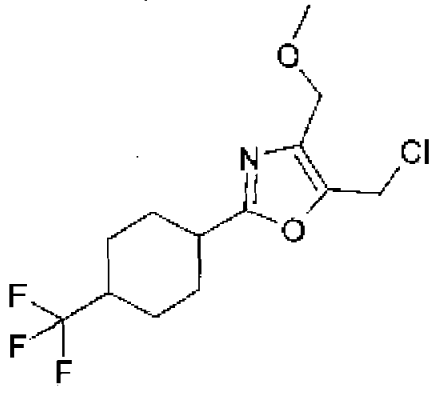
5-Clorometil-2-cicloheptil-4-metoximetil-oxazol



De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-2-ciclohexil-4-metoximetil-oxazol, se obtuvo 5-clorometil-2-cicloheptil-4-metoximetil-oxazol a partir de éster etílico del ácido 2-cicloheptil-4-metil-oxazol-5-carboxílico (obtenido a partir de ácido cicloheptanocarboxílico disponible en el mercado y 2-cloroacetoacetato de etilo de acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol).

C13H20ClNO2 (257,76), MS (ESI): 258,2 (M+H+).

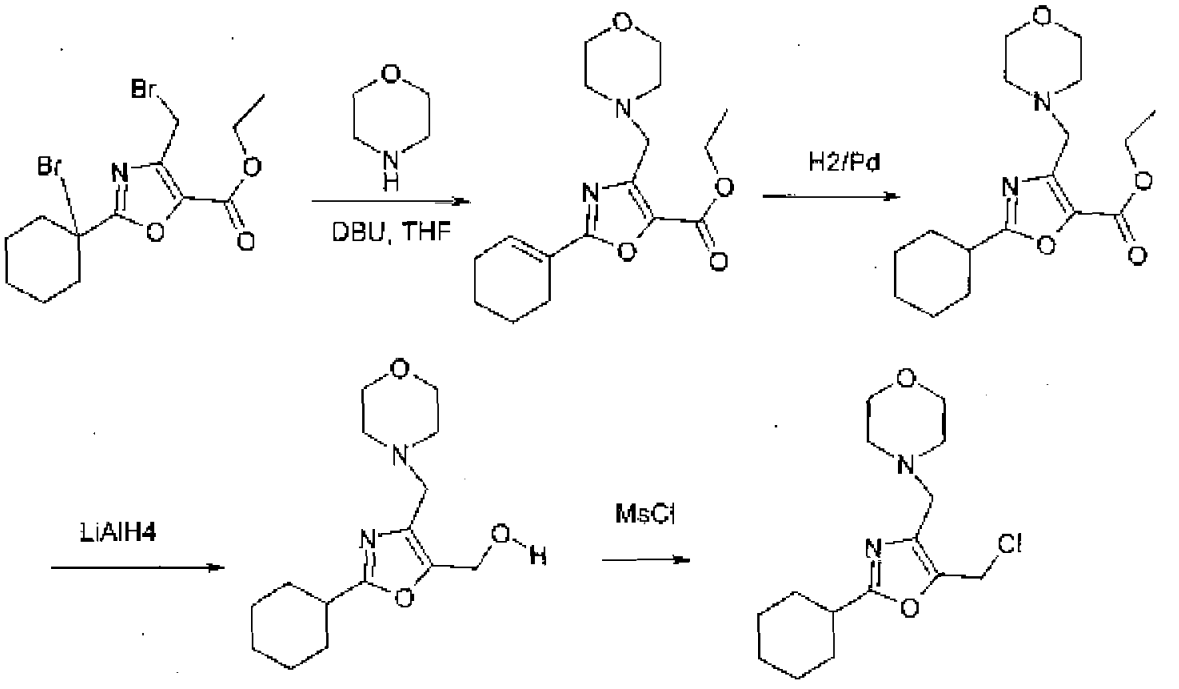
Cis/trans-5-Clorometil-4-metoximetil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol



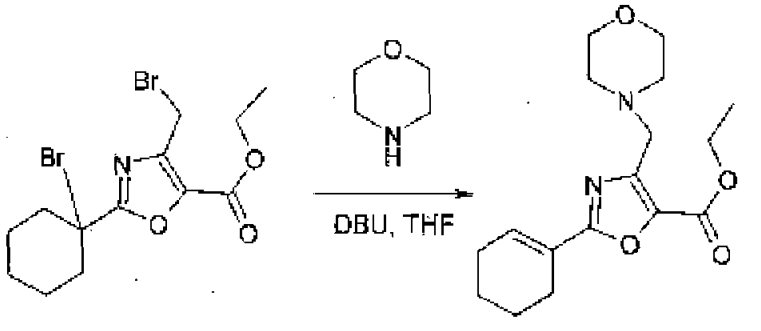
De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-2-ciclohexil-4-metoximetil-oxazol, se obtuvo una mezcla de cis y trans 5-clorometil-4-metoximetil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol a partir de éster etílico del ácido cis/trans-4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-carboxílico (obtenido a partir de ácido 4-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico disponible en el mercado y 2-cloroacetoacetato de etilo de acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol).

C13H17ClF3NO2 (311,73), MS (ESI): 312,1 (M+H+).

4-(5-Clorometil-2-ciclohexil-oxazol-4-ilmetil)-morfolina



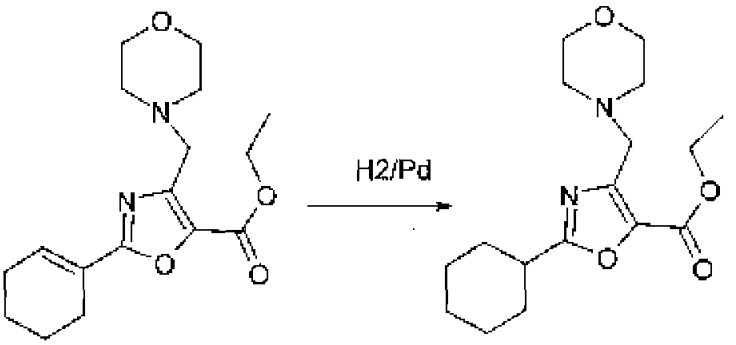
Éster etílico del ácido 2-ciclohex-1-enil-4-morfolin-4-ilmetil-oxazol-5-carboxílico



Se disolvieron 1,25 g de éster etílico del ácido 2-(1-bromo-ciclohexil)-4-bromometil-oxazol-5-carboxílico en 15 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 1,38 ml de morfolina y 0,5 ml de DBU y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante tres horas. El disolvente se retiró al vacío y el material bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa. El liofilizado se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO3 saturado y una solución 2 N de NaOH y la capa orgánica se secó sobre MgSO4. El disolvente se retiró al vacío para obtener 580 mg de éster etílico del ácido 2-ciclohex-1-enil-4-morfolin-4-ilmetil-oxazol-5-carboxílico en forma de un aceite.

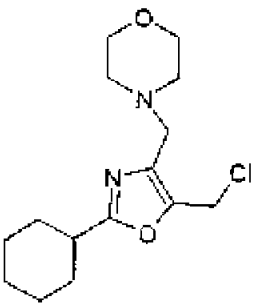
C17H24N2O4 (320,39), MS (ESI): 321,2 (M+H+).

Éster etílico del ácido 2-ciclohexil-4-morfolin-4-ilmetil-oxazol-5-carboxílico



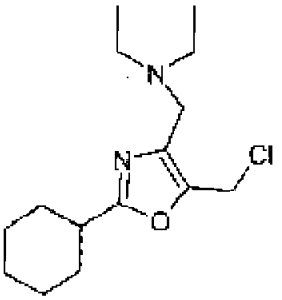
Se disolvieron 580 mg de éster etílico del ácido 2-ciclohex-1-enil-4-morfolin-4-ilmetil-oxazol-5-carboxílico en 15 ml de metanol. Se añadieron 50 mg de paladio sobre carbono (al 10%) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una hora. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de celite y el filtrado se evaporó al vacío para obtener 570 mg de éster etílico del ácido 2-ciclohexil-4-morfolin-4-ilmetil-oxazol-5-carboxílico en forma de un aceite. C17H26N2O4 (322,41). MS (ESI): 323,3 (M+H+).

4-(5-Clorometil-2-ciclohexil-oxazol-4-ilmetil)-morfolina



De acuerdo con el método descrito para 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol, se obtuvo 4-(5-clorometil-2-ciclohexil-oxazol-4-ilmetil)-morfolina a partir de éster etílico del ácido 2-ciclohexil-4-morfolin-4-ilmetil-oxazol-5-carboxílico.
C15H23ClN2O2 (298,82). MS (ESI): 299,2 (M+H+).

(5-Clorometil-2-ciclohexil-oxazol-4-ilmetil)-dietil-amina

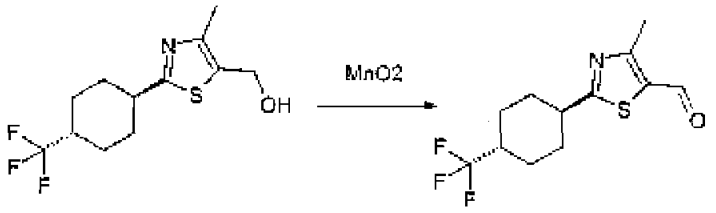


De acuerdo con el método descrito para 4-(5-clorometil-2-ciclohexil-oxazol-4-ilmetil)-morfolina y 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol, se obtuvo (5-clorometil-2-ciclohexil-oxazol-4-ilmetil)-dietil-amina a partir de éster etílico del ácido 2-(1-bromo-ciclohexil)-4-bromometil-oxazol-5-carboxílico y dietilamina.

C15H25ClN2O (284,83), MS (ESI): 285,2 (M+H+).

Síntesis de las unidades estructurales de acuerdo con el procedimiento F:

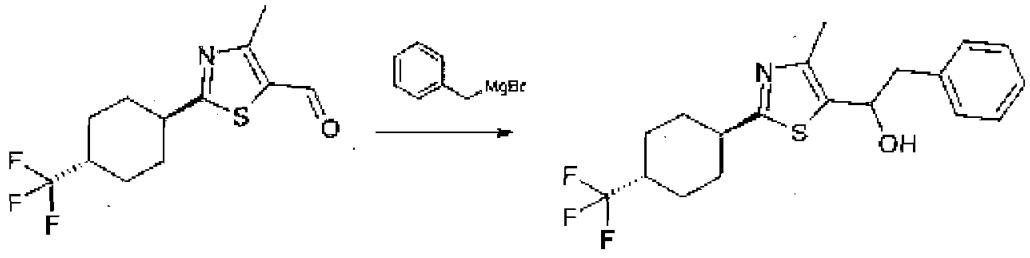
4-Metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-carbaldehído



Se disolvió 1,0 g de [4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-metanol en 30 ml de diclorometano. Se añadieron 4,29 g de dióxido de manganeso (IV) y la mezcla resultante calentó a la temperatura de reflujo durante cuatro horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se evaporó para obtener 600 mg de 4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-carbaldehído en forma de un aceite amarillo.

C12H14F3NOS (277,31), MS (ESI): 278,1 (M+H+).

1-[4-Metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etanol

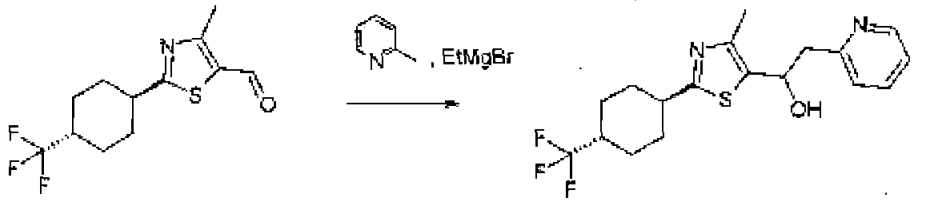


En un matraz lavado abundantemente con argón se pusieron 107 mg de magnesio. Se añadió un pequeño cristal de yodo. Después de diez minutos, se añadieron 20 ml de éter dietílico. Se añadieron 0,1 ml de bromuro de bencilo. Cuando la reacción comenzó, el color pardo del yodo desapareció. Después, se añadieron 680 mg de bromuro de bencilo. La temperatura de la reacción aumentó hasta 35ºC. Cuando la temperatura de la reacción disminuyó a la temperatura ambiente, se agitó durante treinta minutos más. Después, se añadieron 600 mg de 4-metil-2-(trans-1,4-

trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-carbaldehido, disuelto en 10 ml de éter dietílico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante quince minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua. La mezcla se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4. El disolvente se evaporó al vacío para obtener 1,10 g de 1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etanol en forma de un aceite amarillo.

C19H22F3NOS (369,45), MS (ESI): 370,2 (M+H+), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 2,1) = 0,18.

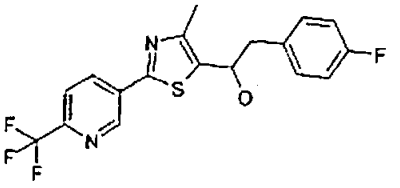
1-[4-Metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etanol



Se añadieron 4,3 ml de una solución 1 M de bromuro de etilmagnesio a una solución de 0,43 ml de 2-picolina en 40 ml de éter dibutílico.La mezcla de reacción se agitó a 140ºC durante cuarenta minutos. Después, se burbujeó una atmósfera de argón a través de la mezcla de reacción durante diez minutos. La mezcla se enfrió a 70ºC . Se añadió 1,0 g de 4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-carbaldehído, disuelto en 50 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo tres veces con porciones de 80 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con el eluyente n-heptano:acetato de etilo = 40:1 => 1:10 para obtener 580 mg de 1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etanol en forma de un aceite amarillo.

C18H21F3N2OS (370,44), MS (ESI): 371,2 (M+H+), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 1,1) = 0,06.

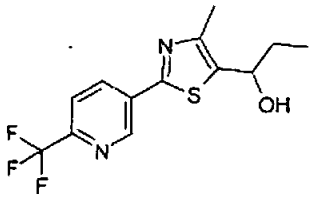
2-(4-Fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etanol



De acuerdo con el método descrito para 1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etanol, se obtuvo 2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etanol a partir de 4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-carbaldehído (obtenido a partir de [4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-metanol de acuerdo con el método descrito para 4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-carbaldehído) y bromuro de 4-fluorobencilmagnesio.

C18H14F4N2OS (382,38), MS (ESI): 383,1 (M+H+).

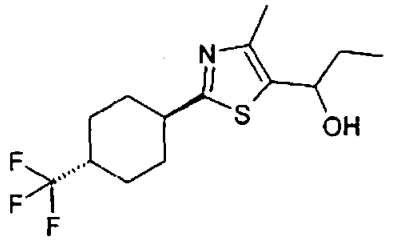
1-[4-Metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



De acuerdo con el método descrito para 1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etanol, se obtuvo 1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-propan-1-ol a partir de 4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-carbaldehído (obtenido a partir de [4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-metanol de acuerdo con el método descrito para 4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-carbaldehído) y bromuro de etilmagnesio.

C13H13F3N2OS (302,32), MS (ESI): 303,1 (M+H+).

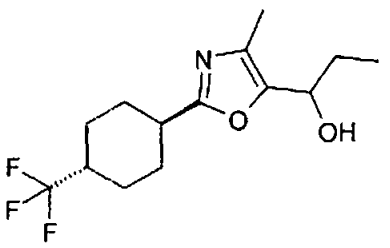
1-[4-Metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



De acuerdo con el método descrito para 1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etanol, se obtuvo 1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-

ciclohexil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol a partir de 4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-carbaldehído y bromuro de etilmagnesio.
C14H20F3NOS (307,38), MS (ESI): 308 ($M+H^+$).

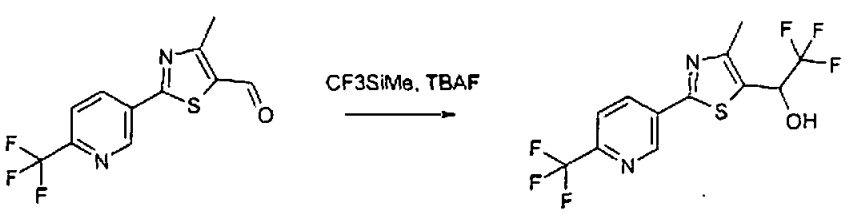
1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propan-1-ol



De acuerdo con el método descrito para 1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etanol, se obtuvo 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propan-1-ol a partir de 4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-carbaldehído (obtenido a partir de [4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-metanol de acuerdo con el método descrito para 4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-carbaldehído) y bromuro de etilmagnesio.
C14H20F3NO2 (291,32), MS (ESI): 292,2 ($M+H^+$).

Síntesis de las unidades estructurales de acuerdo con el procedimiento G:

2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etanol

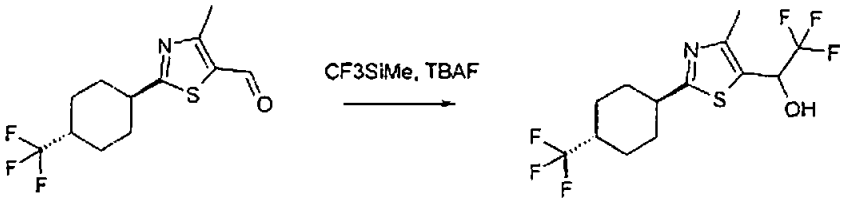


A una solución enfriada con hielo de 2,0 g de 4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-carbaldehído (obtenido a partir de [4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-metanol de acuerdo con el método descrito para 4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-carbaldehído) y 1,09 ml de (trifluorometil)trimetilsilano en 10 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 100 mg de fluoruro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadieron 20 ml de HCl 2 N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos. La mezcla se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas

se secaron sobre MgSO4. El disolvente se evaporó al vacío para obtener 1,5 g de 2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etanol en forma de un sólido.

C12H8F6N2OS (342,26), MS (ESI): 343,1 (M+H+).

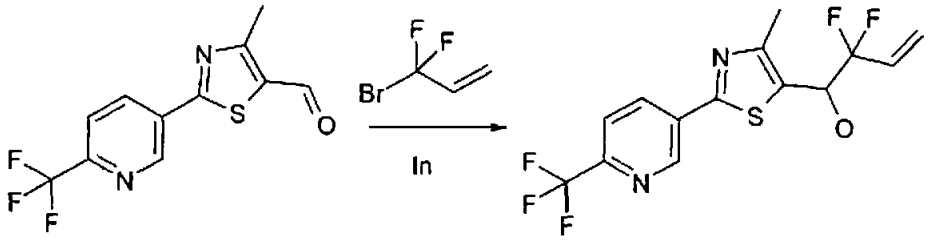
2,2,2-Trifluoro-1-[trans-1,4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etanol



De acuerdo con el método descrito para 2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo 2,2,2-trifluoro-1-[trans-1,4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etanol a partir de 4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-carbaldehído y (trifluorometil)trimetilsilano.

C13H15F6NOS (347,33), MS (ESI): 348,1 (M+H+).

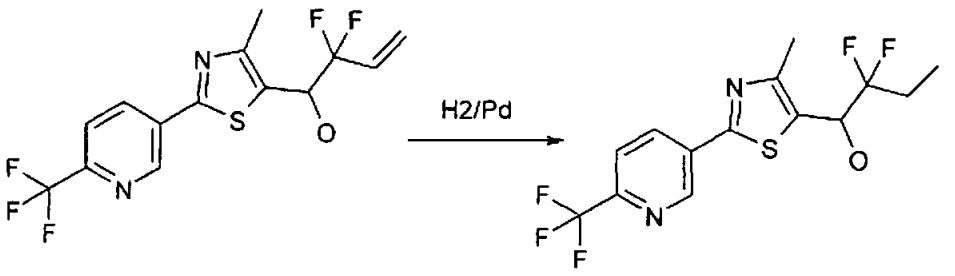
2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-but-3-en-1-ol



A una solución de 5,0 g de 4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-carbaldehído (obtenido a partir de [4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-metanol de acuerdo con el método descrito para 4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-carbaldehído) y 4,33 g de 3-bromo-3,3-difluoropropeno en 25 ml de dimetilformamida. Se añadieron 2,11 g de indio y la suspensión resultante se agitó en un baño ultrasónico durante tres horas. Después, se añadieron 20 ml de HCl 1 N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos. La mezcla se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 4,67 g de 2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-but-3-en-1-ol en forma de un liofilizado incoloro.

C14H11F5N2OS (350,31), MS (ESI): 351,1 (M+H+).

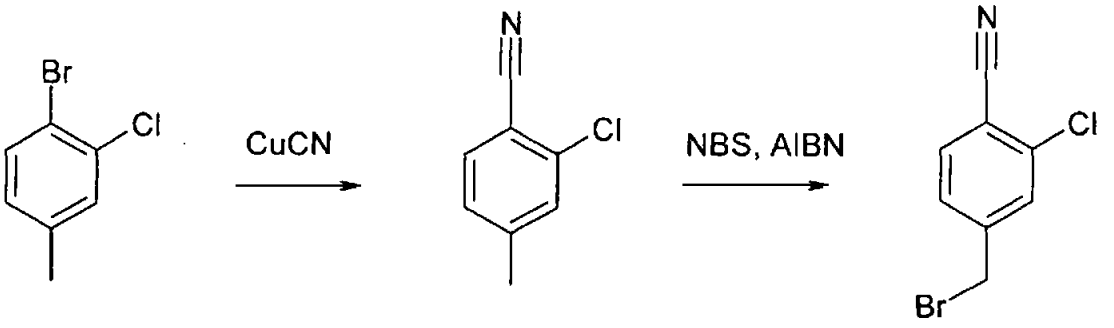
2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butan-1-ol



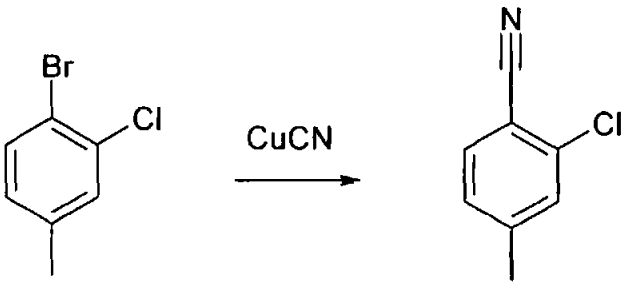
Se disolvieron 500 mg de 2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-but-3-en-1-ol en 50 ml de acetato de etilo. Se añadieron 50 mg de paladio (al 5% sobre carbono) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después de tres horas, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó al vacío para obtener 490 mg de 2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butan-1-ol en forma de un sólido blanco.
C14H13F5N2OS (352,33), MS (ESI): 353,1 (M+H+).

