CSA719404

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

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

INVENTARIO

PCT

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. 08-30800

54. TITULO: **DERIVADOS DE FENIL-[1,2,4]-OXADIAZOL-5-ONA CON GRUPO FENILO, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K31/4245
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

Cesión
24-04-2008

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-030800- -00000-0000
Fecha: 2008-03-28 14:11:21 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTE/YII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 248

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 [ ] Cual:
Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO (74)

Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA
Dirección: Carrera 11A No. 94-76, Of. 308
Teléfono: 616 1948 Fax: 616 3976
E-mail: GUSTAVO_HOLLMANN@etb.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [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/EP2006/009304 Fecha 26/09/2006
Publicación Internacional No. WO 2007/039178 A2 Fecha 12/04/2007

(6) Título (54)

DERIVADOS DE FENIL-[1,2,4]-OXADIAZOL-5-ONA CON GRUPO FENILO, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACEUTICOS

(7) Clasificación Internacional (51) A61K31/4245 // A61P3/00 // A61P25/28

(8) Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] NO [ ]	EP	29/09/2005	05021235.6

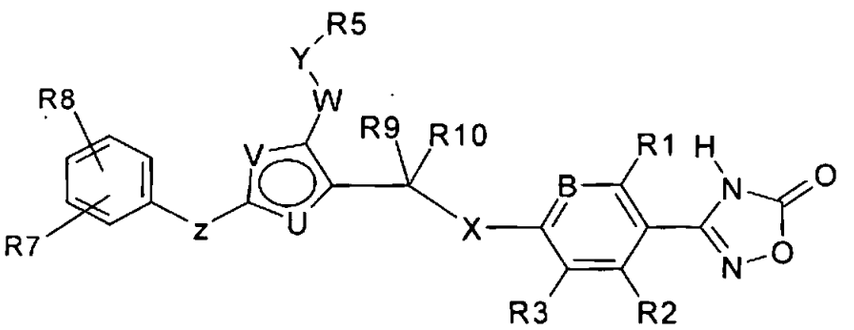
(9) Comprobante de pago No. 08-24,584 **Fecha** 26 de marzo de 2008

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:



(I)

(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 - P20192

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

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

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

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

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

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

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

4
P20192

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : OC - 24,594
FECHA : MARZO 26 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-030800- -00000-0000
Fecha: 2008-03-28 14:11:21 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIY!! Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 248

***** 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	062704307	4638722	26/03/2008	3,021,000.00

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

CANT.	REMITISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	53005 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. 5
P.6008/
DE PATIÑO

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
actes mentionnés dans le présent document

POMMERY, Notaire Associé à PA

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 POMMERY

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° 17490

9. Sceau : Mme TEPLIER

10. Signature :

L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou ...ère sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document e...

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

10 MAR 2008

CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading [illegible] (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.

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 Yaïse POMMERY
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à PARIS
6. le 22/02/2007
7. *par le Procureur général près la Cour d'appel de* PARIS
8. sous n° 17350
9. Sceau :
10. Signature :

L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre qui le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document en lui-même ou que la République française approuve son contenu.

COUR D'APPEL DE PARIS

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 _____.

Este 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:

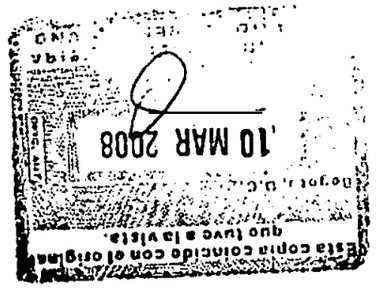
5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números **174190** y **173350**. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

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.E. 3706 Minjusticia

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



MINISTERIO DE
RELACIONES EXT...

b22036
Edgar Pinzon
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUN 28 A 11:35
Bam
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

(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 2007/039178 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/009304

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05021235.6 29 September 2005 (29.09.2005) EP

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: KEIL, Stefanie [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). URMANN, Matthias [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). MATTER, Hans [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). WENDLER, Wolfgang [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). GLIEN, Maike [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 (US).

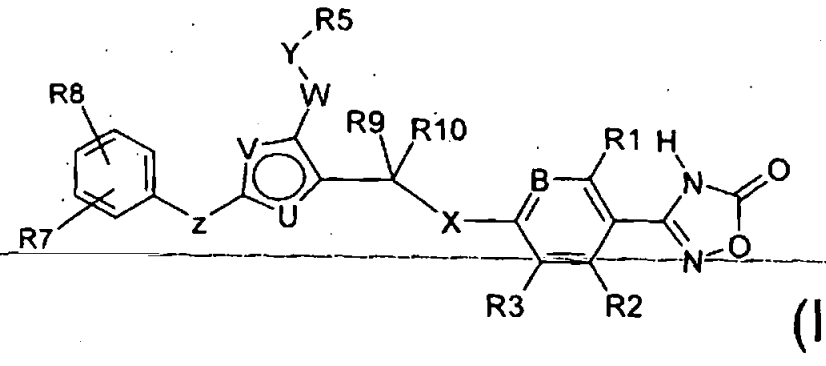
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, 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:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

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

(54) Title: PHENYL-[1,2,4]-OXADIAZOL-5-ONE DERIVATIVES WITH PHENYL GROUP, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to phenyl-[1 ,2,4]-oxadiazol-5-one derivatives with phenyl group 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 2007/039178 A2

Phenyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-one derivatives with phenyl group, processes for their preparation and their use as pharmaceuticals

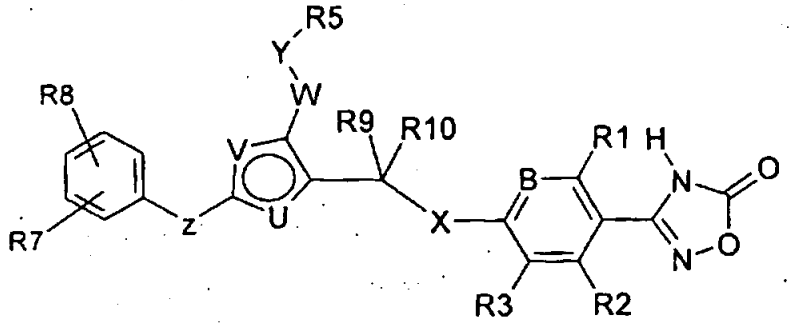
The invention relates to phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-one derivatives with phenyl group and to their physiologically acceptable salts and physiologically functional derivatives showing PPARdelta agonist activity.

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 is based on the object of providing compounds, which permit therapeutically utilizable modulation of lipid and/or carbohydrate metabolism and are thus suitable for the prevention and/or treatment of diseases such as type 2 diabetes and atherosclerosis and the diverse sequelae thereof. Another purpose of the 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 and PPARalpha, however it being possible for the extent of the relative activation to vary depending on the compounds.

Compounds of the present invention are described by formula I:



formula I

wherein

R1 is H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, SCH3, CN, (C6-C10) aryl, wherein alkyl, alkylene and aryl are unsubstituted or 1- to 5-fold substituted by F;

B is C(R4) or N;

R2,R3 are independently
is H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, SCH3, CN, (C6-C10) aryl, wherein alkyl, alkylene and aryl are unsubstituted or 1- to 5-fold substituted by F;

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

R4 is H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, SCH3, CN, (C6-C10) aryl, wherein alkyl, alkylene and aryl are unsubstituted or 1- to 5-fold substituted by F;

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

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

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

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

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

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, (C2-C8) alkenyl, (C0-C4) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl , wherein alkyl and alkenyl 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;

R7, R8 are independently selected from the group consisting of H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, SCF3, SF5, S(O)2CF3, (C0-C4) alkylene-O-(C6-C12) aryl, (C0-C4) alkylene-(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 is (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, heteroaryl, cycloalkyl and cycloalkenyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by halogen, (C1-C4) alkyl, -CF3, -CHF2, or O-(C1-C4)alkyl;

R10 is H, F, (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, heteroaryl, cycloalkyl and cycloalkenyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by halogen, (C1-C4) alkyl, -CF3, -CHF2, or O-(C1-C4) alkyl;

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

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

B is (C(R4) and
R4 is H.