Síntesis de las unidades estructurales de acuerdo con el procedimiento H:

4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo



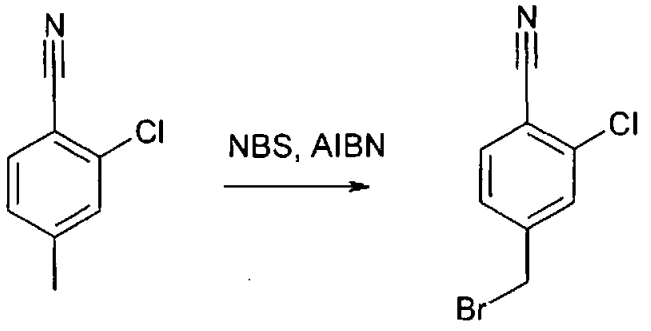
2-Cloro-4-metil-benzonitrilo



Se disolvieron 25,0 g de 4-bromo-3-clorotolueno y 21,8 g de cianuro de cobre (I) en 200 ml de dimetilformamida y la mezcla se agitó a 150°C durante tres horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó mediante la adición de 300 ml de acetato de etilo y se lavó tres veces con porciones de 150 ml de una solución saturada de NH4Cl. Los precipitados se retiraron por filtración y el filtrado se secó sobre MgSO4 y después se redujo al vacío para obtener 17,3 g de 2-cloro-4-metil-benzonitrilo. Este material se usó sin purificación en la siguiente etapa.

C8H6ClN (151,60).

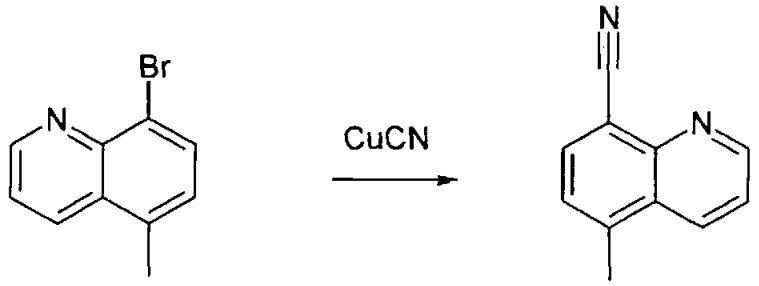
4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo



Se disolvieron 17,3 g de 2-cloro-4-metil-benzonitrilo en 50 ml de tetraclorometano y la mezcla se calentó a reflujo. Se añadió en cinco porciones una mezcla de 24,3 g de N-bromosuccinimida y 7,48 g de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) durante un periodo de una hora. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante tres horas más. Después, la mezcla de reacción enfriada se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se lavó con 100 ml de una solución saturada de NaHCO3, se secó sobre MgSO4 y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se disolvió en 200 ml de tetrahidrofurano y se enfrió en un baño de hielo a 0°C. Se añadieron 88,0 ml de fosfito de dietilo, seguido de la adición de 117,0 ml de N,N-diisopropiletilamina. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se vertió en 400 ml de una solución al 50% de NaHCO3 y se extrajo con 400 ml de éter dietílico. La capa orgánica se separó y se lavó con 200 ml de una solución al 50% de NaHCO3 y 200 ml de agua y después se secó sobre MgSO4. El disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con el eluyente n-heptano acetato de etilo = 19:1 para obtener 13,0 g de 4-bromometil-2-cloro-benzonitrilo en forma de un sólido.

C8H5BrClN (230,49), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 4:1) = 0,31.

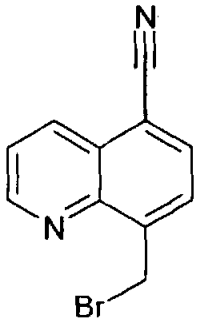
8-Metil-quinolina-5-carbonitrilo



Se disolvieron 4,0 g de 8-bromo-5-metil-quinolina y 1,69 g de cianuro de cobre (I) en 16 ml de dimetilformamida y la mezcla se agitó a 200°C durante treinta minutos por irradiación con microondas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en 50 ml de HCl 2 N y se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 50 ml HCl 2 N y 30 ml de salmuera y después se secó sobre MgSO4. El disolvente se separó a vacío. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con el eluyente n-heptano acetato de etilo = 2:1 para obtener 3,0 g de 8-metil-quinolina-5-carbonitrilo.

C11H8N2 (168,20), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 4:1) = 0,20.

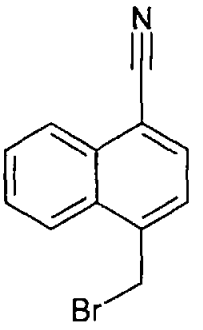
8-Bromometil-quinolina-5-carbonitrilo



De acuerdo con el método descrito para 4-bromometil-2-cloro-benzonitrilo, se obtuvo 8-bromometil-quinolina-5-carbonitrilo a partir de 8-metil-quinolina-5-carbonitrilo.

C11H7BrN2 (247,10), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 4:1) = 0,24.

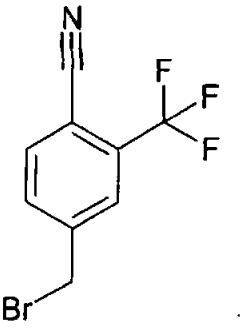
4-Bromometil-naftaleno-1-carbonitrilo



De acuerdo con el método descrito para 4-bromometil-2-cloro-benzonitrilo, se obtuvo 4-bromometil-naftaleno-1-carbonitrilo a partir de 1-ciano-4-metilnaftaleno disponible en el mercado.

C12H8BrN (246,11), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 4:1) = 0,38.

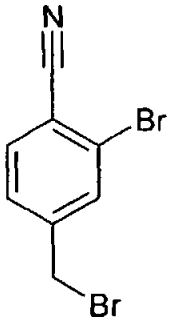
4-Bromometil-2-trifluorometil-benzonitrilo



De acuerdo con el método descrito para 4-bromometil-2-cloro-benzonitrilo, se obtuvo 4-bromometil-2-trifluorometil-benzonitrilo a partir de 4-metil-2-(trifluorometil)-benzonitrilo disponible en el mercado.

C9H5BrF3N (264,05), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 4:1) = 0,25.

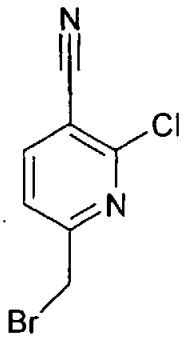
2-Bromo-4-bromometil-benzonitrilo



De acuerdo con el método descrito para 4-bromometil-2-cloro-benzonitrilo, se obtuvo 2-bromo-4-bromometil-benzonitrilo a partir de 2-bromo-4-metil-benzonitrilo disponible en el mercado.

C8H5Br2N (274,94), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 4:1) = 0,30.

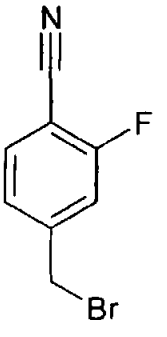
6-Bromometil-2-cloro-nicotinonitrilo



De acuerdo con el método descrito para 4-bromometil-2-cloro-benzonitrilo, se obtuvo 6-bromometil-2-cloro-nicotinonitrilo a partir de 2-cloro-6-metil-nicotinonitrilo disponible en el mercado.

C7H4BrClN2 (231,48), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,48.

4-Bromometil-2-fluoro-benzonitrilo

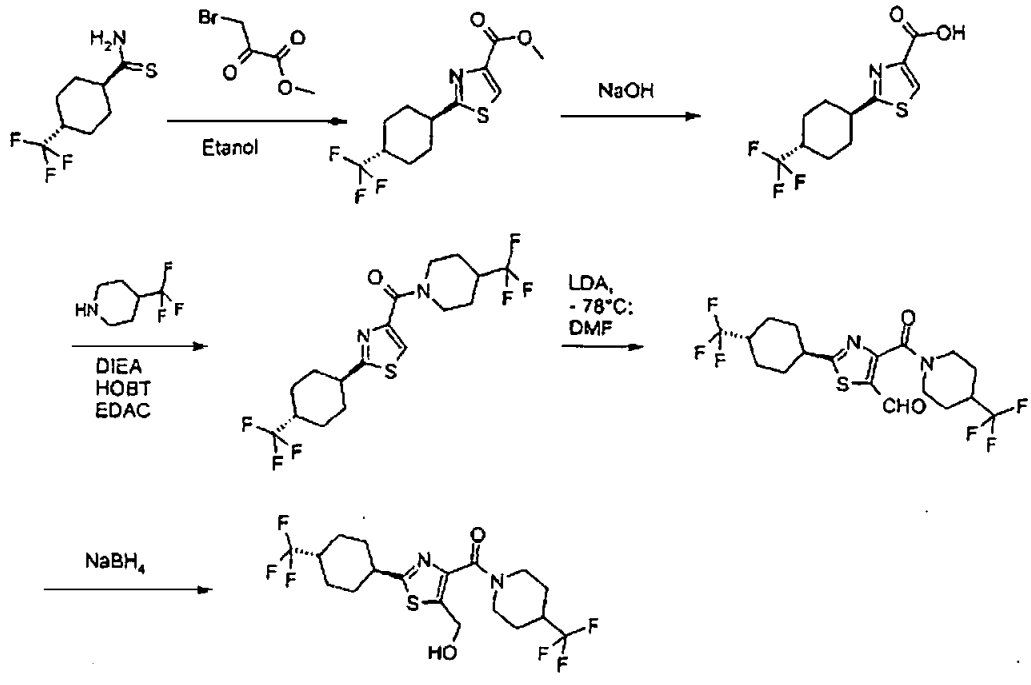


De acuerdo con el método descrito para 4-bromometil-2-cloro-benzonitrilo, se obtuvo 4-bromometil-2-fluoro-benzonitrilo a partir de 2-fluoro-4-metil-benzonitrilo disponible en el mercado.

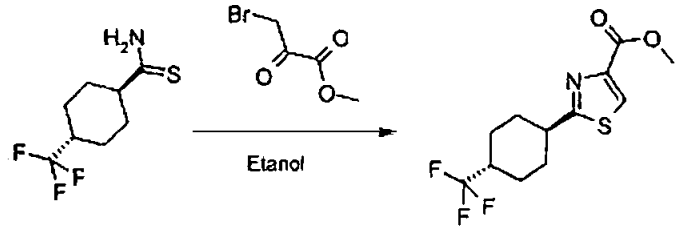
C8H5BrFN (214,04), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 4:1) = 0,25.

Síntesis de las unidades estructurales según el proceso K:

[5-Hidroximetil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-il]-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona



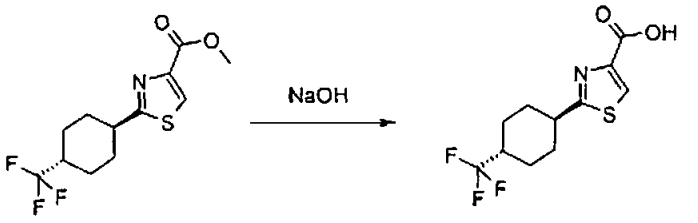
Éster metílico del ácido 2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-carboxílico



A una solución de 5,2 g de amida del ácido trans-1,4-trifluorometil-ciclohexanocarbotioico en 80 ml de etanol se le añadieron gota a gota 3,4 ml de bromopiruvato de metilo. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y después se añadieron 100 ml de acetato de etilo. La suspensión resultante se agitó durante 45 minutos a 0°C y el sólido se filtró y se lavó con heptano y éter diisopropílico para dar 5,7 g de éster metílico del ácido 2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-carboxílico en forma de un sólido blanco.

C12H14F3NO2S (293,31), MS (ESI): 294 ($M+H^+$).

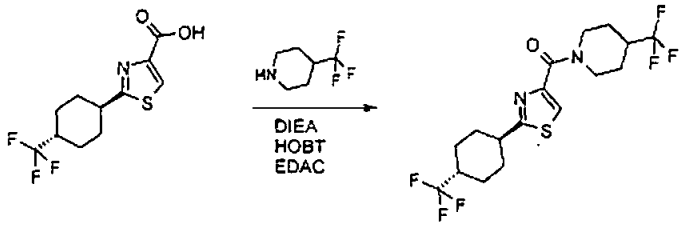
Ácido 2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-carboxílico



A una solución de 6,2 g de éster metílico del ácido 2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-carboxílico en 70 ml de etanol a 0°C se le añadieron 32 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, dejando que la temperatura aumentara hasta la temperatura ambiente. Se añadieron 5 ml adicionales de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 150 ml de agua y la mezcla de reacción se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con una solución saturada acuosa de KHSO4 y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4,6 g de ácido 2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-carboxílico en forma de un sólido beige.

C11H12F3NO2S (279,28), MS(EI): 279 (M^+).

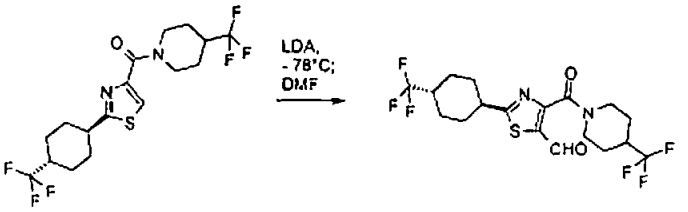
[2-(trans-1,4-Trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-il]-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona



A una solución de 17,8 g de ácido 2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-carboxílico en 700 ml de diclorometano se le añadieron 12,1 g de hidrocloruro de 4-trifluorometilpiperidina, 33 ml de N,N-diisopropiletilamina, 16 g de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1,3 g de 1-hidroxibenzotriazol. La mezcla resultante se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. El volumen de la reacción se redujo a la mitad a presión reducida y la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 50/acetato de etilo 50) para dar 22 g de ácido 2-(trans-1,4-

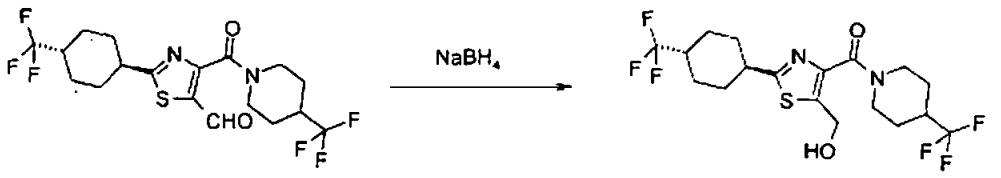
trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-carboxílico en forma de un sólido blanco.
C17H20F6N2OS (414,42), MS (ESI): 415 ($M+H^+$).

2-(trans-1,4-Trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-5-carbaldehído



A una solución de 22 g de ácido 2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-carboxílico en 300 ml de tetrahidrofurano a –78°C se le añadieron gota a gota 47,8 ml de una solución 2 M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano/heptano. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a –78°C y se añadieron 11,7 ml de dimetilformamida anhidra. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a –78°C. Se añadieron 5 ml de acetato de etilo y 2 ml de agua y se dejó que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 50/acetato de etilo 50) para dar 16,8 g de 2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-5-carbaldehído en forma de un sólido blanco.
C18H20F6N2O2S (442,43), MS (ESI): 443 ($M+H^+$).

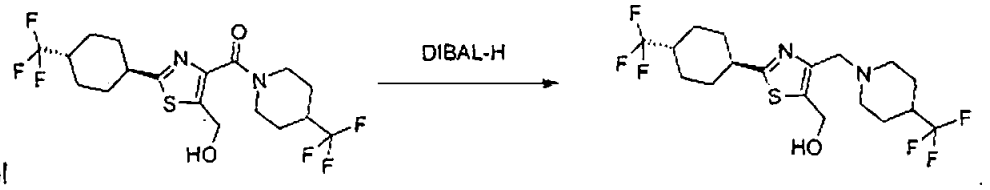
[5-Hidroximetil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-il]-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona



A una solución de 5 g de 2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-5-carbaldehído en 90 ml de metanol a 0°C se le añadieron 427 mg de borohidruro sódico. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a 0°C y se añadieron acetato de etilo/agua. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se

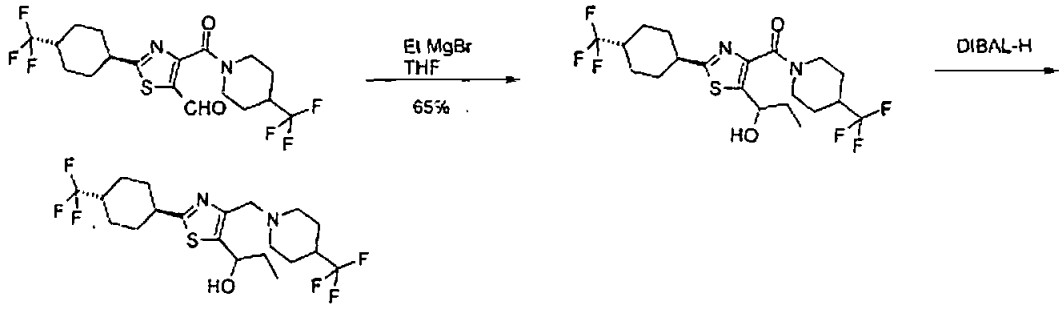
secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 5 g de [5-hidroximetil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-il]-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona en forma de una goma incolora.
C18H22F6N2O2S (444,41), MS (ESI): 445,0 ($M+H^+$).

[2-(trans-1,4-Trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-metanol

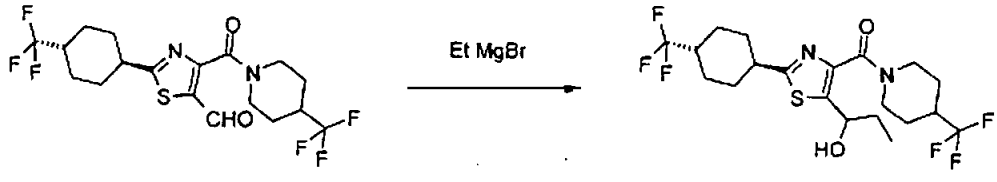


A una solución de 5 g de [5-hidroximetil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-il]-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona en 50 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente se le añadieron 10 ml de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 11,5 ml adicionales de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Como aún quedaba material de partida, se añadieron 23 ml adicionales de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Como aún quedaba material de partida, se añadieron 10 ml más de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se retiró parcialmente a presión reducida y la mezcla se vertió en una solución acuosa fría de NaHSO4 y diclorometano. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró en éter diisopropílico/heptano y se filtró para dar 1,75 g de [2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-metanol en forma de un sólido blanco.
C18H24F6N2OS (430,46), MS (ESI): 431,1 ($M+H^+$).

1-[2-(trans-1,4-Trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol

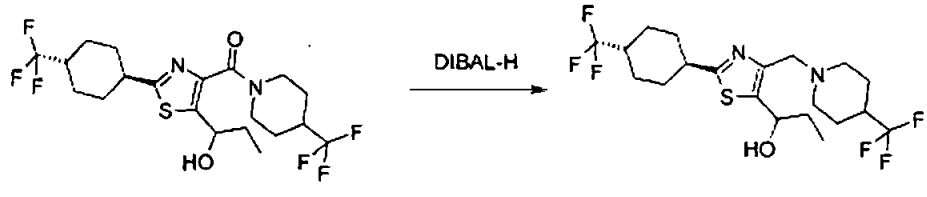


[5-(1-Hidroxi-propil)-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-il]-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona



A una solución de 0,67 g de 2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-5-carbaldehído en 6 ml de tetrahidrofurano a 0°C se le añadieron 1,5 ml de una solución 1 M de bromuro de etilmagnesio. La mezcla resultante se agitó durante 35 minutos a 0°C. Se añadieron 0,5 ml adicionales de una solución 1 M de bromuro de etilmagnesio. Después de 10 minutos a 0°C, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo/cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 99/acetato de etilo 1 a heptano 50/acetato de etilo 50) para dar 0,5 g de [5-(1-hidroxi-propil)-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-il]-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona en forma de una goma incolora.
C20H26F6N2O2S (472,50), MS (ESI): 473,2 ($M+H^+$).

1-[2-(trans-1,4-Trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol

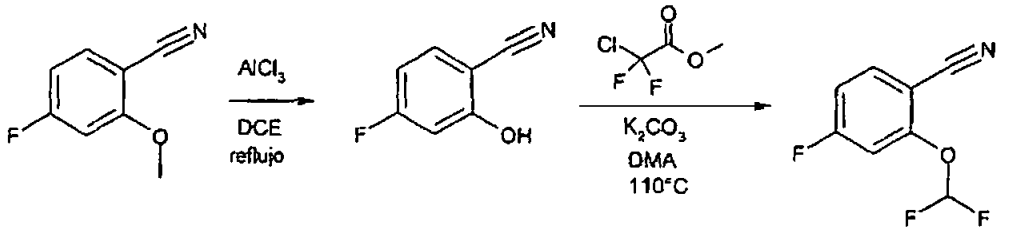


A una solución de 5,9 g de [5-(1-hidroxi-propil)-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-il]-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona en 60 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente se le añadieron 15 ml de una solución 1 M de hidruro de

diisobutilaluminio en tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 5 ml más de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Como aún quedaba material de partida, se añadieron 5 ml más de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una solución acuosa de NaHSO4 y diclorometano y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 90/acetato de etilo 10 a heptano 50/acetato de etilo 50) para dar 3,5 g de 1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol.
C20H28F6N2OS (458,51), MS (ESI): 459,1 ($M+H^+$).

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

2-Difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo



Se preparó 4-fluoro-2-metoxi-benzonitrilo de acuerdo con una publicación anterior:[1] A una solución de 1 g de 4-fluoro-2-metoxi-benzonitrilo en 15 ml de dicloroetano se le añadieron 1,1 g de tricloruro de aluminio. La mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 1 día y después se vertió lentamente en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron dos veces con una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico. Las capas básicas combinadas se lavaron dos veces con acetato de etilo, se acidificaron con una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 0,78 g de 4-fluoro-2-hidroxi-benzonitrilo en forma de un sólido blanco.

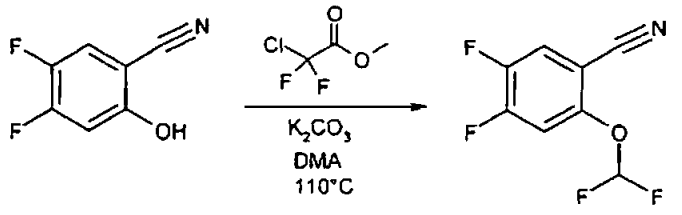
[1] JP9143139

C7H4FNO (137,11), MS (ESI): 138,17 ($M+H^+$).

A una solución de 4,6 g de 4-fluoro-2-hidroxi-benzonitrilo en 15 ml de dimetilacetamida anhidra se le añadieron 6,8 g de clorodifluoroacetato de metilo y 6,5 g de carbonato potásico. La mezcla resultante se desgasificó burbujeando argón a través de ella, se calentó a 110°C durante 2 h y después se añadieron 6,5 g más de clorodifluoroacetato de metilo y 6,5 g de carbonato potásico. La mezcla resultante se calentó a 110°C durante otra hora y después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó dos veces con una solución acuosa molar de hidróxido sódico, con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 80/acetato de etilo 20) para dar 4,78 g de 2-difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo en forma de un líquido amarillento.

C8H4F3NO (187,12), MS (ESI): 188,0 ($M+H^+$).

2-Difluorometoxi-4,5-difluoro-benzonitrilo



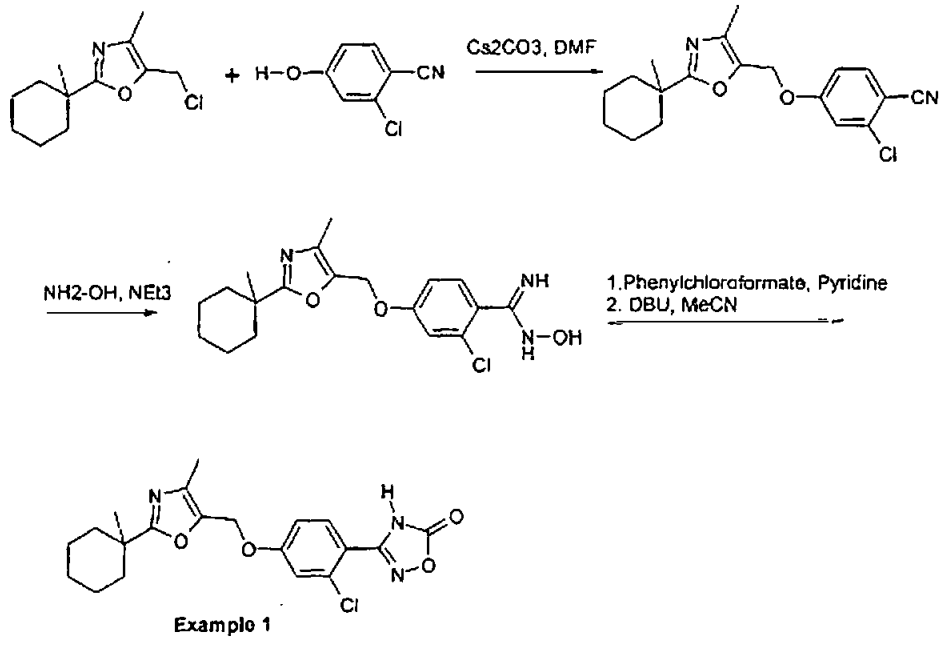
A una solución de 1 g de 4,5-difluoro-2-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado en 5 ml de dimetilacetamida anhidra se le añadieron 1,3 g de clorodifluoroacetato de metilo y 1,28 g de carbonato potásico. La mezcla resultante se desgasificó burbujeando argón a través de ella, se calentó a 110°C durante 1,5 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó dos veces con una solución acuosa molar de hidróxido sódico, con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 80/acetato de etilo 20) para dar 0,42 g de 2-difluorometoxi-4,5-difluoro-benzonitrilo en forma de un líquido amarillento.

C8H3F4NO (205,11), MS(EI): 205 (M^+).

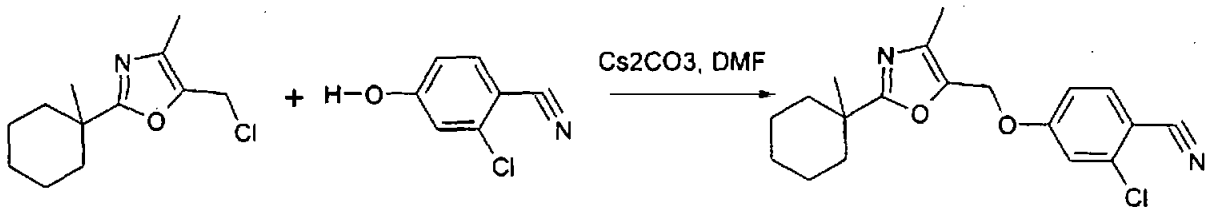
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el proceso A:

Ejemplo 1

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



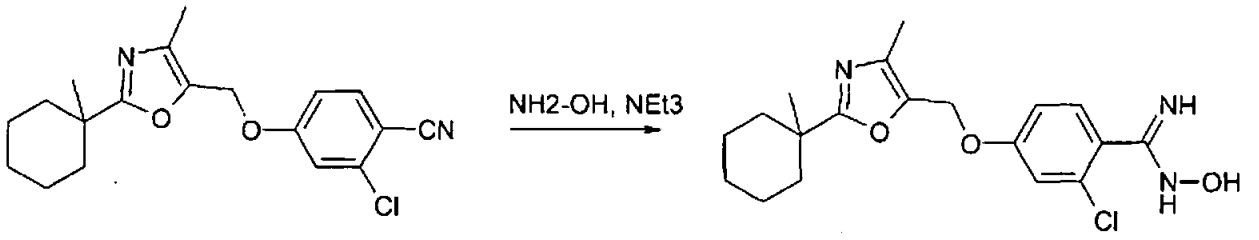
Ejemplo 1



2-Cloro-4-[4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo

A una solución de 1,70 g de 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo en 25 ml de dimetilformamida se le añadieron 1,68 g de 5-clorometil-4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol y 4,80 g de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después, se añadieron 100 ml de acetato de etilo y la mezcla se lavó con 40 ml de agua y salmuera y después se secó sobre MgSO4. El disolvente se separó a vacío. El material bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 1,24 g de 2-cloro-4-[4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo en forma de un liofilizado amorfo.

C19H21ClN2O2 (344,84), MS (ESI): 345,2 ($M+H^+$).

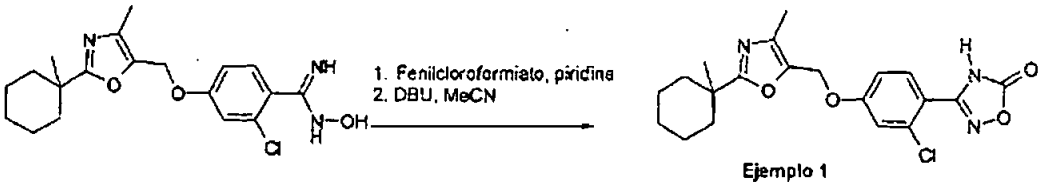


2-Cloro-N-hidroxi-4-[4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-benzamidina

Se disolvieron 1,24 g de 2-cloro-4-[4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo en una mezcla de 20 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de metanol. Se añadieron 5,0 g de hidrocloruro de hidroxilamina seguido de la adición de 10,0 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a 65ºC durante una noche. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo resultante se vertió en agua y se extrajo cinco veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO4 y el disolvente se evaporó al vacío para obtener 1,39 g de 2-cloro-N-hidroxi-4-[4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-benzamidina en forma de un aceite.

C19H24ClN3O3 (377,87), MS (ESI): 378,2 ($M+H^+$).

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



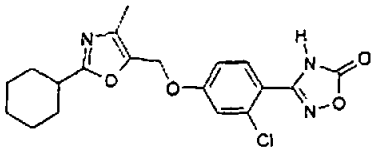
Ejemplo 1

Se disolvieron 1,39 g de 2-cloro-N-hidroxi-4-[4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-benzamidina en 10 ml de diclorometano. Se añadieron 0,36 ml de piridina y 0,56 ml de cloroformiato de fenilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante diez minutos. La mezcla se diluyó mediante la adición de 30 ml de acetonitrilo y se añadieron 2,75 ml de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se evaporó al vacío y el material bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 950 mg de 3-{2-cloro-4-[4-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona en forma de un liofilizado amorfo.

C20H22ClN3O4 (403,87), MS (ESI): 404,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 2

3-[2-Cloro-4-(2-ciclohexil-4-metil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



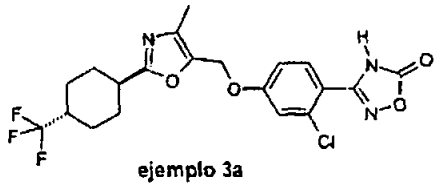
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-[2-cloro-4-(2-ciclohexil-4-metil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 5-clorometil-2-ciclohexil-4-metil-oxazol y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado.

C19H20ClN3O4 (389,84), MS (ESI): 390,2 ($M+H^+$).

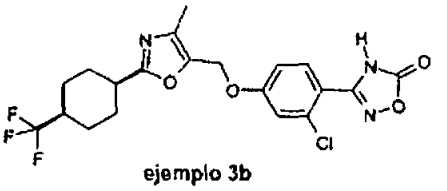
Ejemplo 3

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona 3a y

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(cis-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona 3b



ejemplo 3a

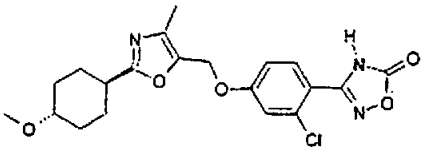


ejemplo 3b

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo una mezcla de cis y trans 3-[2-cloro-4-(2-ciclohexil-4-metil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 5-clorometil-4-metil-2-(cis/trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol. Los diastereoisómeros se separaron por cromatografía sobre una fase quiral Chiralpak AD-H/45, n-heptano:etanol:metanol = 10:1:1 + ácido trifluoroacético al 0,1% para obtener 3-{2-cloro-4-[trans-1,4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona 3a [C20H19ClF3N3O4 (457,84), MS (ESI): 458,1 ($M+H^+$), Tr = 48,4 min] y 3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(cis-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona 3b [C20H19ClF3N3O4 (457,84), MS (ESI): 458,1 ($M+H^+$), Tr = 8,6 min].

Ejemplo 4

3-{2-Cloro-4-[2-(trans-1,4-metoxi-ciclohexil)-4-metil-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

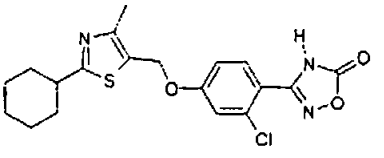


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-{2-cloro-4-[2-(trans-1,4-metoxi-ciclohexil)-4-metil-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 5-clorometil-2-(trans-1,4-metoxi-ciclohexil)-4-metil-oxazol y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado.

C20H22ClN3O5 (419,87), MS (ESI): 420,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 5

3-[2-Cloro-4-(2-ciclohexil-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

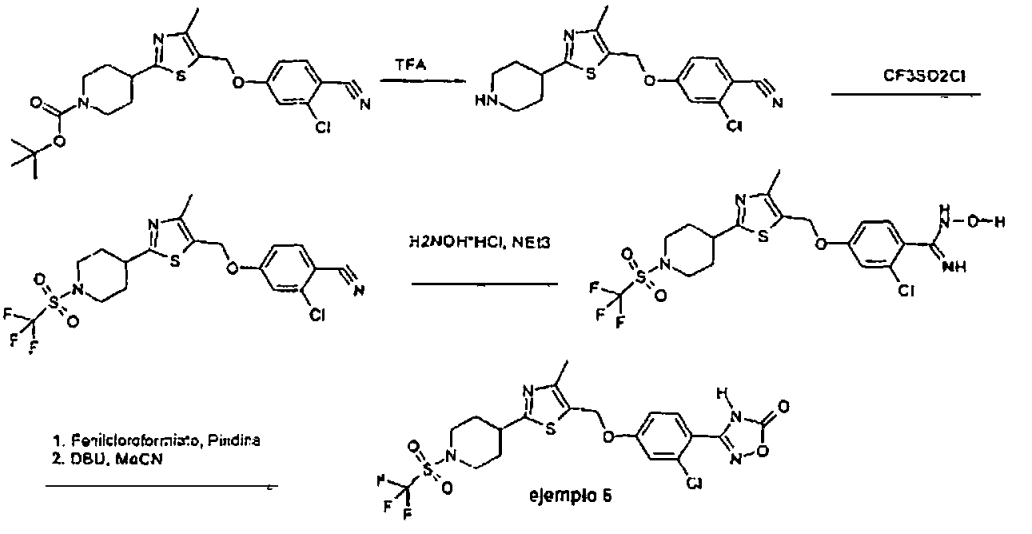


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-[2-cloro-4-(2-ciclohexil-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 5-clorometil-2-ciclohexil-4-metil-tiazol y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado.

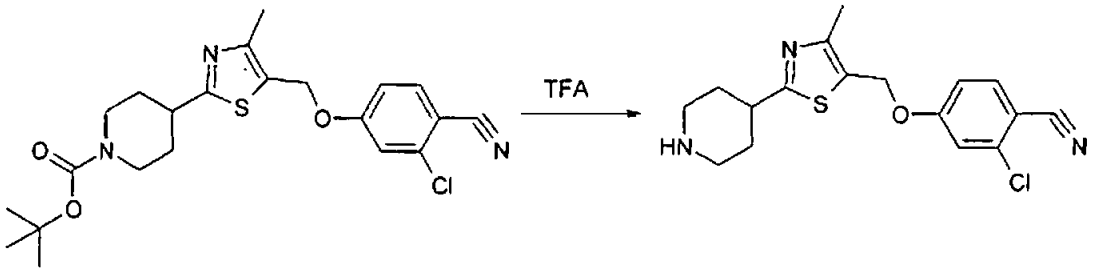
C19H20ClN3O3S (405,91), MS (ESI): 406,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 6

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(1-trifluorometanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



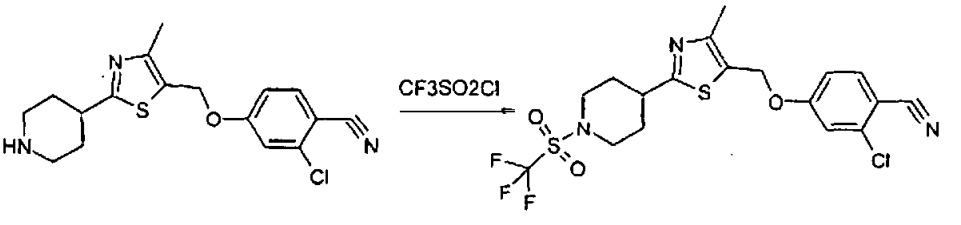
2-Cloro-4-(4-metil-2-piperidin-4-il-tiazol-5-ilmetoxi)-benzonitrilo



Se disolvieron 4,5 g de éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3-cloro-4-ciano-fenoximetil)-4-metil-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (obtenido a partir de éster terc-butílico del ácido 4-(5-clorometil-4-metil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1) en 100 ml de diclorometano. Se añadieron 20 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 200 ml de acetato de etilo, se lavó tres veces con una solución saturada de NaHCO3 y después se secó sobre MgSO4. El disolvente se retiró al vacío para obtener 3,5 g de 2-cloro-4-(4-metil-2-piperidin-4-il-tiazol-5-ilmetoxi)-benzonitrilo en forma de un sólido incoloro.

C17H18ClN3OS (347,87), MS (ESI): 348,0 ($M+H^+$).

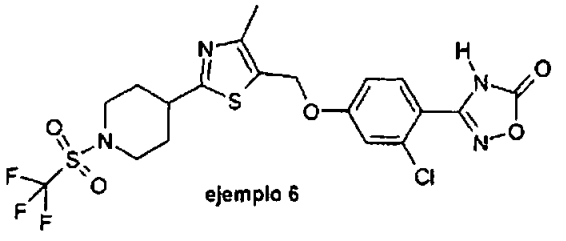
2-Cloro-4-[4-metil-2-(1-trifluorometanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo



Se disolvieron 500 mg de 2-cloro-4-(4-metil-2-piperidin-4-il-tiazol-5-ilmetoxi)-benzonitrilo en 20 ml de diclorometano. Se añadieron 0,25 ml de N,N-diisopropiletilamina y 50 mg de dimetilaminopiridina. Después, a la mezcla de reacción enfriada con hielo se le añadieron 0,26 ml de cloruro de trifluorometanosulfonilo. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con 10 ml de una solución saturada de NaHCO3 y después se secó sobre MgSO4. El disolvente se retiró al vacío. El material bruto resultante se purificó por HPLC de

fase inversa para obtener 350 mg de 2-cloro-4-[4-metil-2-(1-trifluorometanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo en forma de un sólido amorfo.
C18H17ClF3N3O3S2 (479,93), MS (ESI): 479,9 ($M+H^+$).

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(1-trifluorometanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

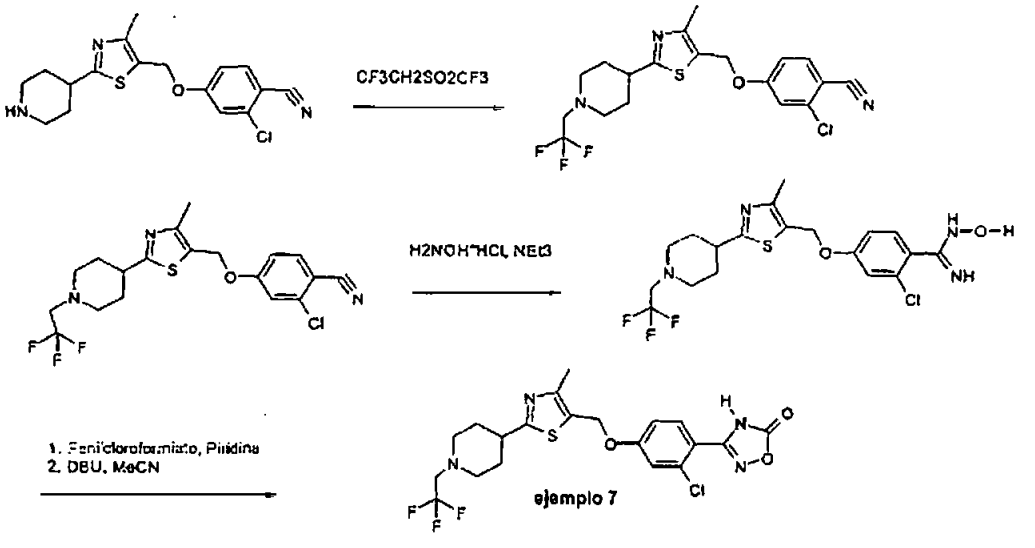


ejemplo 6

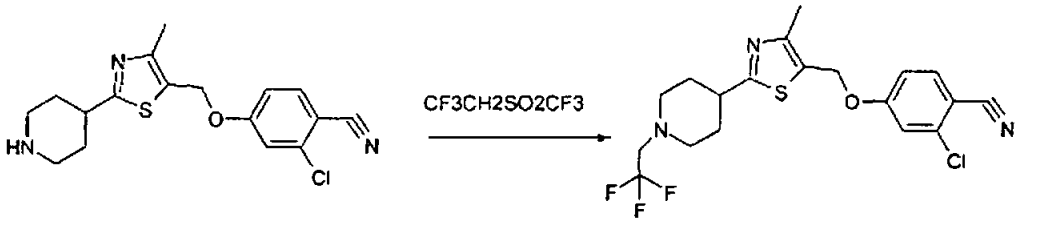
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-{2-cloro-4-[4-metil-2-(1-trifluorometanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-cloro-4-[4-metil-2-(1-trifluorometanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo.
C19H18ClF3N4O5S2 (538,96), MS (ESI): 539,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 7

3-(2-Cloro-4-{4-metil-2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-5-ilmetoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



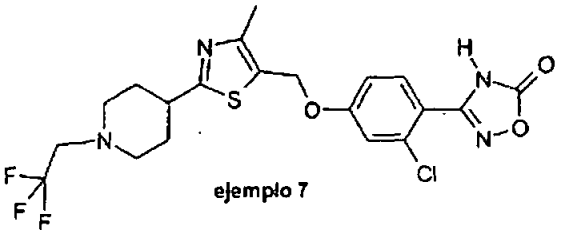
2-Cloro-4-{4-metil-2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-5-ilmetoxi}-benzonitrilo



Se disolvieron 710 mg de 2-cloro-4-(4-metil-2-piperidin-4-il-tiazol-5-ilmetoxi)-benzonitrilo en 20 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 0,55 ml de N,N-diisopropiletilamina, se añadieron 710 mg de 2,2,2-trifluoroetil-trifluorometanosulfonato y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó mediante la adición de 100 ml de acetato de etilo, se lavó con 20 ml de agua y salmuera y después se secó sobre MgSO4. El disolvente se retiró al vacio para obtener 1,0 g de 2-cloro-4-{4-metil-2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-5-ilmetoxi}-benzonitrilo bruto.