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

X is O, 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

R1 is H, halogen, (C1-C4) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C2) alkylene-H, (C3-C6) cycloalkyl, phenyl, wherein alkyl, alkylene and phenyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F.

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

R2 is H and
R3 is H, F

or

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

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

R2 is H and
R3 is H, F.

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-C6) heteroaryl ring.

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

W is CH2,
Y is a bond,
R5 is H.

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

U is O, S and
V is N.

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

U is S and
V is N.

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

wherein

R7 is F, Cl, (C1-C4) alkyl, (C0-C2) alkylene-O-(C1-C2) alkylene-H, (C0-C4) alkylene-phenyl, wherein alkyl, alkylene and phenyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F, and

R8 is H.

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

R7 is in para position to Z.

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

R8 is H.

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

R9 is (C1-C4) alkyl, (C0-C3) alkylene-(C6-C10) aryl, (C0-C3) alkylene-(C5-C6) heteroaryl, (C0-C3) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl, wherein alkyl and alkylene, are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and aryl , heteroaryl and cycloalkyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by halogen, (C1-C4) alkyl, -CF3, -CHF2, or O-(C1-C4)alkyl; and

R10 is H.

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

W is a bond, (C1-C3) alkylene;

Y is a bond, N(R6) and

R5 is H, (C1-C3) alkyl, wherein alkyl can be mono-, di- or trisubstituted by F;

R6 is H, (C1-C3) alkyl, wherein alkyl can be mono-, di- or trisubstituted by F;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a (C4-C6)-heterocycloalkyl, which can contain additionally 1 to 2 heteroatoms N, O, S and which is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, (C1-C3) alkyl, O-(C1-C3) alkyl;

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

R1 is H, halogen, (C1-C4) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C2) alkylene-H, (C3-C6) cycloalkyl, phenyl, wherein alkyl, alkylene and phenyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F;

R9 is (C1-C4) alkyl, (C0-C3) alkylene-phenyl, (C0-C3) alkylene-(C5-C6) heteroaryl, (C0-C3) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl, wherein alkyl, alkylene, phenyl , heteroaryl and cycloalkyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F; and

R10 is H.

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

R1 is H, halogen, (C1-C4) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C2) alkylene-H, (C3-C6) cycloalkyl, phenyl, wherein alkyl, alkylene and phenyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F;

W is a bond, (C1-C3) alkylene;

Y is a bond, N(R6) and

R5 is H, (C1-C3) alkyl, wherein alkyl can be mono-, di- or trisubstituted by F;

R6 is H, (C1-C3) alkyl, wherein alkyl can be mono-, di- or trisubstituted by F;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a (C4-C6)-heterocycloalkyl, which can contain additionally 1 to 2 heteroatoms N, O, S and which is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, (C1-C3) alkyl, O-(C1-C3) alkyl.

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

R1 is H, halogen, (C1-C4) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C2) alkylene-H, (C3-C6) cycloalkyl, phenyl, wherein alkyl, alkylene and phenyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F;

R9 is (C1-C4) alkyl, (C0-C3) alkylene-phenyl, (C0-C3) alkylene-(C5-C6) heteroaryl, (C0-C3) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl, wherein alkyl, alkylene, phenyl , heteroaryl and cycloalkyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F; and

R10 is H.

W is a bond, (C1-C3) alkylene;

Y is a bond, N(R6) and

R5 is H, (C1-C3) alkyl, wherein alkyl can be mono-, di- or trisubstituted by F;

R6 is H, (C1-C3) alkyl, wherein alkyl can be mono-, di- or trisubstituted by F;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a (C4-C6)-heterocycloalkyl, which can contain additionally 1 to 2 heteroatoms N, O, S and which is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, (C1-C3) alkyl, O-(C1-C3) alkyl;

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

R1 is H, halogen, OH, O-(C1-C2) alkyl, (C3-C6) cycloalkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F;

R2 is H;

R3 is H, F;

B is C(R4) and
R4 is H;

X is O, O-CH2;

V is N and
U is O, S;

W is a bond, CH2;

Y is a bond, N(R6);

R5 is H, (C1-C3) alkyl, wherein alkyl can be mono-, di- or trisubstituted by F;