C19H19ClF3N3OS (429,89), MS (ESI): 430,0 ($M+H^+$).

3-(2-Cloro-4-{4-metil-2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-5-ilmetoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

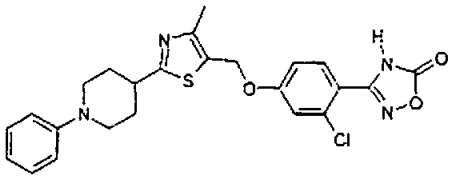


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{4-metil-2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-5-ilmetoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-cloro-4-{4-metil-2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-5-ilmetoxi}-benzonitrilo.

C20H20ClF3N4O3S (488,92), MS (ESI): 489,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 8

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(1-fenil-piperidin-4-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

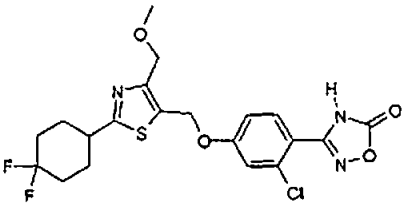


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(1-fenil-piperidin-4-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 4-(5-clorometil-4-metil-tiazol-2-il)-1-fenil-piperidina y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado.

$C_{24}H_{23}ClN_4O_3S$ (482,99), MS (ESI): 483,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 9

3-{2-Cloro-4-[2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-metoximetil-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

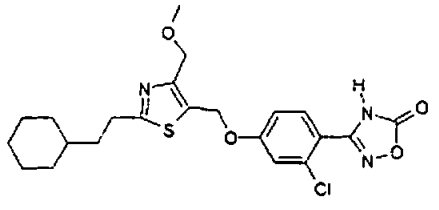


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-{2-cloro-4-[2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-metoximetil-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 5-clorometil-2-(4,4-difluoro-ciclohexil)-4-metoximetil-tiazol y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado.

$C_{20}H_{20}ClF_2N_3O_4S$ (471,91), MS (ESI): 472,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 10

3-{2-Cloro-4-[2-(2-ciclohexil-etil)-4-metoximetil-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

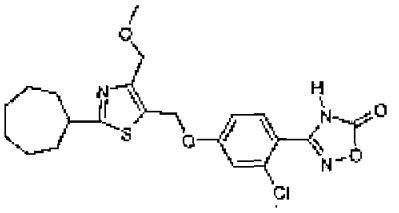


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-{2-Cloro-4-[2-(2-ciclohexil-etil)-4-metoximetil-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 5-clorometil-2-(2-ciclohexil-etil)-4-metoximetil-tiazol y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado.

C22H26ClN3O4S (463,99). MS (ESI): 464,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 11

3-[2-Cloro-4-(2-cicloheptil-4-metoximetil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

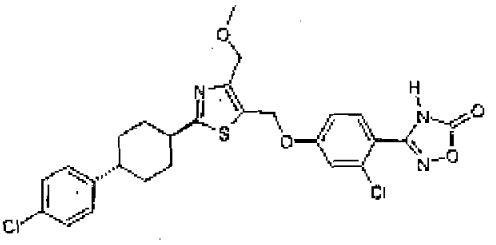


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-[2-cloro-4-(2-cicloheptil-4-metoximetil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 5-clorometil-2-cicloheptil-4-metoximetil-tiazol y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado.

C21H24ClN3O4S (449,96), MS (ESI): 450,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 12

Trans-3-(2-Cloro-4-{2-[4-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-4-metoximetil-tiazol-5-ilmetoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

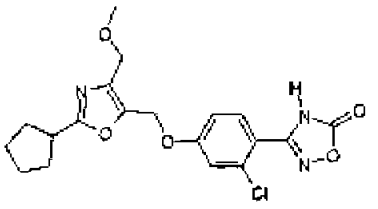


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo trans-3-(2-cloro-4-{2-[4-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-4-metoximetil-tiazol-5-ilmetoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de trans-5-clorometil-2-[4-(4-cloro-fenil)-ciclohexil]-4-metoximetil-tiazol y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado.

C26H25Cl2N3O4S (546,48), MS (ESI): 546,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 13

3-[2-Cloro-4-(2-ciclopentil-4-metoximetil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

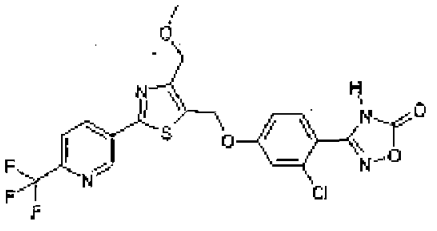


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-[2-cloro-4-(2-ciclopentil-4-metoximetil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 5-clorometil-2-ciclopentil-4-metoximetil-oxazol y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado.

$C_{19}H_{20}ClN_3O_5$ (405,84), MS (ESI): 406,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 14

3-{2-Cloro-4-[4-metoximetil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

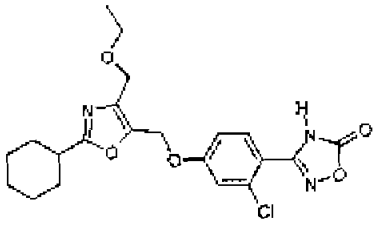


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-{2-cloro-4-[4-metoximetil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 5-(5-clorometil-4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-trifluorometil-piridina y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado.

$C_{20}H_{14}ClF_3N_4O_4S$ (498,87), MS (ESI): 499,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 15

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



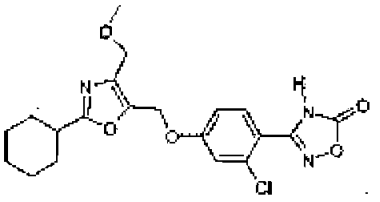
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-[2-cloro-4-(2-ciclohexil-4-etoximetil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 5-clorometil-2-ciclohexil-4-etoximetil-oxazol y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo

disponible en el mercado.

C21H24ClN3O5 (433,90), MS (ESI): 434,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 16

3-[2-Cloro-4-(2-ciclohexil-4-metoximetil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

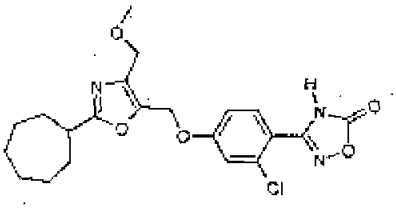


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-[2-cloro-4-(2-ciclohexil-4-metoximetil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 5-clorometil-2-ciclohexil-4-metoximetil-oxazol y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado.

C20H22ClN3O5 (419,87), MS (ESI): 420,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 17

3-[2-Cloro-4-(2-cicloheptil-4-metoximetil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



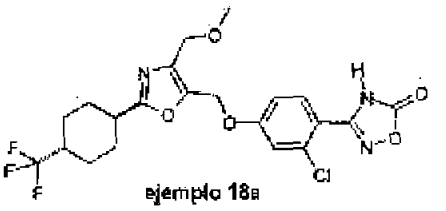
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-[2-cloro-4-(2-cicloheptil-4-metoximetil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 5-clorometil-2-cicloheptil-4-metoximetil-oxazol y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado.

C21H24ClN3O5 (433,90), MS (ESI): 434,1 ($M+H^+$).

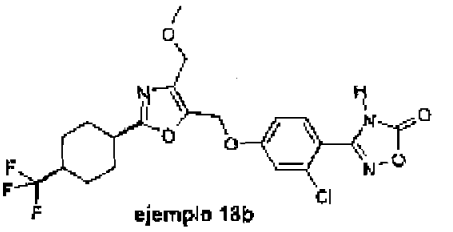
Ejemplo 18

Trans-3-{2-Cloro-4-[4-metoximetil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona 18a y

cis-3-{2-Cloro-4-[4-metoximetil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona 18b



ejemplo 18a

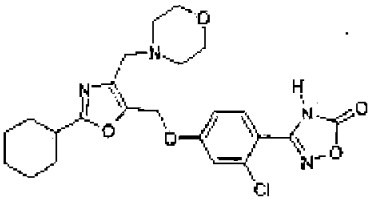


ejemplo 18b

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo una mezcla de cis y trans 3-[2-cloro-4-[4-metoximetil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de cis/trans-5-clorometil-4-metoximetil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol. Los diastereoisómeros se separaron por cromatografía sobre una fase quiral Chiralpak AD-H/45 n-heptano:metanol:etanol = 10:1:1 + ácido trifluoroacético al 0,1% para obtener trans-3-[2-cloro-4-[4-metoximetil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona18a [C21H21ClF3N3O5 (487,87), MS (ESI): 488,2 ($M+H^+$), Tr = 24,5 min] y cis-3-[2-cloro-4-[4-metoximetil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona 18b [C21H21ClF3N3O5 (487,87), MS (ESI): 488,2 ($M+H^+$), Tr = 8,0 min].

Ejemplo 19

3-[2-Cloro-4-(2-ciclohexil-4-morfolin-4-ilmetil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

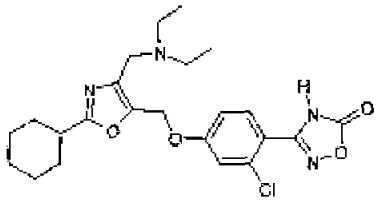


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-[2-cloro-4-(2-ciclohexil-4-morfolin-4-ilmetil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 4-(5-clorometil-2-ciclohexil-oxazol-4-ilmetil)-morfolina y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado.

C23H27ClN4O5 (474,95), MS (ESI): 475,22 ($M+H^+$).

Ejemplo 20

3-[2-Cloro-4-(2-ciclohexil-4-dietilaminometil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

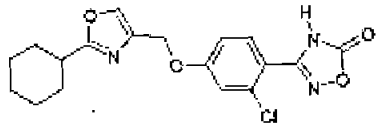


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-[2-cloro-4-(2-ciclohexil-4-dietilaminometil-oxazol-5-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de (5-clorometil-2-ciclohexil-oxazol-4-ilmetil)-dietil-amina y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado.

$C_{23}H_{29}ClN_4O_4$ (460,96), MS (ESI): 461,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 21

3-[2-Cloro-4-(2-ciclohexil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

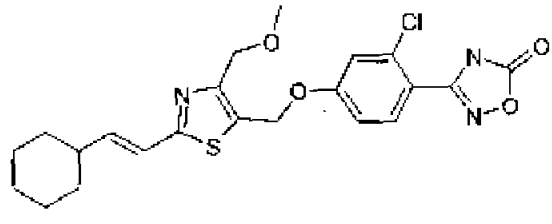


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-[2-cloro-4-(2-ciclohexil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-ciclohexil-4-yodometil-oxazol[2] y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado.

$C_{18}H_{18}ClN_3O_4$ (375,81), MS (ESI): 376,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 22

3-{2-Cloro-4-[2-(2-ciclohexil-vinil)-4-metoximetil-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



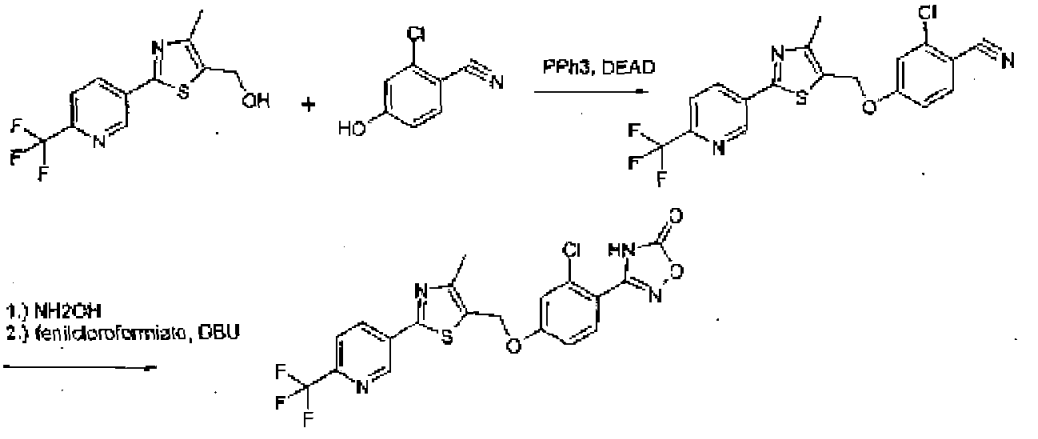
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-{2-cloro-4-[2-(2-ciclohexil-vinil)-4-metoximetil-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 5-clorometil-2-(2-ciclohexil-vinil)-4-metoximetil-tiazol y 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo disponible en el mercado.

$C_{22}H_{24}ClN_3O_4S$ (461,97), MS (ESI): 462,1 ($M+H^+$).

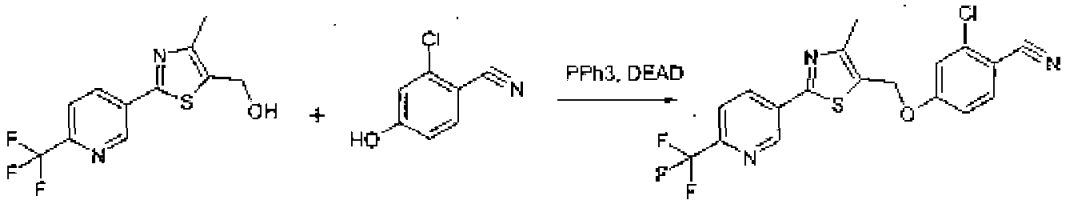
[2]Documento WO2004/2004075815

Ejemplo 23

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



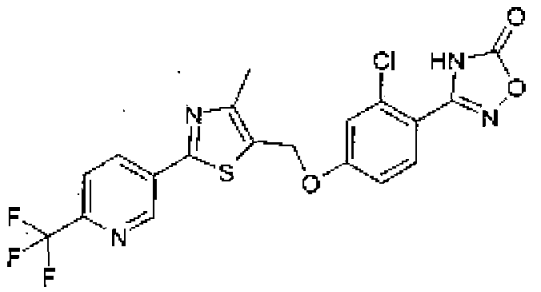
2-Cloro-4-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo



A una solución enfriada con hielo de 2,76 g de [4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-metanol, 2,06 g de 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo y 3,03 g de trifenilfosfina en 30 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 1,74 ml dietilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 0,56 ml de H_2O_2 al 30% y la mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de 200 ml de éter dietílico. La capa orgánica se lavó con 50 ml de NaOH 1 N y 50 ml de agua y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 2,02 g de 2-cloro-4-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo en forma de un liofilizado.

$C_{18}H_{11}ClF_3N_3OS$ (409,82), MS (ESI): 410,1 ($M+H^+$).

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

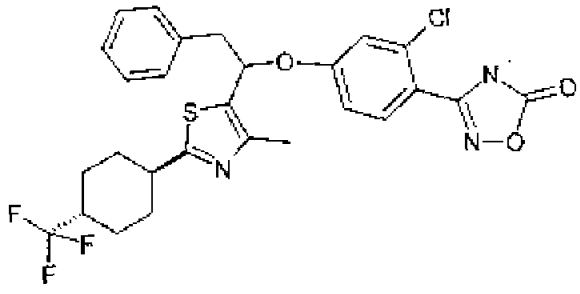


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-{2-cloro-4-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-cloro-4-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo.

C19H12ClF3N4O3S (468,84), MS (ESI): 469,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 24

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etoxi}-benzonitrilo (obtenido a partir de 1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etanol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo de acuerdo con el método descrito en ejemplo 23).

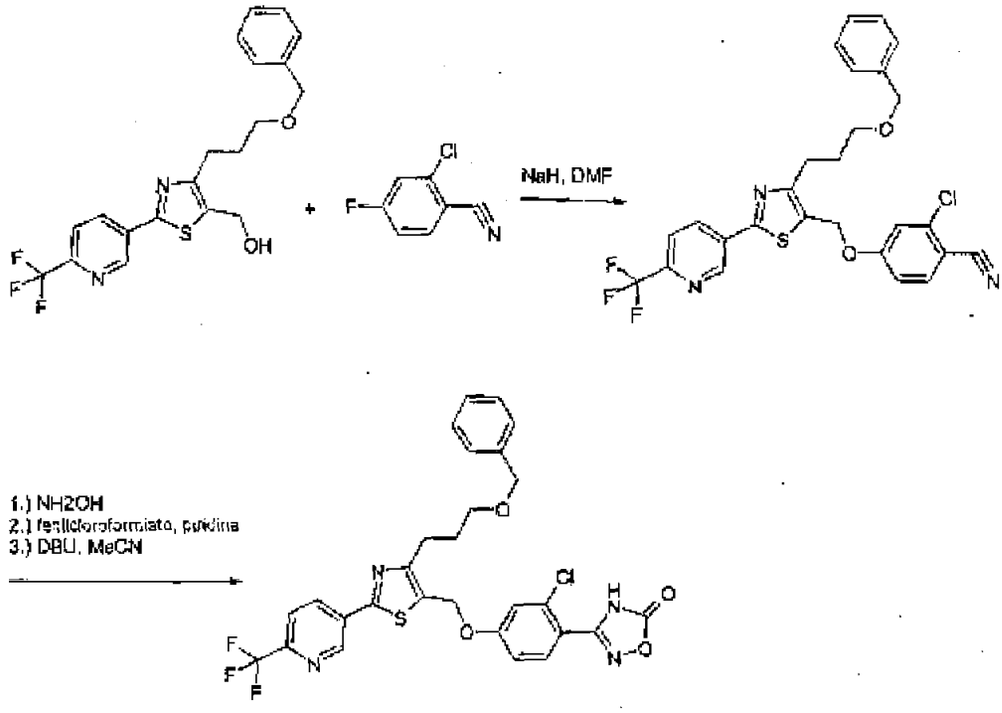
La mezcla racémica se separó en sus enantiómeros por cromatografía sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/39) con el eluyente n-heptano:propanol:etanol = 8:1:1, Tr = 7,13 min y 9,94 min.

C27H25ClF3N3O3S (564,03), MS (ESI): 564,33 ($M+H^+$).

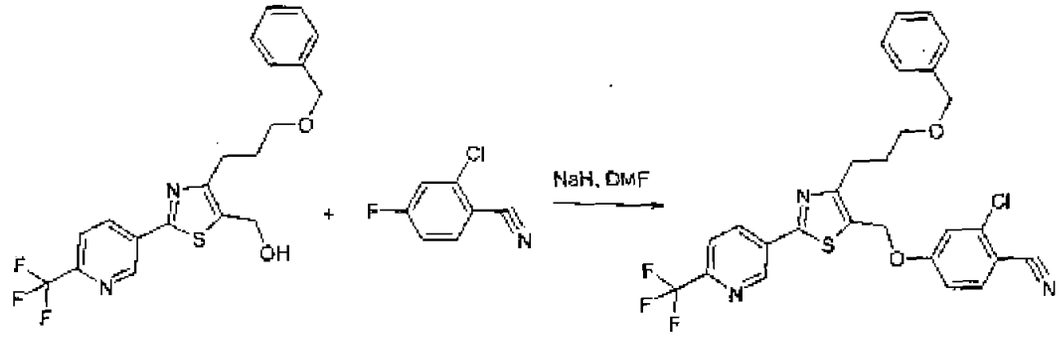
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el proceso D:

Ejemplo 25

3-[4-[4-(3-Benciloxi-propil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



4-[4-(3-Benciloxi-propil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-benzonitrilo

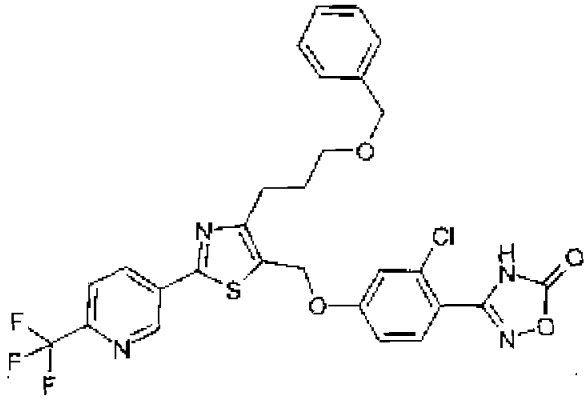


Se disolvieron 1,44 g de [4-(3-benciloxi-propil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-metanol en 15 ml de dimetilformamida. Se añadieron 231 mg de hidruro sódico (al 95%) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de treinta minutos, se añadieron 549 mg de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 ml de agua y se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de metil terc-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4. El disolvente se separó a vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 641 mg de 4-[4-(3-benciloxi-propil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-benzonitrilo en forma de un

liofilizado amarillo.

C27H21ClF3N3O2S (544,0), MS (ESI): 544,2 ($M+H^+$), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,66.

3-{4-[4-(3-Benciloxi-propil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

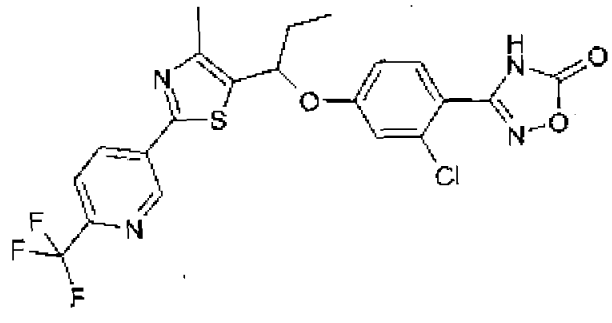


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-{4-[4-(3-benciloxi-propil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-fenil}-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 4-[4-(3-benciloxi-propil)-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-cloro-benzonitrilo.

C28H22ClF3N4O4S (603,02), MS (ESI): 603,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 26

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



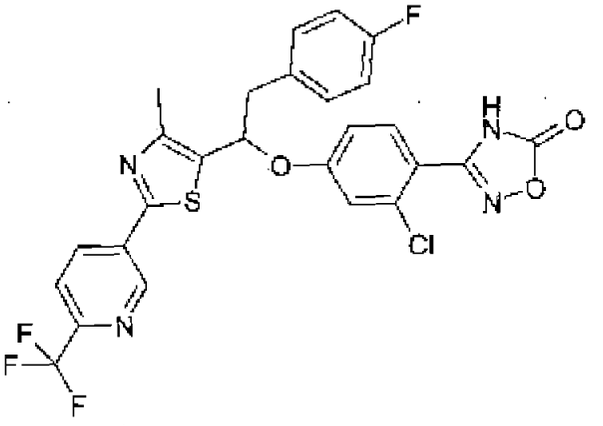
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo (obtenido a partir de 1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo de acuerdo con el método descrito en

ejemplo 25).

C21H16ClF3N4O3S (496,90), MS (ESI): 497,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 27

3-(2-Cloro-4-{2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

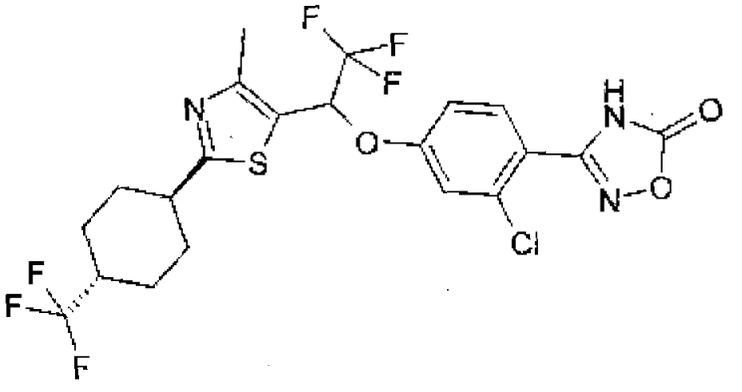


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-cloro-4-{2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoxi}-benzonitrilo (obtenido a partir de 2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etanol y 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo de acuerdo con el método descrito en ejemplo 25).

C26H17ClF4N4O3S (576,96), MS (ESI): 577,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 28

3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

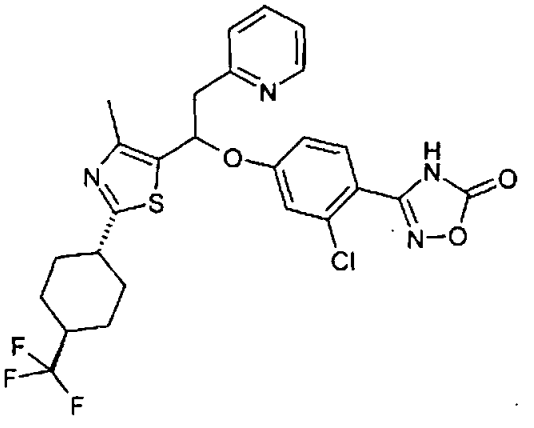


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{2,2,2-

trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoxi}-benzonitrilo (obtenido a partir de 2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etanol y 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo de acuerdo con el método descrito en ejemplo 25).
C21H18ClF6N3O3S (541,90), MS (ESI): 542,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 29

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

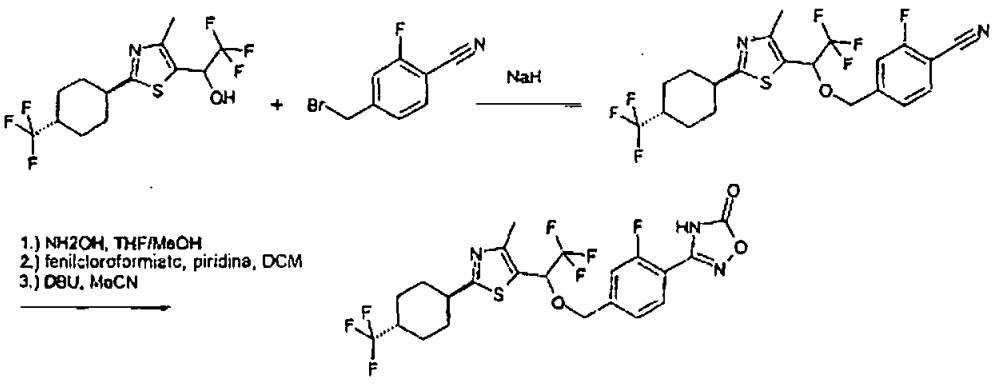


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etoxi}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona se obtuvo a partir de 2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etoxi}-benzonitrilo (obtenido a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etanol y 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo de acuerdo con el método descrito en ejemplo 25).
C26H24ClF3N4O3S (565,02), MS (ESI): 565,2 ($M+H^+$).

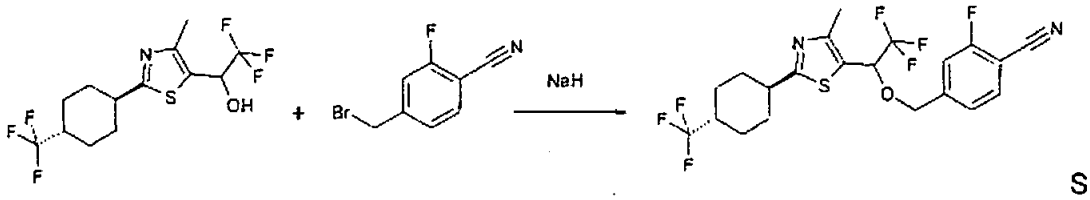
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el proceso E:

Ejemplo 30

3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo

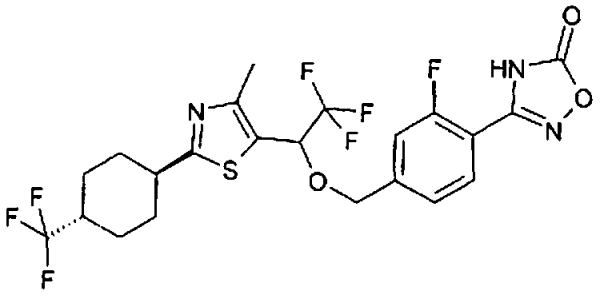


S

e disolvieron 800 mg de 2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etanol y 493 mg de 4-bromometil-2-fluoro-benzonitrilo en 25 ml de dimetilformamida y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. A 0°C, se añadieron 116 mg de hidruro sódico (al 95%). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadieron 10 ml de agua y la reacción se extrajo tres veces con porciones de 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4. El disolvente se separó a vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 550 mg de 2-fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo.

C21H19F7N2OS (480,45), MS (ESI): 481,2 ($M+H^+$).

3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

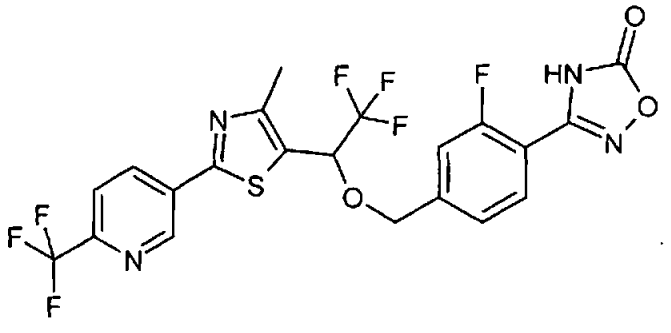


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(2-fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo.

C22H20F7N3O3S (539,48), MS (ESI): 540,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 31

3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

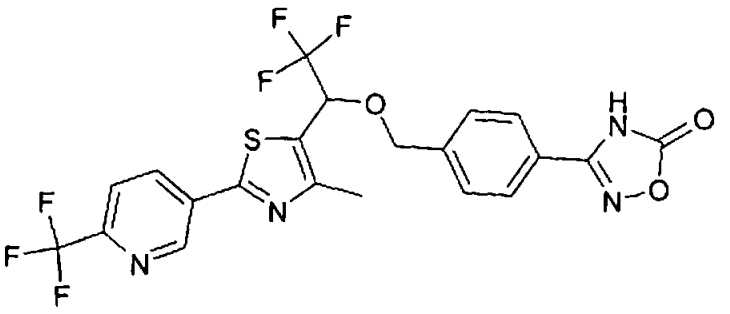


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(2-fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo (obtenido a partir de 2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etanol y 4-bromometil-2-fluoro-benzonitrilo de acuerdo con el método descrito en ejemplo 30). La mezcla racémica se separó en sus enantiómeros por cromatografía sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/44) con el eluyente n-heptano:propanol:etanol = 8:1:1 (preacondicionamiento de la columna con ácido trifluoroacético al 0,1%), Tr = 9,51 min y 11,49 min.

C21H13F7N4O3S (534,42), MS (ESI): 535,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 32

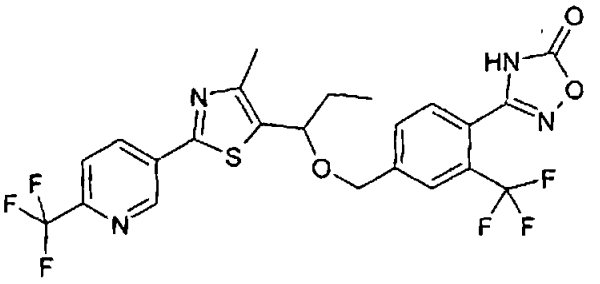
3-(4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo (obtenido a partir de 2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etanol y 4-bromometil-benzonitrilo disponible en el mercado de acuerdo con el método descrito en ejemplo 30).
C21H14F6N4O3S (516,43), MS (ESI): 517,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 33

3-(4-{1-[4-Metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-propoximetil}-2-trifluorometil-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

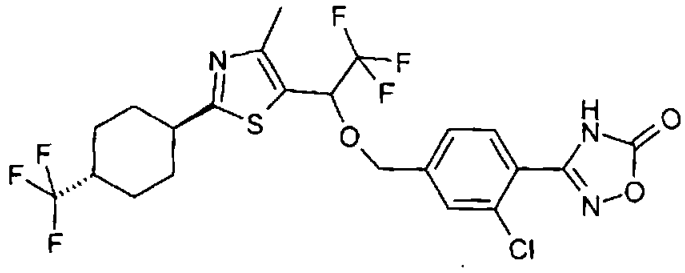


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(4-{1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-propoximetil}-2-trifluorometil-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 4-{1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-propoximetil}-2-trifluorometil-benzonitrilo (obtenido a partir de 1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-bromometil-2-trifluorometil-benzonitrilo de acuerdo con el método descrito en ejemplo 30).
C23H18F6N4O3S (544,48), MS (ESI): 545,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 34

3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-

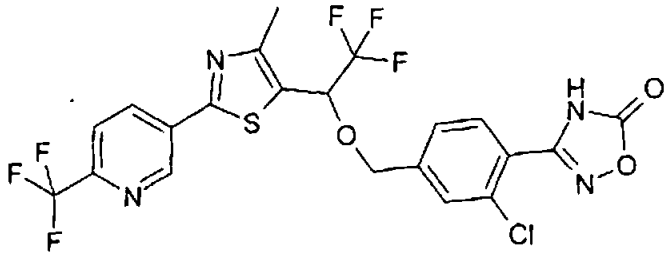
il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo (obtenido a partir de 2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etanol y 4-bromometil-2-cloro-benzonitrilo de acuerdo con el método descrito en ejemplo 30). C22H20ClF6N3O3S (555,93), MS (ESI): 556,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 35

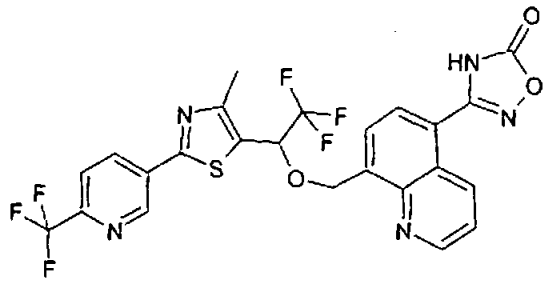
3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo (obtenido a partir de 2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etanol y 4-bromometil-2-cloro-benzonitrilo de acuerdo con el método descrito en ejemplo 30). C21H13ClF6N4O3S (550,87), MS (ESI): 550,97 ($M+H^+$).

Ejemplo 36

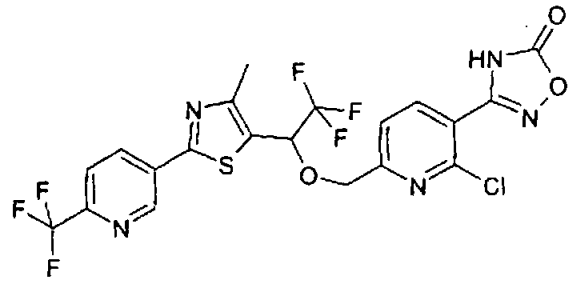
3-(8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-quinolin-5-il)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(8-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-quinolin-5-il)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 8-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-quinolina-5-carbonitrilo (obtenido a partir de 2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etanol y 8-bromometil-quinolina-5-carbonitrilo de acuerdo con el método descrito en ejemplo 30). C24H15F6N5O3S (567,47), MS (ESI): 568,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 37

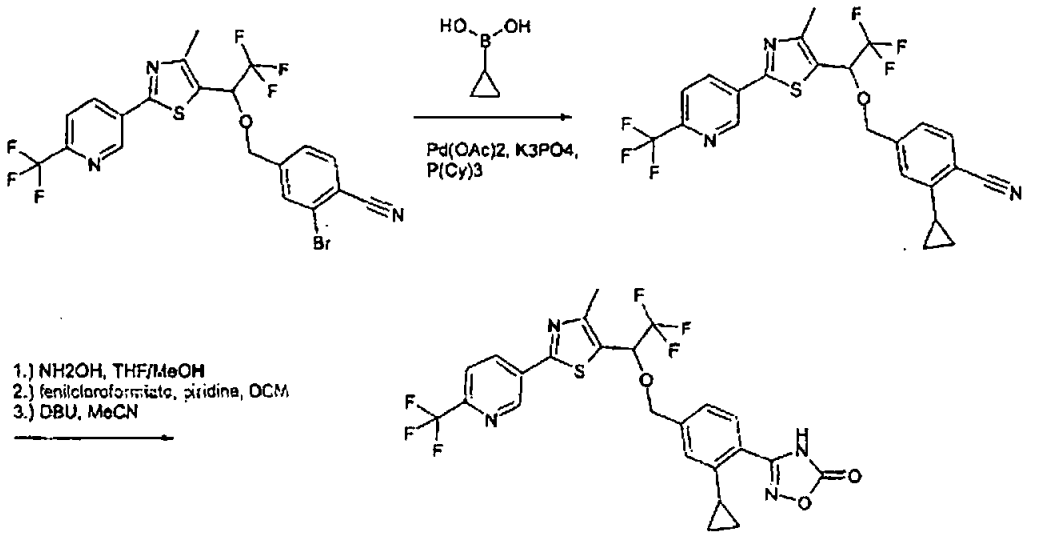
3-(2-Cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-piridin-3-il)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



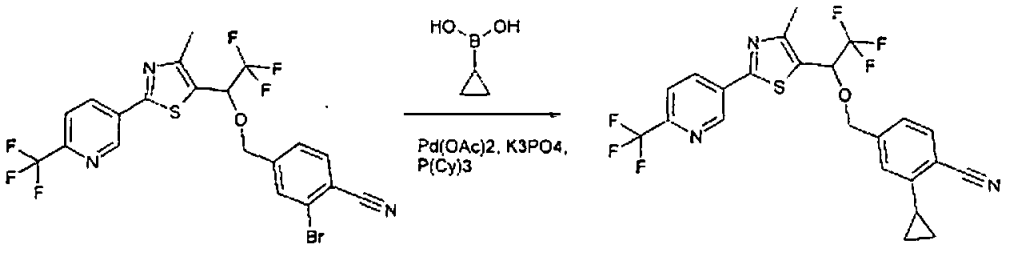
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(2-cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-piridin-3-il)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-nicotinonitrilo (obtenido a partir de 2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etanol y 6-bromometil-2-cloro-nicotinonitrilo de acuerdo con el método descrito en ejemplo 30). C20H12ClF6N5O3S (551,86), MS (ESI): 552,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 38

3-(2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



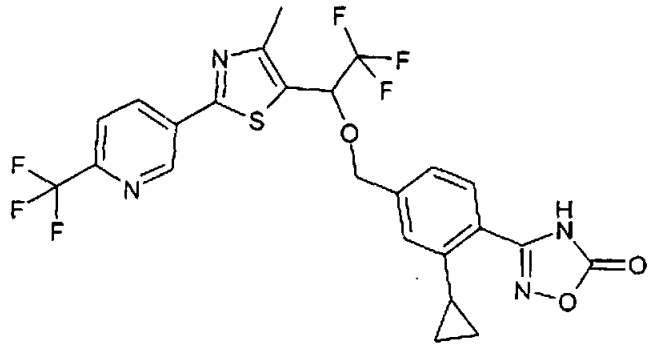
2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo



Se disolvieron 309 mg de 2-bromo-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo (obtenido a partir de 2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etanol y 2-bromo-4-bromometil-benzonitrilo de acuerdo con el método descrito en ejemplo 30), 32 mg de triciclohexilfosfina, 148 mg de ácido ciclopropilborónico y 470 mg de K3PO4 monohidrato en una mezcla de 4 ml de tolueno y 0,4 ml de agua. La mezcla de reacción se purgó con argón y después se añadieron 130 mg de acetato de paladio (II). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante tres horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó mediante la adición de 100 ml de acetato de etilo y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se lavó dos veces con 25 ml de agua y después se secó sobre MgSO4. El disolvente se separó a vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 185 mg de 2-ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo.

C23H17F6N3OS (497,47), MS (ESI): 498,2 ($M+H^+$).

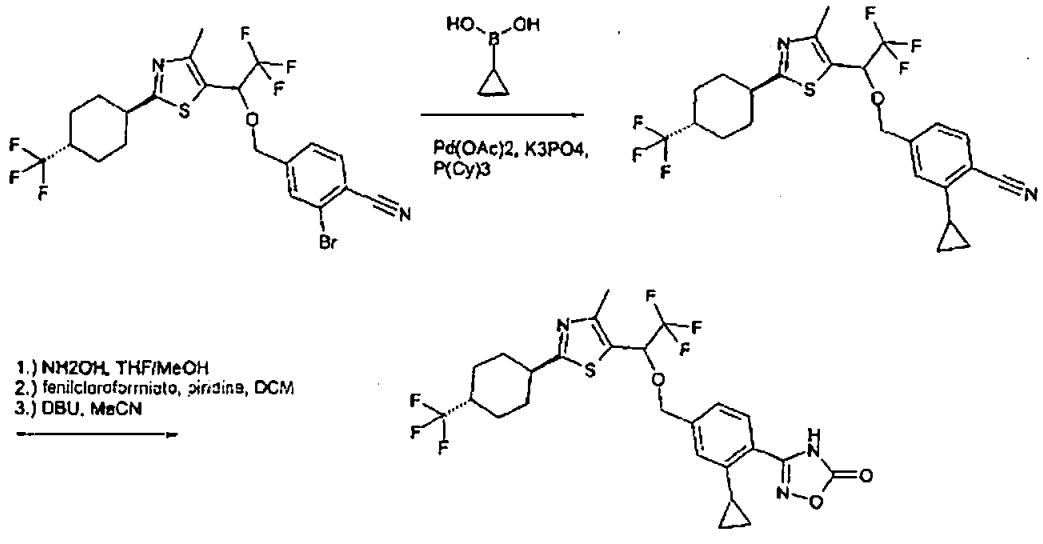
3-(2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



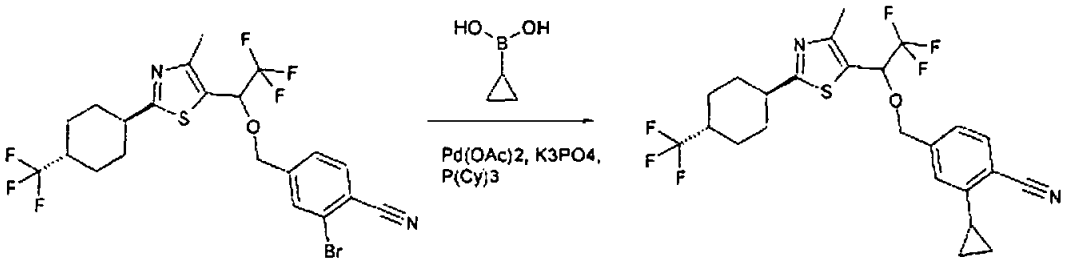
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(2-ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo.
C24H18F6N4O3S (556,49), MS (ESI): 557,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 39

3-(2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans,1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



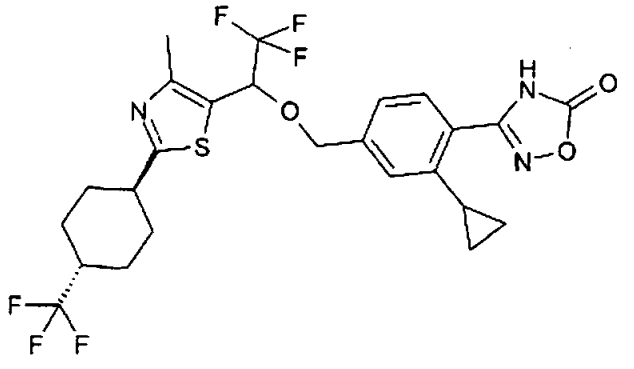
2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo



Se disolvieron 157 mg de 2-bromo-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo (obtenido a partir de 2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etanol y 2-bromo-4-bromometil-benzonitrilo de acuerdo con el método descrito en ejemplo 30), 8 mg de triciclohexilfosfina, 32 mg de ácido ciclopropilborónico y 237 mg de K3PO4 monohidrato en una mezcla de 2 ml de tolueno y 0,2 ml de agua. La mezcla de reacción se purgó con argón y después se añadieron 65 mg de acetato de paladio (II). La mezcla de reacción se agitó a 150°C durante cinco horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó mediante la adición de 100 ml de acetato de etilo y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se lavó dos veces con 25 ml de agua y después se secó sobre MgSO4. El disolvente se separó a vacío. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con el eluyente n-heptano:acetato de etilo = 2:1 para obtener 44 mg de 2-ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo.