R6 is H, (C1-C3) alkyl, wherein alkyl can be mono-, di- or trisubstituted by F;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a (C4-C6)-heterocycloalkyl, which can contain additionally 1 to 2 heteroatoms N, O, S and which is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, (C1-C3) alkyl, O-(C1-C3) alkyl; preferably piperidine which is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, (C1-C3) alkyl, O-(C1-C3) alkyl; most preferably piperidine monosubstituted by CF3;

Z is a bond;

R7 is H, halogen, (C1-C3) alkyl, O-(C1-C3) alkyl, phenyl, wherein alkyl and phenyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F;

R8 is H ;

R9 is (C1-C4) alkyl, (C0-C3) alkylene-phenyl, (C0-C3) alkylene-(C5-C6) heteroaryl, (C0-C3) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl, wherein alkyl, alkylene, phenyl and heteroaryl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F;

R10 is H.

Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I where one or more substituents have the following meaniclaim 13ng:

R1 is H, halogen, (C1-C2) alkylene-O-(C1-C2) alkyl, (C3-C6) cycloalkyl, wherein alkylene and alkyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F;

R2 is H;

R3 is H, F;

B is C(R4) and

R4 is H;

X is O, O-CH2;

V is N and

U is O, S;

W is CH2;

Y is a bond;

R5 is H;

Z is a bond;

R7 is H, halogen, (C1-C3) alkyl, O-(C1-C3) alkyl, phenyl, wherein alkyl and phenyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F;

R8 is H ;

R9 is (C1-C4) alkyl, (C0-C3) alkylene-phenyl, (C0-C3) alkylene-(C5-C6) heteroaryl, (C0-C3) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl, wherein alkyl, alkylene, phenyl, cycloalkyl and heteroaryl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F;

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 C(R4), N;

R1 is H, F,Cl, Br, OH, O-CH3, O-CHF2, O-CH2-CF3, CF3, CH2-CH3, CH2-O-CH2-CF3, CH2-O-CH3, CH2-O-CH2-CH3; cyclopropyl;

R2 is H;

R3 is H, F;

R4 is H;

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.

X is O, CH2, O-CH2;

V is N,

U is S;

W is CH2;

Y is a bond, N(R6);

R5 is H;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a piperidine which is monosubstituted by CF3;

Z is a bond;

R7 is CF3;

R8 is H;

R9 is CH3, CH2CH3, C3H7, C4H9, CF3, CF2-CH2-CH3, phenyl, CH2-phenyl, CH2-CH2-phenyl, CH2-4-F-phenyl, CH2-pyridyl, CF2-cyclopropyl, CF2-4-CHF2-phenyl;

R10 is H.

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

R1 is F, OH, OCH3, OCHF2, OCH2CF3;

R2 is H;

R3 is H, F;

B is C(R4) and
R4 is H;

X is O;

V is N and
U is S;

W is a bond, CH2;

Y is a bond, N(R6);

R5 is CH3;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a piperidine which is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, (C1-C3) alkyl, O-(C1-C3) alkyl, preferably by CF3;

Z is a bond;

R7 is CF3;

R8 is H;

R9 is CH2-CH3;

R10 is H.

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

R1 is H Cl, F, CH3, CH2-CH3, cyclopropyl, CF3, CH2-O-CH3, CH2-O-CH2-CF3, CH2-O-CH2-CH3, 4-F-phenyl;

R2 is H;

R3 is H;

B is C(R4) and
R4 is H;

X is O, O-CH2;

V is N and
U is S;

W is CH2;

Y is a bond;

R5 is H;

Z is a bond;

R7 is CF3;

R8 is H;

R9 is CH2-CH3, CH2-phenyl , CH2-4-F-phenyl, CH2-pyridyl, CF3, CF2-CH3, -CF2-cyclopropyl;

R10 is H.

Most preferred compounds are :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3-[4-{(R)-1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one

3-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-4-{1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-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.

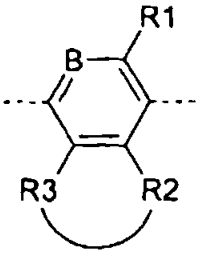
The heterocyclic rings are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by suitable groups such as, for example: F, Cl, Br, I, CF3, NO2, CN, COOH, CO-O-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, CO-O-(C1-C4) alkyl, CO-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, CO-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C15)heterocycle,, CO-N((C0-C4) 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 (-CO-), nitroso (-N=O), sulfinyl (-SO-) or sulfonyl ($-SO_2-$).