C24H24F6N2OS (502,53), MS (ESI): 503,2 ($M+H^+$), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 2:1) = 0,28.

3-(2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans,1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

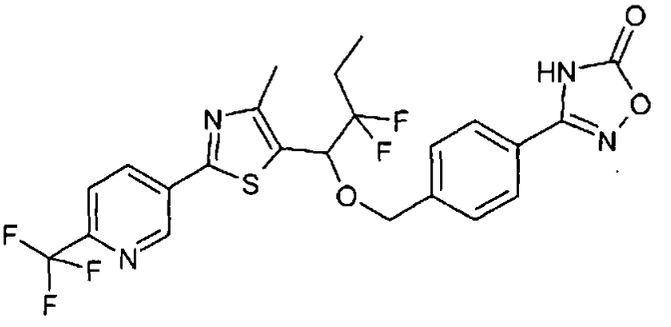


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(2-ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(trans,1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-

2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo.
C25H25F6N3O3S (561,55), MS (ESI): 562,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 40

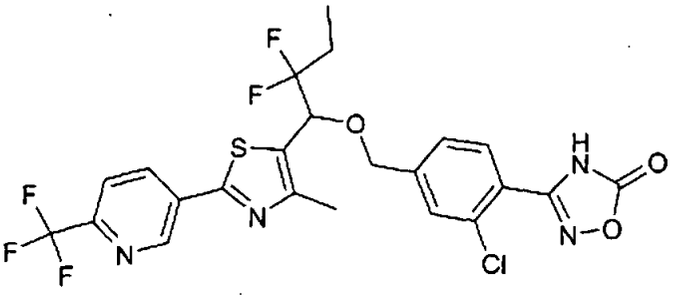
3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(4-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 4-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butoximetil}-benzonitrilo (obtenido a partir de 2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butan-1-ol y 4-bromometil-benzonitrilo disponible en el mercado de acuerdo con el método descrito en ejemplo 30).
La mezcla racémica se separó en sus enantiómeros por cromatografía sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/54) con el eluyente n-heptano:etanol = 5:2 + ácido trifluoroacético al 0,1%, Tr = 6,50 min y 8,77 min.
C23H19F5N4O3S (526,49), MS (ESI): 527,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 41

3-(2-Cloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butoximetil}-fenil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



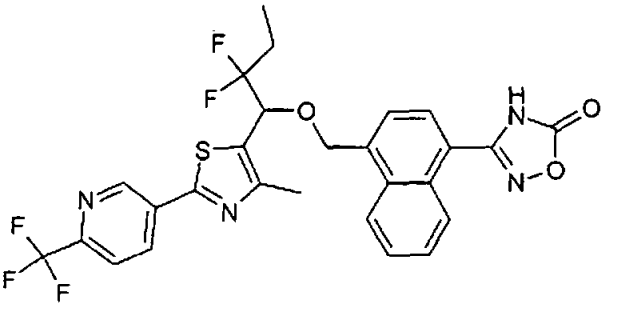
De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butoximetil}-fenil)-4H-

[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-cloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butoximetil}-benzonitrilo (obtenido a partir de 2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butan-1-ol y 4-bromometil-2-cloro-benzonitrilo de acuerdo con el método descrito en ejemplo 30).

C23H18ClF5N4O3S (560,93), MS (ESI): 561,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 42

3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

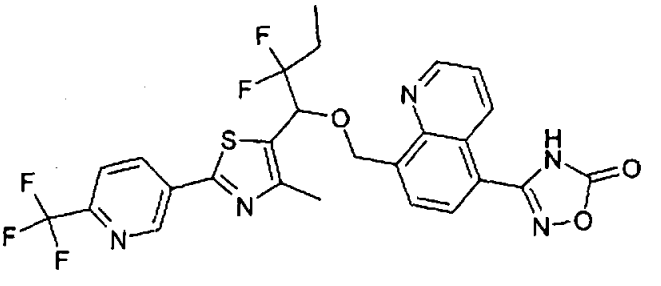


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(4-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 4-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butoximetil}-naftaleno-1-carbonitrilo (obtenido a partir de 2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butan-1-ol y 4-bromometil-naftaleno-1-carbonitrilo de acuerdo con el método descrito en ejemplo 30).

C27H21F5N4O3S (576,55), MS (ESI): 577,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 43

3-(8-{2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butoximetil}-quinolin-5-il)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

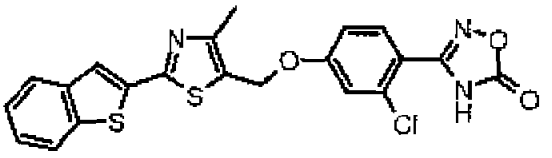


De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-(8-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butoximetil}-quinolin-5-il)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona a partir de 8-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-

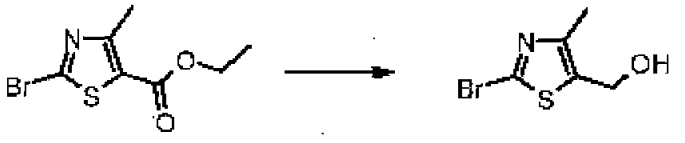
3-il)-tiazol-5-il]-butoximetil}-quinolina-5-carbonitrilo (obtenido a partir de 2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-butan-1-ol y 8-bromometil-quinolina-5-carbonitrilo de acuerdo con el método descrito en ejemplo 30).
C26H20F5N5O3S (577,54), MS (ESI): 578,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 44

3-[4-(2-Benzo[b]tiofen-2-il-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-2-cloro-fenil]-2H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

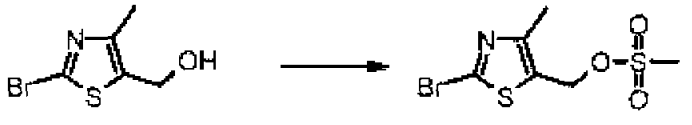


(2-Bromo-4-metil-tiazol-5-il)-metanol



Se añade cuidadosamente borohidruro sódico (1,2 g, 31,2 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico (3,6 g, 15,6 mmol) en etanol (100 ml) y agua (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante doce horas. El disolvente se retira cuidadosamente a presión reducida y el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se separa y se seca sobre $MgSO_4$. El disolvente orgánico se retira a presión reducida para dar 3,2 g de (2-bromo-4-metil-tiazol-5-il)-metanol, que se usa sin purificación adicional.
C5H6BrNOS (208,08), MS (ESI): 208,0 ($M+H^+$).

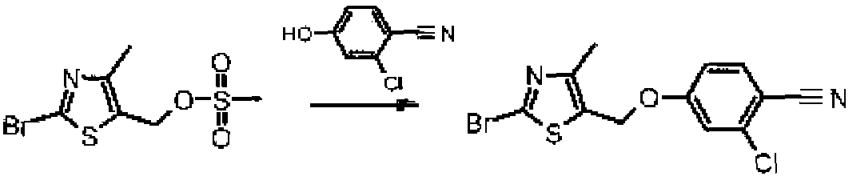
2-Bromo-4-metil-tiazol-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico



A una solución enfriada con hielo de (2-bromo-4-metil-tiazol-5-il)-metanol (3,2 g, 15,6 mmol) y trietilamina (3,2 ml, 23,4 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añade lentamente una solución de cloruro de metanosulfonilo (2,1 g, 18,7 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla se mantiene a esta temperatura durante 45 minutos y después se deja calentar a temperatura ambiente. Después de 3 horas,

se añade agua (30 ml) y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa y se seca sobre $MgSO_4$. El disolvente orgánico se retira a presión reducida para dar 3,0 g de 2-bromo-4-metil-tiazol-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico, que se usa sin purificación adicional.

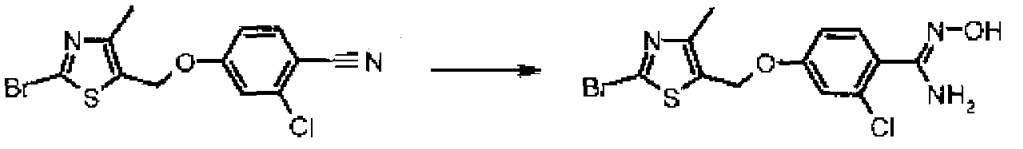
4-(2-Bromo-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-2-cloro-benzonitrilo



A una solución de 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo (1,6 g, 10,1 mmol) en dimetilformamida seca (30 ml) se le añade cuidadosamente hidruro sódico (486 mg, 12,1 mmol). La mezcla resultante se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añade una solución de 2-bromo-4-metil-tiazol-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico (3,0 g, 10,1 mmol) en dimetilformamida seca (5 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 5 h, la mezcla de reacción se diluye con 100 ml de acetato de etilo y se añade cuidadosamente agua (20 ml) (Precaución: desprendimiento de H_2). Las fases se separan y la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. El disolvente se retira a presión reducida y el producto bruto se purifica por HPLC de fase inversa para producir 2,2 g de 4-(2-bromo-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-2-cloro-benzonitrilo.

C12H8BrClN2OS (343,63), MS (ESI): 343,0 ($M+H^+$).

4-(2-Bromo-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-2-cloro-N-hidroxi-benzamidina

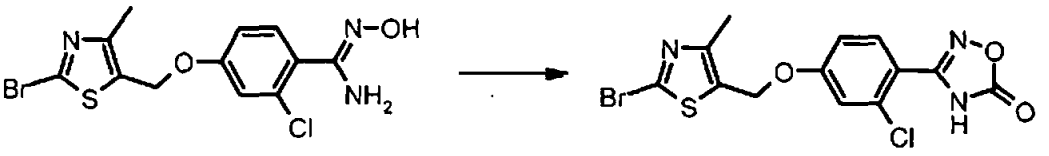


Se disolvió 4-(2-bromo-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-2-cloro-benzonitrilo (200 mg, 0,6 mmol) en una mezcla de 4 ml de tetrahidrofurano y 4 ml de metanol. Se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (1,0 g, 14,6 mmol) seguido de la adición de 2,1 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante una noche. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo resultante se vertió en agua y se extrajo cinco veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO4 y el disolvente se evaporó al vacío para obtener 199 mg de 4-(2-bromo-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-2-cloro-N-hidroxi-

benzamidina en forma de un aceite.

C12H11BrClN3O2S (376,66), MS (ESI): 376,0 ($M+H^+$).

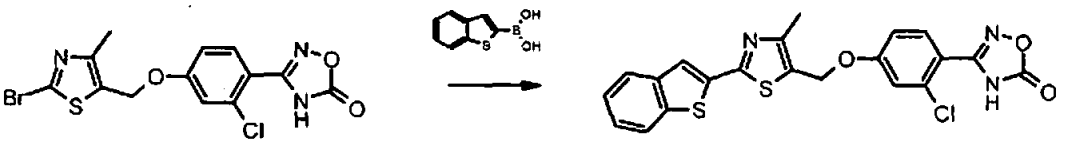
3-[4-(2-Bromo-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-2-cloro-fenil]-2H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



Se disolvió 4-(2-bromo-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-2-cloro-N-hidroxi-benzamidina (199 mg, 0,5 mmol) en 6 ml de diclorometano. Se añadieron piridina (55 mg, 0,7 mmol) y cloroformiato de fenilo (108 mg, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante diez minutos. La mezcla se diluyó mediante la adición de 25 ml de acetonitrilo y se añadieron 0,4 ml de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se evaporó al vacío y el material bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 142 mg de 3-[4-(2-bromo-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-2-cloro-fenil]-2H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona en forma de un liofilizado amorfo.

C13H9BrClN3O3S (402,66), MS (ESI): 402,0 ($M+H^+$).

3-[4-(2-Benzo[b]tiofen-2-il-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-2-cloro-fenil]-2H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



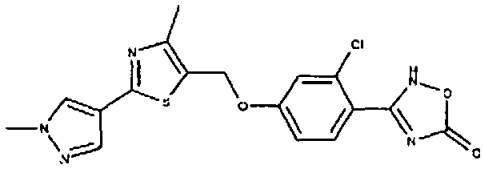
Se desgasifica una mezcla de 3-[4-(2-bromo-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-2-cloro-fenil]-2H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona (300 mg, 0,7 mmol), ácido benzo[b]tiofeno-2-borónico (142 mg, 0,8 mmol) y carbonato de cesio (730 mg; 2,2 mol) en dimetilformamida (5 ml) y agua (1 ml) usando una atmósfera de argón durante 15 min. Se añade tetraquis-trifenilfosfin-paladio (0) (34 mg, 0,03 mmol) y la mezcla se calienta a 40°C durante 4 horas. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se recoge en agua (10 ml) y acetato de etilo (30 ml). Las fases se separan y la fase de agua se extrae adicionalmente dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ y el disolvente se retira a presión reducida. El producto bruto se purifica usando HPLC de fase inversa para obtener 147 mg de 3-[4-(2-benzo[b]tiofen-2-il-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-2-cloro-fenil]-2H-[1.2.4]oxadiazol-5-

ona en forma de un liofilizado amorfo.

C21H14ClN3O3S2 (455,95), MS (ESI): 456,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 45

3-{2-Cloro-4-[4-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-2H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona

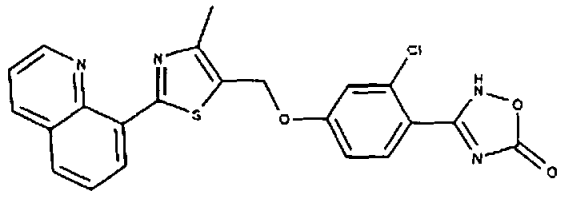


De acuerdo con el método descrito en ejemplo 44, se obtuvo 3-{2-cloro-4-[4-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-2H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona mediante la reacción de 3-[4-(2-bromo-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-2-cloro-fenil]-2H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-1H-pirazol.

C17H14ClN5O3S (403,84), MS (ESI): 404,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 46

3-[2-Cloro-4-(4-metil-2-quinolin-8-il-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-2H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona



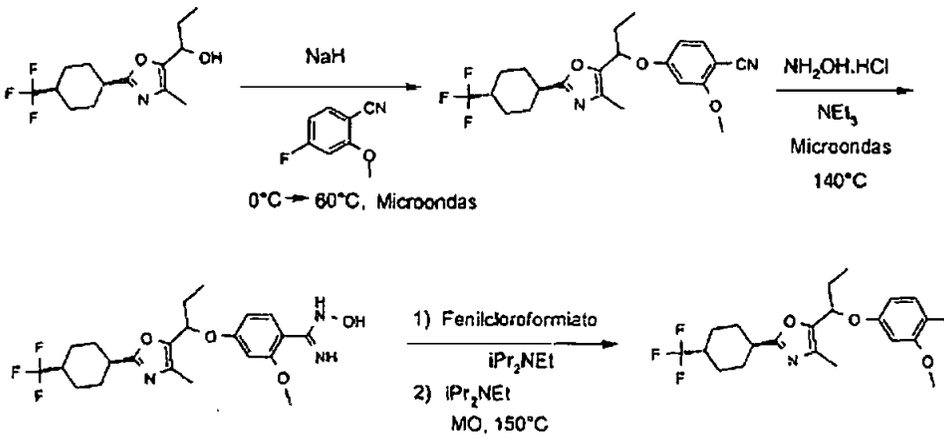
De acuerdo con el método descrito en ejemplo 44, se obtuvo 3-[2-cloro-4-(4-metil-2-quinolin-8-il-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-2H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona mediante la reacción de 3-[4-(2-bromo-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi)-2-cloro-fenil]-2H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona y ácido 8-quinolinilborónico.

C22H15ClN4O3S (450,91), MS (ESI): 451,1 ($M+H^+$).

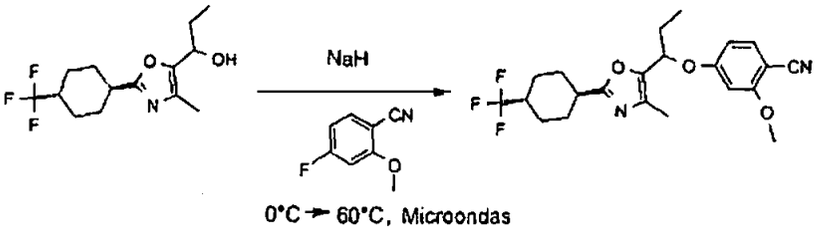
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el proceso D:

Ejemplo 47

3-(2-Metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



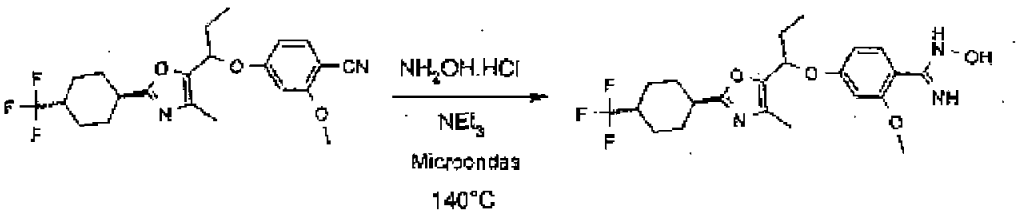
2-Metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo



A una solución de 0,7 g de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propan-1-ol en 3 ml de dimetilformamida a 5°C se le añadieron 113 mg de una suspensión al 55% de hidruro sódico en aceite mineral. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C. La mezcla resultante se añadió lentamente a una solución de 429 mg de 4-fluoro-2-metoxi-benzonitrilo en 1 ml de dimetilformamida a 5°C. La mezcla resultante se agitó a 5°C dejando que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente. Después, se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 60°C por irradiación con microondas durante 15 minutos. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 50/acetato de etilo 50) para dar 1,05 g de 2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo.

$C_{22}H_{25}F_3N_2O_3$ (422,45), MS (ESI): ($M+H^+$) 423,4 ($M+H^+$).

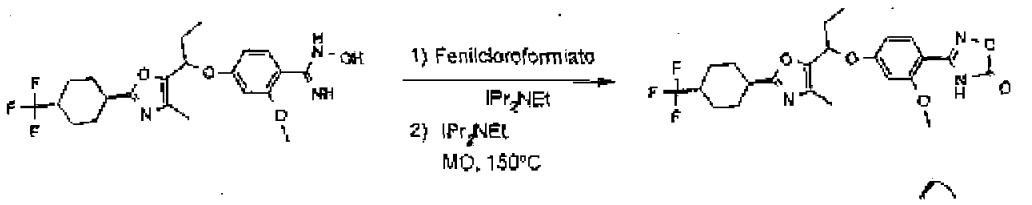
N-Hidroxi-2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-benzamidina



A una solución de 1,07 g de 2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo en 15 ml de metanol se le añadieron 7 ml de trietilamina seguido de 792 mg de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla resultante se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140°C por irradiación con microondas durante 30 minutos. Después de dejar que se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 70/acetato de etilo 30 to heptano 10/acetato de etilo 90) para dar 450 mg de N-hidroxi-2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-benzamidina.

C22H28F3N3O4 (455,48), MS (ESI): 456,0 ($M+H^+$).

3-(2-Metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



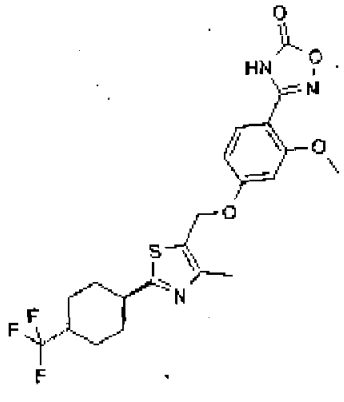
A una solución de 430 mg de N-hidroxi-2-metoxi-4-[1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-benzamidina en 7 ml de tetrahidrofurano a 0°C se le añadieron 2,3 ml de N,N-diisopropiletilamina seguido de 0,120 ml de cloroformiato de fenilo. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a 0°C y después se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en 7 ml de tetrahidrofurano y 0,5 ml de N,N-diisopropiletilamina. La solución resultante se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 150°C por irradiación con microondas durante 15 minutos. Después de que se dejara calentar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre

sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano 50/acetato de etilo 50) seguido de trituración con diclorometano/éter diisopropílico para dar 210 mg de 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona en forma de un sólido blanco.
$C_{23}H_{26}F_3N_3O_5$ (481,41), MS (ESI): 482,1 ($M+H^+$).

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AS, columna de 250 x 50 mm, 20 µm) con iso-propanol al 30%/dióxido de carbono al 70% como eluyente (136 bares, caudal: 300 ml/min, UV 230 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AS, columna de 250 x 4,6 mm, 20 µm) con iso-propanol al 15%/dióxido de carbono al 85% como eluyente (100 bares, caudal: 3 ml/min, UV 254 nm): enantiómero levorrotatorio: >99% de ee, Tr = 6,62 min; enantiómero dextrorrotatorio: >99% de ee, Tr = 11,0 min.