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, 5306-5361). 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 demyelynating 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): 368 (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 oxalic acid salt (WO 00/63208) or those described in WO200064884, WO2005082893);

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

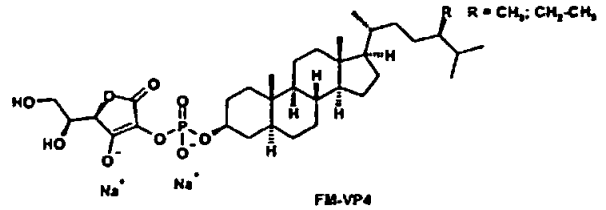
In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with NRIs (norepinephrine reuptake inhibitors) as described, for example, in WO2002053140.

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.

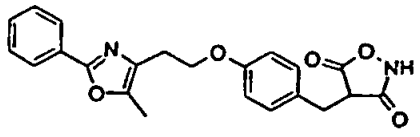
In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with antithrombotic active ingredients, such as, for example, clopidrogel.

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.

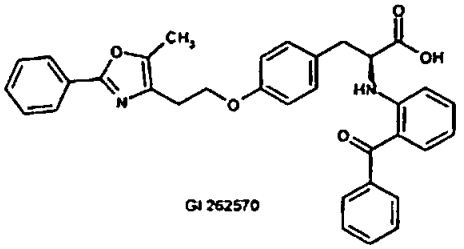
The formulae for some of the development codes mentioned above are given below.



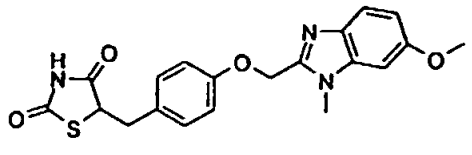
FM-VP4



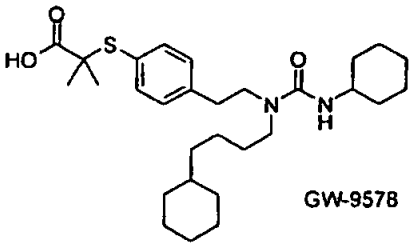
JTT-501



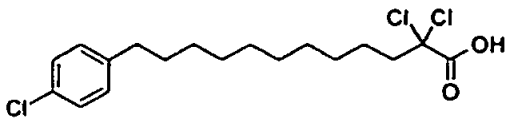
GI 262570



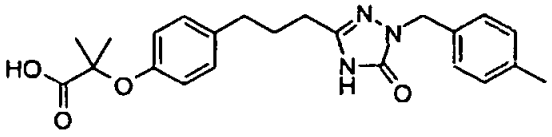
CS-011
Rivoglitazone



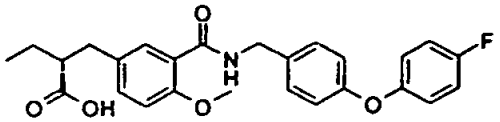
GW-9578



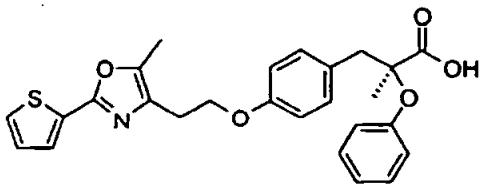
K-111



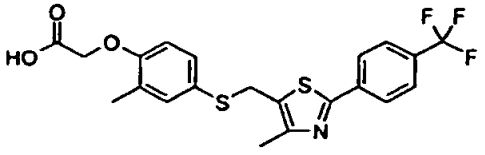
LY-674



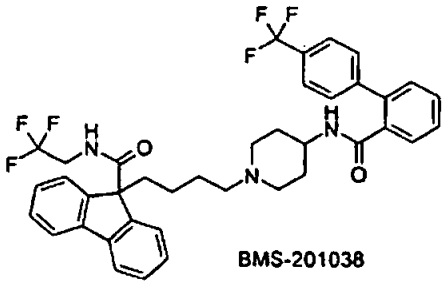
KRP-101



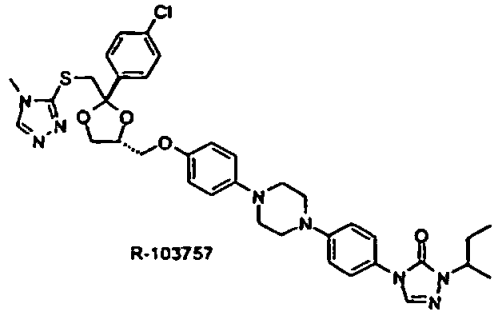
LY-510929



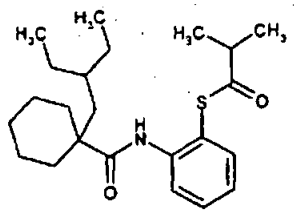
GW-501516



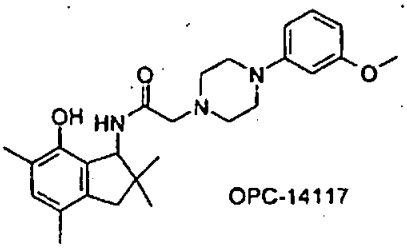
BMS-201038



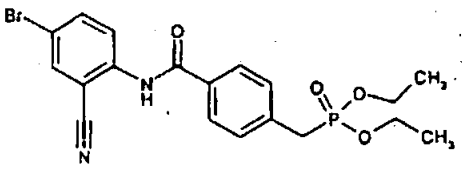
R-103757



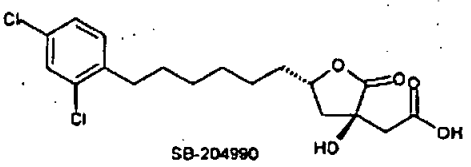
JTT-705



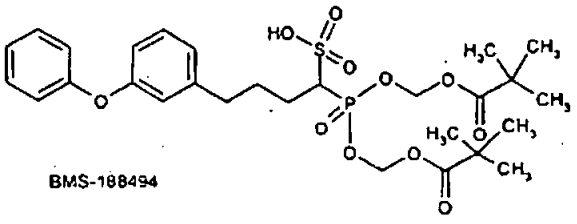
OPC-14117



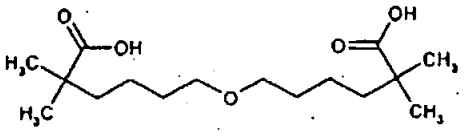
NO-1886