Ejemplo 48

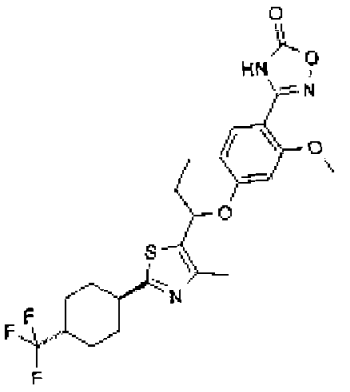
3-{2-Metoxi-4-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-{2-metoxi-4-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de [4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-metanol y 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo.
$C_{21}H_{22}F_3N_3O_4S$ (469,49), MS (ESI): 470,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 49

3-(2-Metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

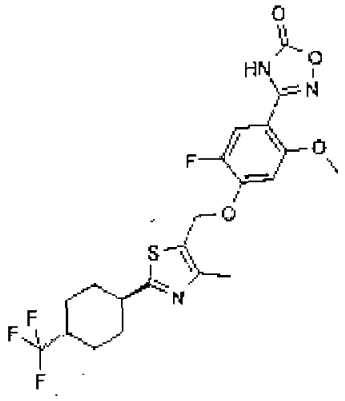


De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo.
$C_{23}H_{26}F_3N_3O_4S$ (497,54), MS (ESI): 498,1 ($M+H^+$).

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AS-H, columna de 250 x 21 mm, 5 µm) con metanol al 15%/dióxido de carbono al 85% como eluyente (caudal: 90 ml/min, UV 254 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiracel AS, columna de 250 x 4,6 mm, 5 µm) con metanol al 15% y trietilamina al 0,1% en dióxido de carbono como eluyente (100 bares, caudal: 3 ml/min, UV 254 nm): enantiómero levorrotatorio: >99% de ee, Tr = 6,77 min; enantiómero dextrorrotatorio: >99% de ee, Tr = 11,0 min.

Ejemplo 50

3-[5-Fluoro-2-metoxi-4-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

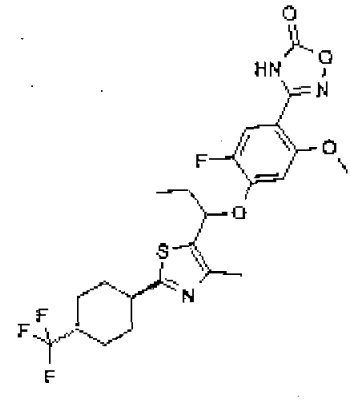


De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-[1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-{5-fluoro-2-metoxi-4-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de [4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-metanol y 4,5-difluoro-2-metoxibenzonitrilo disponible en el mercado.

$C_{21}H_{21}F_4N_3O_4S$ (487,48), MS (ESI): 488,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 51

3-{5-Fluoro-2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(5-fluoro-2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4,5-difluoro-2-metoxibenzonitrilo disponible en el mercado.

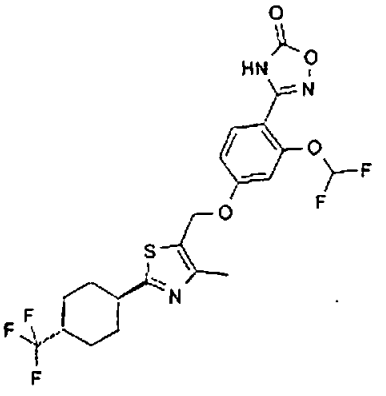
$C_{23}H_{25}F_4N_3O_4S$ (515,53), MS (ESI): 516 ($M+H^+$).

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos

supercríticos sobre fase quiral (Chiralcel OJ-H, columna de 250 x 21 mm, 5 µm) con metanol al 5%/dióxido de carbono al 95% como eluyente (caudal: 90 ml/min, UV 230 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralcel OJ, columna de 250 x 4,6 mm, 10 µm) con iso-propanol al 15%/dióxido de carbono al 85% como eluyente (100 bares, caudal: 3 ml/min, UV 230 nm): primer enantiómero: 92,4% de ee, Tr = 9,03 min; segundo enantiómero: >99% de ee, Tr = 12,48 min.

Ejemplo 52

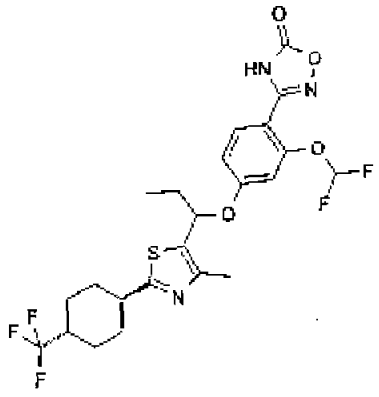
3-{2-Difluorometoxi-4-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo orometoxi-4-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de [4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-metanol y 2-difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo.
C21H20F5N3O4S (505,47), MS (ESI): 506,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 53

3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

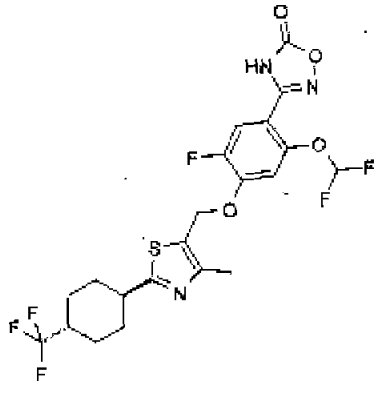


De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo.

C23H24F5N3O4S (533,52), MS (ESI): 534,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 54

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

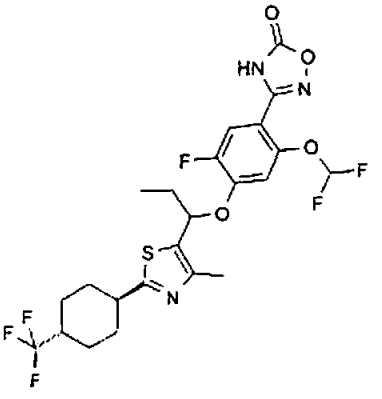


De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-{2-difluorometoxi-5-fluoro-4-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de [4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-metanol y 2-difluorometoxi-4,5-difluoro-benzonitrilo.

C21H19F6N3O4S (523,46), MS (ESI): 524,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 55

3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

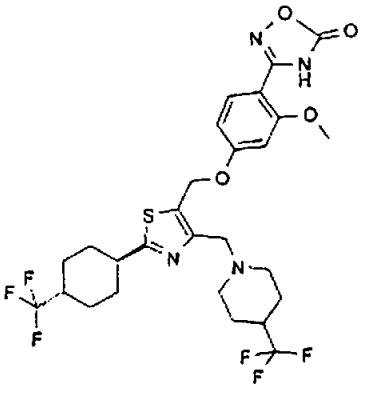


De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-difluorometoxi-5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-difluorometoxi-4,5-difluoro-benzonitrilo.

C23H23F6N3O4S (551,51), MS (ESI): 552,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 56

3-{2-Metoxi-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



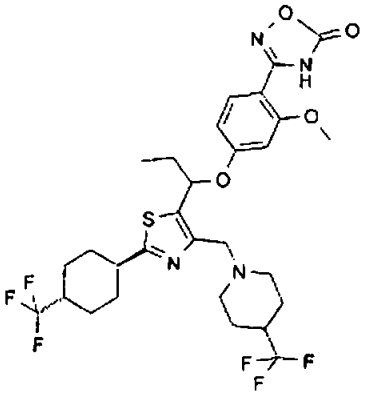
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-{2-metoxi-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de [2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-

metanol y 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo.

C27H30F6N4O4S (620,19), MS (ESI): 621,2 (M+H+).

Ejemplo 57

3-(2-Metoxi-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



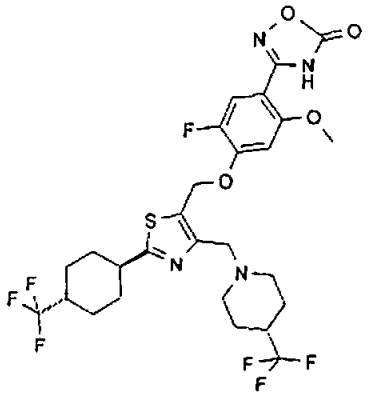
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-metoxi-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo.

C29H34F6N4O4S (648,67), MS (ESI): 649,3 ($M+H^+$).

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AS-H, columna de 250 x 50 mm, 5 µm) con metanol al 15%/dióxido de carbono al 85% como eluyente (128 bares, caudal: 100 ml/min, UV 254 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiracel AS-H, columna de 250 x 4,6 mm, 5 µm) con metanol al 15%/dióxido de carbono al 85% como eluyente (100 bares, caudal: 3 ml/min, UV 254 nm): primer enantiómero: >99% de ee, Tr = 4,24 min; segundo enantiómero: >99% de ee, Tr = 8,83 min.

Ejemplo 58

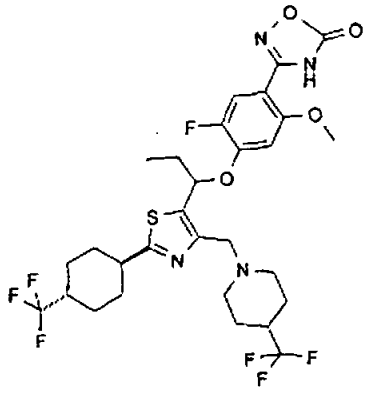
3-{5-Fluoro-2-metoxi-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-{5-fluoro-2-metoxi-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de [2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-metanol y 4,5-difluoro-2-metoxibenzonitrilo disponible en el mercado.
C27H29F7N4O4S (638,61), MS (ESI): 639,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 59

3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

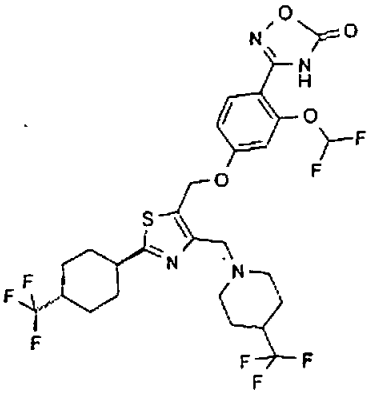


De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(5-fluoro-2-metoxi-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4,5-difluoro-2-metoxibenzonitrilo disponible en el mercado.
C29H33F7N4O4S (666,66), MS (ESI): 667,2 ($M+H^+$).
El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos

supercríticos sobre fase quiral (Chiralcel OD, columna de 250 x 20 mm, 5 µm) con 15% de una mezcla de metanol al 75%/iso-propanol al 25%/dióxido de carbono al 85% como eluyente (148 bares, caudal: 100 ml/min, UV 230 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak OD, columna de 250 x 4,6 mm, 5 µm) con 10% de una mezcla de metanol al 75%/iso-propanol al 25%/dióxido de carbono al 90% como eluyente (100 bares, caudal: 3 ml/min, UV 230 nm): primer enantiómero: >99% de ee, Tr = 4,99 min; segundo enantiómero: >99% de ee, Tr = 5,98 min.

Ejemplo 60

3-{2-Difluorometoxi-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

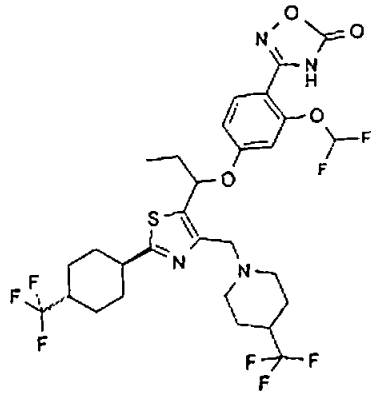


De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-{2-difluorometoxi-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de [2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-metanol y 2-difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo.

$C_{21}H_{20}F_5N_3O_4S$ (505,47), MS (ESI): 506,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 61

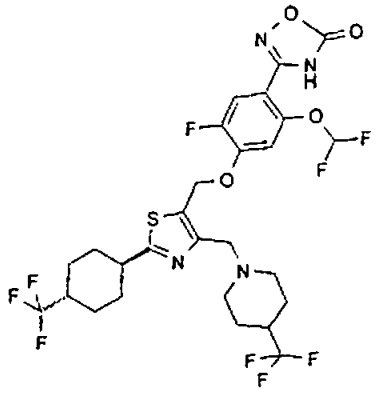
3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo.
C29H32F8N4O4S (684,65), MS (ESI): 685,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 62

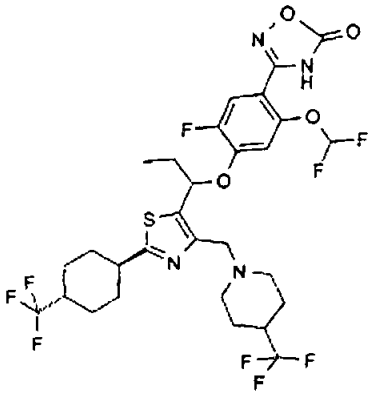
3-{2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-{2-difluorometoxi-5-fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de [2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-metanol y 2-difluorometoxi-4,5-difluoro-benzonitrilo.
C27H27F9N4O4S (674,59), MS (ESI): 675,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 63

3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

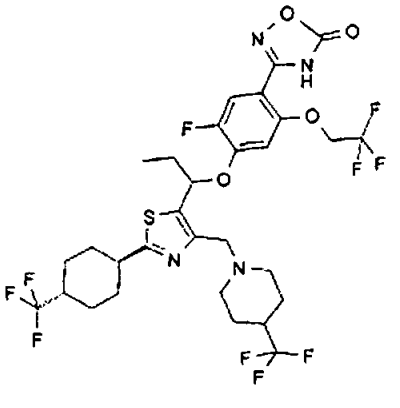


De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-difluorometoxi-5-fluoro-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-difluorometoxi-4,5-difluoro-benzonitrilo.

$C_{29}H_{31}F_9N_4O_4S$ (702,64), MS (ESI): 703,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 64

3-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



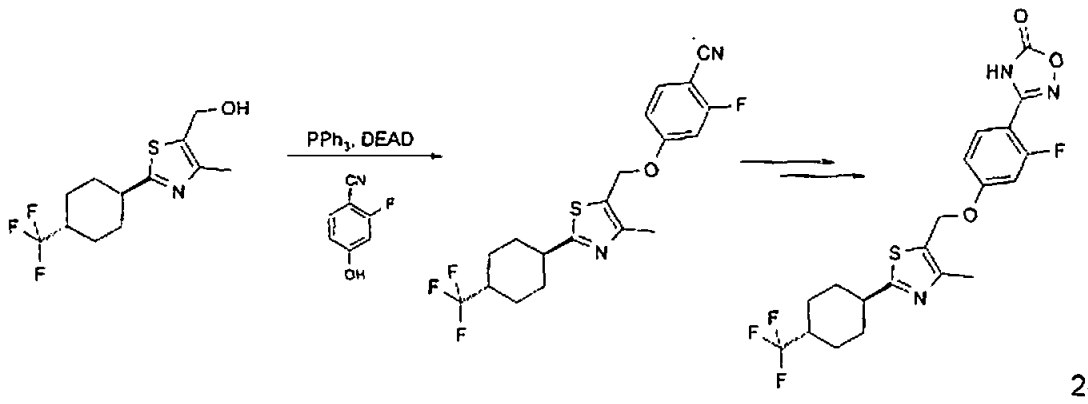
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-

ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4,5-difluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo.[3] C30H32F10N4O4S (734,66), MS (ESI): 735,0 ($M+H^+$).

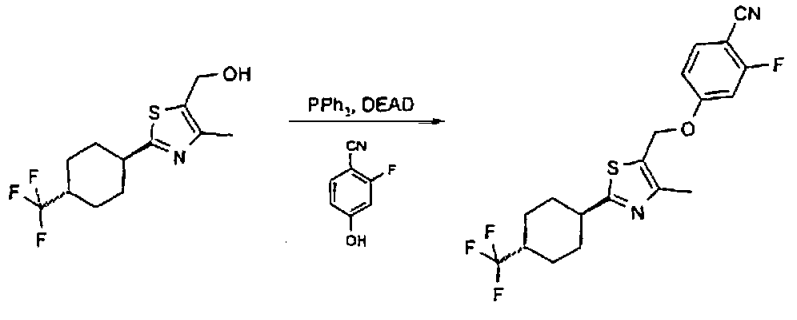
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el proceso A:

Ejemplo 65

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



2-Fluoro-4-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo

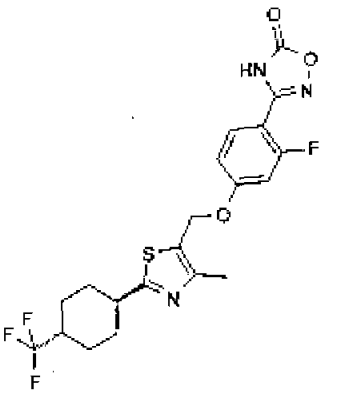


De acuerdo con el método descrito para 2-cloro-4-[4-metil-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo, se obtuvo 2-fluoro-4-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo a partir de [4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-metanol y 2-fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo.

C19H18F4N2OS (398,43), MS (ESI): 399,0 ($M+H^+$).

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

[3] Documento WO2005/111003

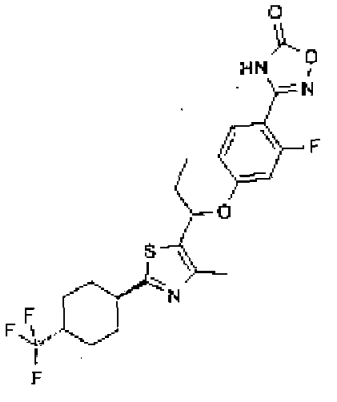


De acuerdo con el método descrito para 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-oxazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-{2-fluoro-4-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 2-fluoro-4-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-ilmetoxi]-benzonitrilo.

$C_{20}H_{19}F_4N_3O_3S$ (457,45), MS (ESI): 458,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 66

3-(2-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito para 3-{2-fluoro-4-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo.

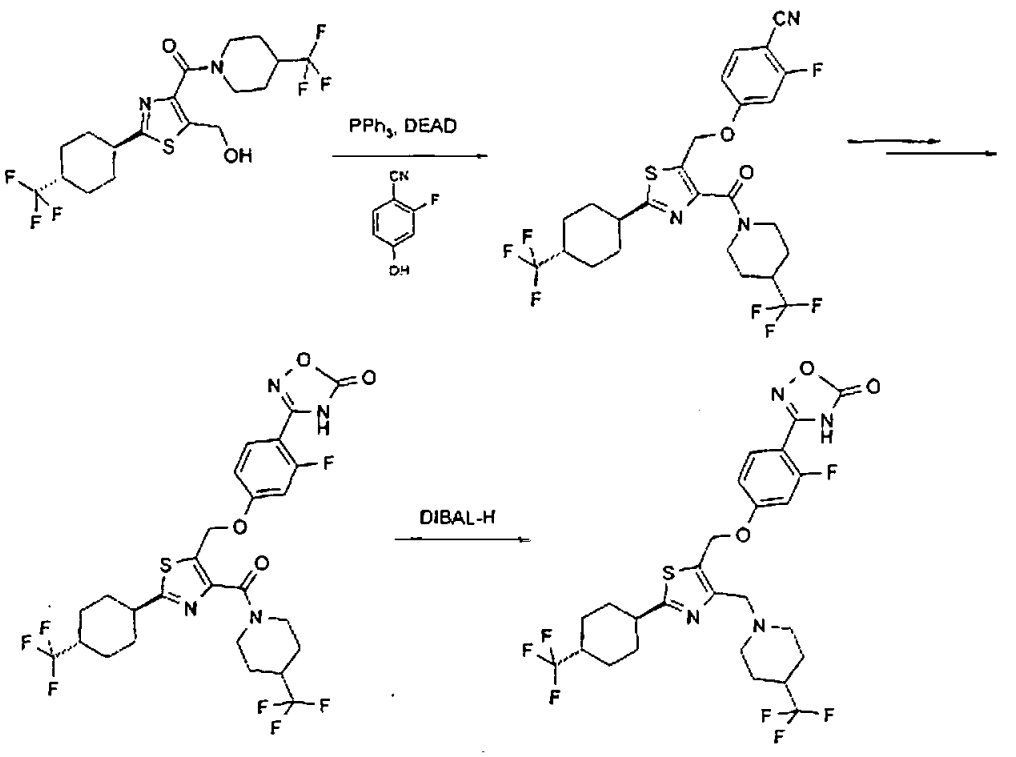
$C_{22}H_{23}F_4N_3O_3S$ (485,50), MS (ESI): 486,1 ($M+H^+$).

El racemato se separó en sus enantiómeros por HPLC sobre fase quiral (Chiralpak QN-AX, columna de 35 x 6 cm, 10 µm) con metanol al 100% como eluyente

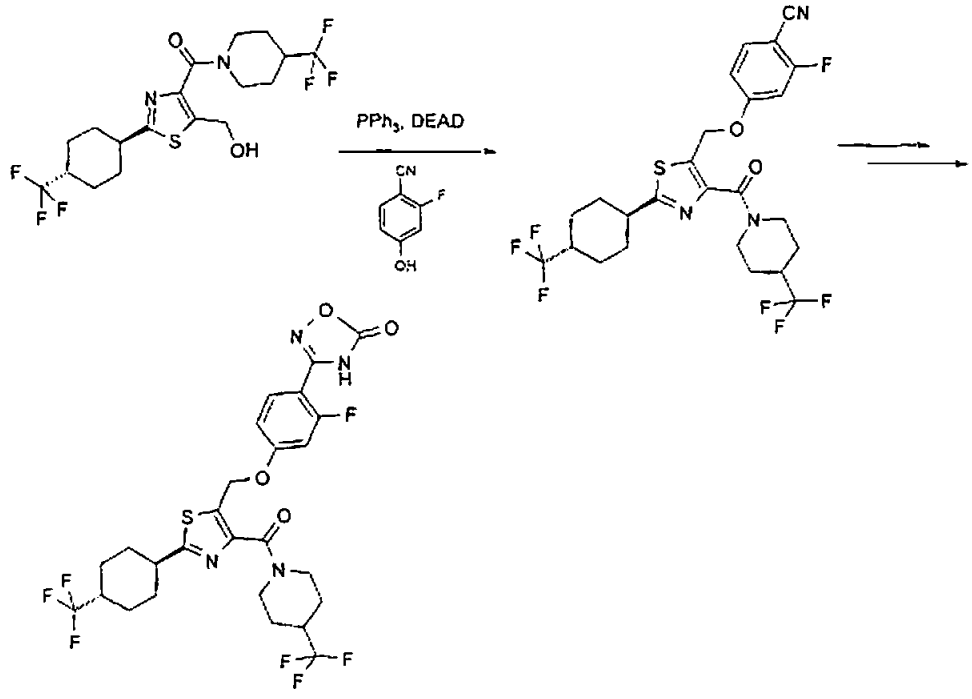
(caudal: 103 ml/min, UV 254 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por HPLC analítica sobre fase quiral (Chiralpak 50801, columna de 250 x 4,6 mm, 20 µm) con metanol al 2%/iso-propanol al 2%/acetonitrilo al 96% como eluyente (3 bares, caudal: 3 ml/min, UV 254 nm): enantiómero dextrorrotatorio: >99% de ee, Tr = 5,21 min; enantiómero levorrotatorio: >99% de ee, Tr = 8,14 min.

Ejemplo 67

3-{2-Fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



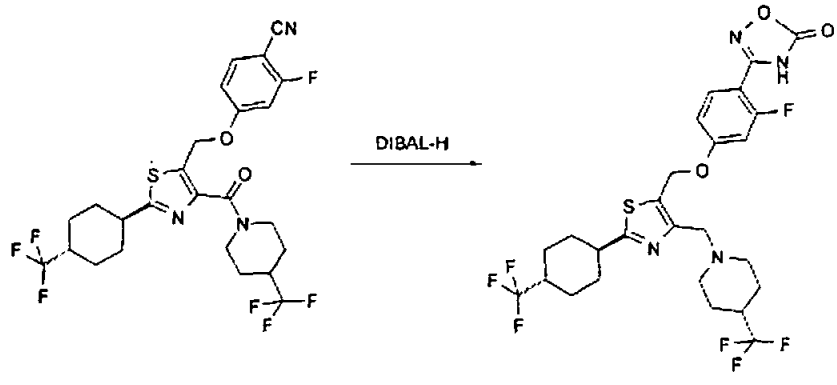
3-{2-Fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito para 3-{2-fluoro-4-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-{2-fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de [5-hidroximetil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-il]-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona y 2-fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo.

C26H25F7N4O4S (622,57), MS (ESI): 623,0 ($M+H^+$).

3-{2-Fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



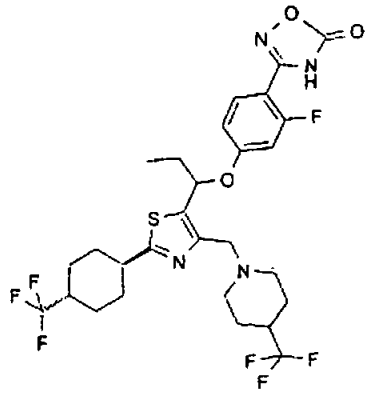
A una solución de 140 mg de 3-{2-fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona en 3 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente se le añadieron 1,1 ml de

una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una solución acuosa de NaHSO4 y diclorometano y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (diclorometano 93/acetona 7) para dar 37 mg de 3-{2-fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona en forma de un sólido blanco.

C26H27F7N4O3S (608,58), MS (ESI): 609,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 68

3-(2-Fluoro-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



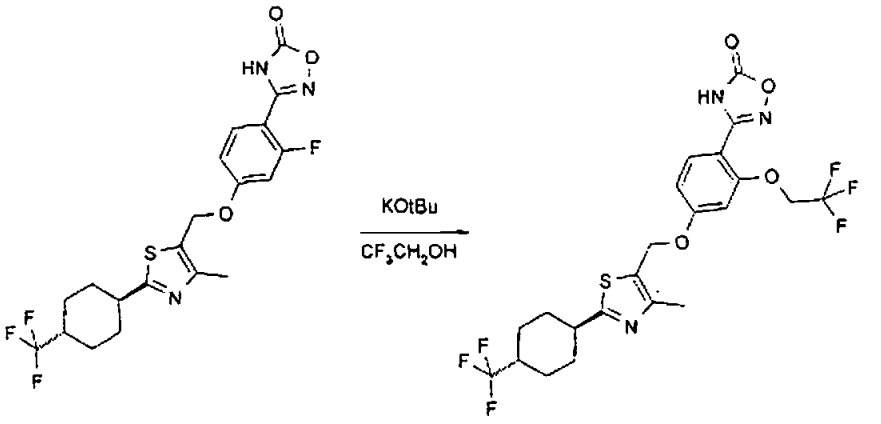
De acuerdo con el método descrito para 3-{2-fluoro-4-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-fluoro-4-{1-[2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de [5-(1-hidroxi-propil)-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-4-il]-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona y 2-fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo.

C28H31F7N4O3S (636,64), MS (ESI): 637,1 ($M+H^+$).

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

Ejemplo 69

3-[4-[4-Metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

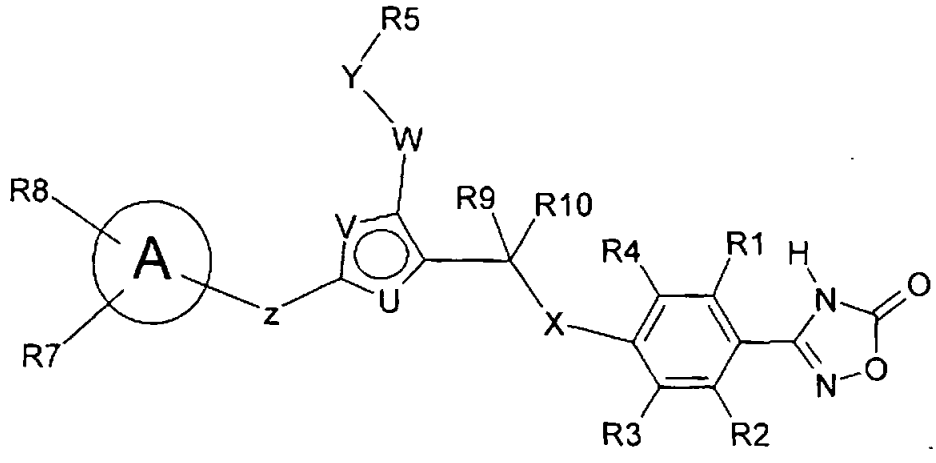


A una solución de 96 µl de trifluoroetanol a 0°C se le añadieron lentamente 1,31 ml de una solución molar de terc-butóxido potásico en terc-butanol. La solución resultante se añadió lentamente a una solución de 100 mg de 3-{2-fluoro-4-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona en 4 ml de tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante una noche dejando que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente y después se calentó a 120°C durante 45 minutos por irradiación con microondas en un tubo cerrado herméticamente. Se añadió una solución que contenía 48 µl de trifluoroetanol y 0,65 ml de una solución molar de terc-butóxido potásico en terc-butanol y la mezcla se calentó a 120°C durante 20 minutos por irradiación con microondas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en 25 ml de acetato de etilo y 25 ml de agua. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 30/acetato de etilo 70) seguido de cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (heptano 30/acetato de etilo 70) para dar 24 mg de 3-[4-[4-metil-2-(trans-1,4-trifluorometil-ciclohexil)-tiazol-5-ilmetoxi]-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona en forma de un sólido blanco.

$C_{22}H_{21}F_6N_3O_4S$ (537,48), MS (ESI): 538,0 ($M+H^+$).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I,



fórmula I

en la que

B es C(R4) o N;

R1 es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), SCH3, CN, donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o sustituidos de 1 a 5 veces con F;

R2,R3,R4 son independientemente
H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, SCH3, CN, donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o sustituidos de 1 a 5 veces con F;

R2 y R3 junto con los átomos de C a los que están unidos forman un anillo arilo (C6-C10) o heteroarilo (C5-C10);

X es O, S, S(O), S(O)2, O-CH2, S-CH2, CH2-O, CH2-S;

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

W es un enlace, alquileno (C1-C8), alquenileno (C2-C8), que están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con OH y F;

Y es un enlace, O, S, S(O), S(O)2, N(R6);

R5 es H, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C14), alquenilo (C2-C8), alquileno (C0-C4)-heterocicloalquilo (C3-C15), alquileno (C0-C4)-heterocicloalquenilo (C3-C15), alquileno (C0-C4)-heteroarilo (C5-C15), donde los grupos alquilo y alquileno pueden estar mono-, di- o trisustituidos con alquilo (C1-C4) y O-alquileno (C0-C4)-H, donde los grupos alquilo y alquileno pueden estar sustituidos de 1 a 5 veces con F, y donde los grupos cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo están mono-, di- o trisustituidos con F, Cl, Br, CF3, alquilo (C1-C4) y O-alquileno (C0-C4)-H;

R6 es H, alquilo (C1-C8) o alquenilo (C2-C8), que están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F y O-alquileno (C0-C4)-H;

R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)) forman un grupo heterocicloalquilo (C3-C9), un heterocicloalquenilo (C3-C9) o heteroarilo (C5-C9) que puede contener adicionalmente 1 a 3 heteroátomos N, O, S y que está sin sustituir o mono- o disustituido con F, CF3, alquilo (C1-C4), O-alquilo (C1-C4), OH, CH2-OH, SO2-alquilo (C1-C4), CO-alquilo (C1-C4), CO-NH2, NH-CO-alquilo (C1-C4), arilo (C6-C14) y heteroarilo (C5-C15);

Z es un enlace, alquileno (C1-C8), alquenileno (C2-C8), alquilideno (C2-C8) o alquileno (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6);

A es un anillo cicloalquilo (C3-C13) o heterocicloalquilo (C4-C15), heterocicloalquenilo (C4-C15) o heteroarilo (C5-C15);

R7, R8 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-

C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, SCF3, SF5, S(O)2CF3, O-arilo (C6-C12), arilo (C6-C12), NO2, donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F y el grupo arilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido con halógeno, alquilo (C1-C4) u O-alquilo (C1-C4);

R9 y R10 son independientemente H, alquilo (C1-C6), alquenilo (C2-C6), alquileno (C0-C6)-arilo (C6-C14), alquileno (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), alquileno (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C8), alquileno (C0-C6)-cicloalquenilo (C3-C8), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F y los grupos arilo y heteroarilo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con halógeno, alquilo (C1-C4) u O-alquilo (C1-C4);

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

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

B es C(R4) o N;

R1 es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono, di- o trisustituidos con F;

R2 es H;

R3 es H o halógeno;

R4 es H;

R2 y R3 junto con los átomos de C a los que están unidos forman un anillo arilo (C6) o heteroarilo (C5-C6);

X es O, O-CH2;

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

W es un enlace, alquileno (C1-C5);

Y es un enlace, O, N(R6);

R5 es H, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C14);

R6 es H, alquilo (C1-C8);

R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)) forman un grupo heterocicloalquilo (C3-C9), que está sin sustituir o monosustituido con CF3;

Z es un enlace, alquileno (C1-C4) o alquenileno (C2-C4);

A es un anilo cicloalquilo (C3-C8), heterocicloalquilo (C5-C6) o heteroarilo (C5-C12);

R7 es H, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, S(O)2CF3 o arilo (C6-C12), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F y el grupo arilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido con halógeno;

R8 es H;

R9 es H, alquilo (C1-C6) o alquileno (C0-C6)-aril (C6-C14)-alquileno (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F y el grupo arilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido con halógeno;

R10 es H.

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

B es CH o N

R1 es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H o cicloalquilo (C3-C7), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono, di- o trisustituidos con F;

R2, R4 son H;

R3 es H o F;

R2 y R3 junto con los átomos de C a los que están unidos forman un anillo arilo (C6) o heteroarilo (C5-C6);

X es O, OCH2;

V es N y

U es O, S;

W es un enlace, alquileno (C1-C4);

Y es un enlace, O, N(R6);

R5 es H, alquilo (C1-C8) o alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), donde los grupos alquilo y alquileno pueden estar mono-, di- o trisustituidos con F, alquilo (C1-C4) y O-alquileno (C0-C4)-H;

R6 es H, alquilo (C1-C4);

R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)) forman un heterocicloalquilo (C3-C6), que puede contener adicionalmente 1 heteroátomo N u O y que está sin sustituir o mono- o disustituido con F, CF3, CH3, OCH3 y fenilo;

Z es un enlace, alquileno (C1-C4) o alquenileno (C2-C4);

A es un anillo cicloalquilo (C5-C8) o heterocicloalquilo (C5-C10), heterocicloalquenilo (C5-C10) o heteroarilo (C5-C10);

R7, R8 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, arilo (C6-C12) o S(O)2CF3, donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F y el grupo arilo está sustituido con halógeno;

R9 H, alquilo (C1-C4), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10) o alquileno (C0-C4)-heteroarilo (C5-C6), donde los grupos alquilo, alquileno, arilo y heteroarilo están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F;

R10 H.

4. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en los que

B es C(R4);

R1 es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H o cicloalquilo (C3-C7), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono, di- o trisustituidos con F;

R2, R4 son H;

R3 es H, F;

X es O, S;

V es N y

U es O, S;

W es un enlace o alquileno (C1-C4);

Y es un enlace, O, N(R6);

R5 es H, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquileno (C0-C4)-heterocicloalquilo (C4-C6), alquileno (C0-C4)-heterocicloalquenilo (C4-C6) o alquileno (C0-C4)-heteroarilo (C5-C6), donde los grupos alquilo y alquileno pueden estar mono-, di- o trisustituidos con F, alquilo (C1-C4) y O-alquileno (C0-C4)-H y donde los grupos cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo están mono-, di- o trisustituidos con F, CF3, alquilo (C1-C4) y O-alquileno (C0-C4)-H;

R6 es H, alquilo (C1-C4);

R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)) forman un heterocicloalquilo (C3-C6), heterocicloalquenilo (C3-C6) o heteroarilo (C5-C6) que puede contener adicionalmente 1 heteroátomo N u O y que está sin sustituir o mono- o disustituido con F, CF3, CH3, OCH3, fenilo y heteroarilo (C5-C6);

Z es un enlace, alquileno (C1-C4), alquilideno (C2-C4) o alquileno (C1-C4)-O-alquilo (C1-C4);

A es un anillo cicloalquilo (C5-C8) o heterocicloalquilo (C5-C10), heterocicloalquenilo (C5-C10) o heteroarilo (C5-C10);

R7, R8 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H o arilo (C6-C12), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con F y el grupo arilo está sustituido con halógeno;

R9 y R10 son independientemente H, alquilo (C1-C4), alquileno (C0-C4)-fenilo, alquileno (C0-C4)-heteroarilo (C5-C6).

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

R1 es H, F, Cl, CH3, OCH3, OCHF2, OCH2CF3 o ciclopropilo.

6. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en los que

R1 es OCH3, OCHF2 u OCH2CF3.

7. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en los que

R1 es H, F, Cl, CH3 o ciclopropilo.

8. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en los que

R2 y R3 son H.

9. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en los que

X es O o O-CH2-.

10. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, en los que

V es N y U es O; o

V es N y U es S.

11. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 0, en los que

R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo

heterocicloalquilo (C3-C7), que puede contener adicionalmente de 1 a 2 heteroátomos N, O, S, que están sin sustituir o mono- o disustituidos con F, CF3, CH3, u OCH3.

12. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, en los que

Z es un enlace.

13. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, en los que

R7 es H, F, CH3, CH2CH3, CF3, OCH3 o fenilo; y

R8 es H.

14. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13, en los que

R9 es etilo, CF2CH2CH3, CF3, CH2-fenilo, CH2-(4-F-fenil) o CH2- piridilo y

R10 es H.

15. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 14, en los que

A es ciclohexilo,

R7 es 4-CF3,

R8 es H y

R1 es O-CH3, O-CH2CF3 o –O-CHF2.

16. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 15, en los que

W es –CH2-,

Y es un enlace y

R5 es H.

17. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 16, en los que

B es C(R4);
R1 es H, F, Cl;
R2, R3, R4 son H;
X es O o O-CH2;
V es N;
U es S;
W es –CH2-;
Y es un enlace;
R5 es H;
Z es un enlace;
A es piridinilo o ciclohexilo;
R7 es CF3;
R8 es H;
R9 es CH2-CH3, CF3, CF2-CH2-CH3, CH2-4F-fenilo o CH2-piridilo y
R10 es H.

18. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, en los que

B es C(R4);
R1 es O-CH3, O-CH2CF3 o –O-CHF2;
R2, R4 son H;
R3 es H o F;
X es O;
V es N;
U es O o S;
W es un enlace o –CH2-;
Y es un enlace o N(R6);
R5 es CH3;
R6 es CH3;
R5 y R6 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de piperidina

que está sustituido con CF3;

Z es un enlace;

A es ciclohexilo;

R7 es 4-CF3;

R8 es H;

R9 es H o etilo;

R10 es H.

19. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 18.

20. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 18, y una o más sustancias activas que tienen efectos beneficiosos en las alteraciones metabólicos o trastornos asociados frecuentemente con éstas.

21. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 18, y uno o más antidiabéticos.

22. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 18, y uno o más moduladores de lípidos.

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

24. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 18, para tratar y/o prevenir trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.

25. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 18, para tratar y/o prevenir la diabetes mellitus, incluyendo la

prevención de secuelas asociadas con ésta.

26. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 18, para tratar y/o prevenir dislipidemias y sus secuelas.

27. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 18, para tratar y/o prevenir estados que pueden estar asociados con el síndrome metabólico.

28. El uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 18 para tratar y/o prevenir trastornos desmielinizantes y otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso central y periférico.

29. El uso de compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 18, combinados con al menos un compuesto activo adicional, para tratar trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de utilización de la glucosa.

30. El uso de compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 18, combinados con al menos un compuesto activo adicional, para tratar trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.

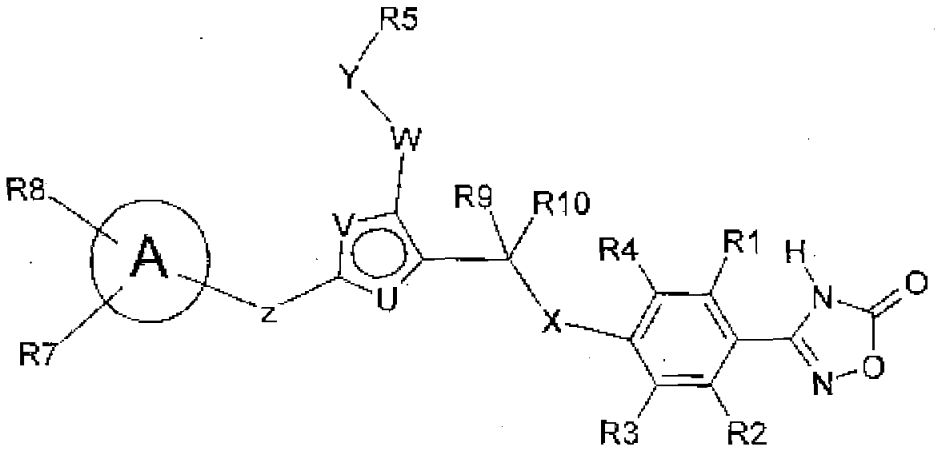
31. Un proceso para preparar un producto farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende mezclar el compuesto activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y poner esta mezcla en una forma de administración adecuada.

RESUMEN

DERIVADOS DE FENIL- Y PIRIDINIL-1,2,4-OXADIAZOLONA, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO COMPUESTOS FARMACÉUTICOS

La invención se refiere a derivados de fenil-1,2,4-oxadiazolona en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y formas tautoméricas que muestran actividad agonista de PPARdelta. Lo que se describe son compuestos de la fórmula I,

(I)



donde los radicales son como se han definido, y sus sales fisiológicamente aceptables y procesos para su preparación. Los compuestos son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos de metabolismo de ácidos grasos y trastornos de 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.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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. MATHIAS URMANN, DR. WOLFGANG WENDLER, DR. MAIKE GLIEN, DR. PATRICK BERNADELLI, DR. KAREN CHANDROSS, LAN LEE**

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

(30) Prioridad	(31) **N° Prioridad**	32) **Fecha**	(33) **País**
	05021277.8	**29/09/2005**	**EP**

(85) Fecha inicio fase nacional: 22 de julio de 2007
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **26/09/2006**
N° de solicitud **PCT/EP2006/009303**

(87) Publicación internacional
Fecha: **12/04/2007**
N° publicación: **WO 2007/039177 A3**

(54) Titulo: **DERIVADOS DE FENIL-1,2,4-OXADIAZOLONA, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO COMPUESTOS FARMACÉUTICOS**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung K 801
Vorg.
Eing.: 08. Aug. 2007
O WV
Ablegen mit PCT
O Vert. wie Vorg. angegeb.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/009303 323

W1

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

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

Date of mailing *(day/month/year)* 25 July 2007 (25.07.2007)	
Applicant's or agent's file reference DE2005/044	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP2006/009303	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	State of Nationality	State of Residence
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstrasse 50 65929 Frankfurt am Main Germany	DE	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	State of Nationality	State of Residence
SANOFI-AVENTIS 74, avenue de France F-75013 Paris France	FR	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 International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Blanc Veronique e-mail Veronique.Blanc@wipo.int Telephone No. +41 22 338 96 66

324

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-030798- -00000-0000
Fecha: 2008-03-28 14:09:18 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 323

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

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

COMPLETA (X) INCOMPLETA ( )

DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

EZQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

Firma responsable: Claudia M Nava Cortes

Fecha: _____

35

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	8 30798
	Solicitud internacional	PCT/*EP2006/009303
	Fecha inicio fase nacional	29/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5941

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 MAYO 2008
adpall