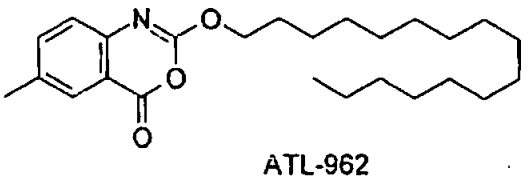
SB-204990



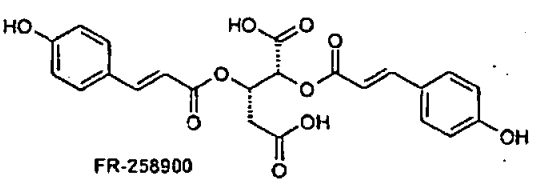
BMS-188494



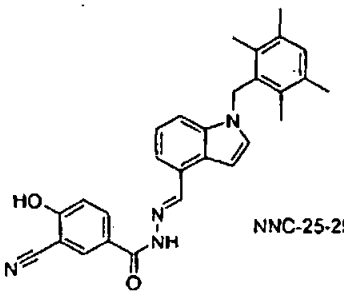
CI-1027



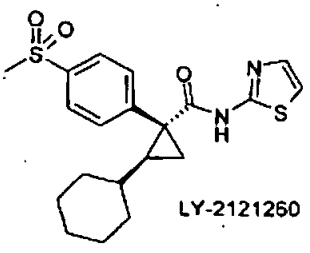
ATL-962



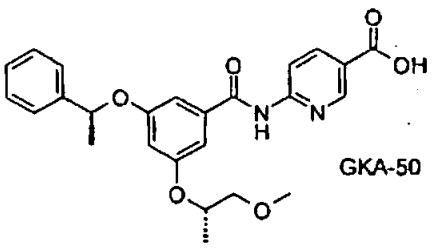
FR-258900



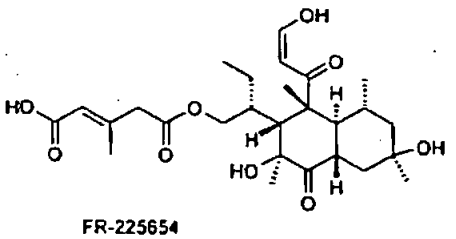
NNC-25-2504



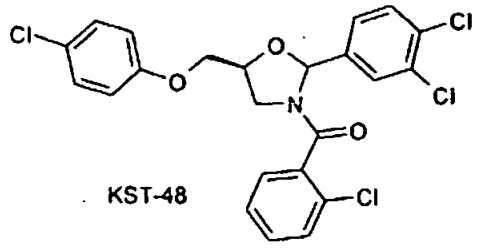
LY-2121260



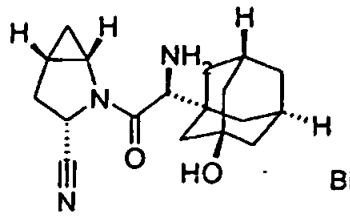
GKA-50



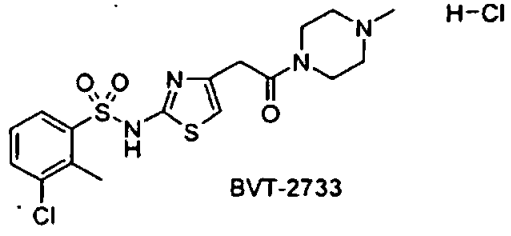
FR-225654



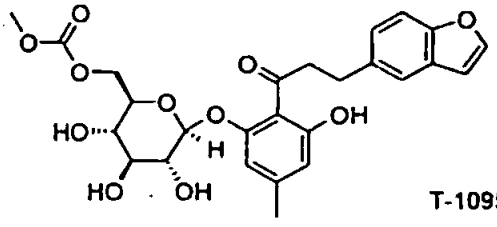
KST-48



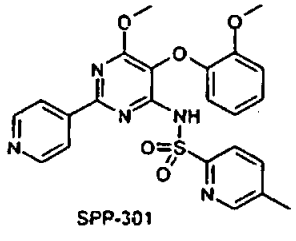
BMS-477118



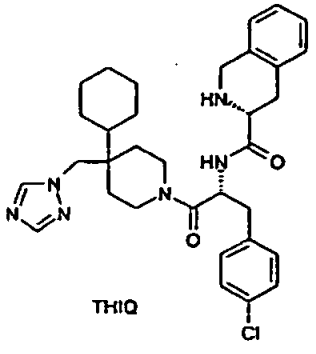
BVT-2733



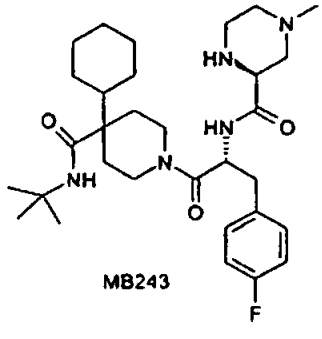
T-1095



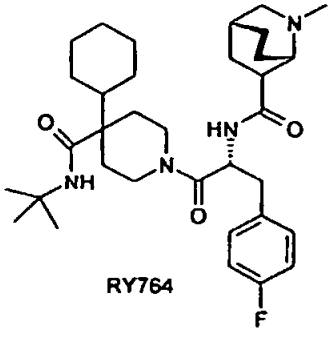
SPP-301



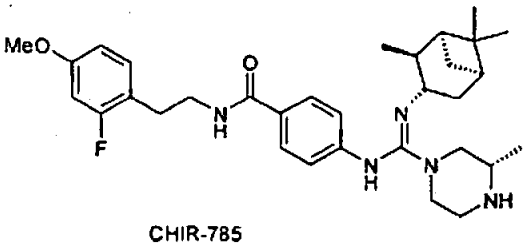
THIQ



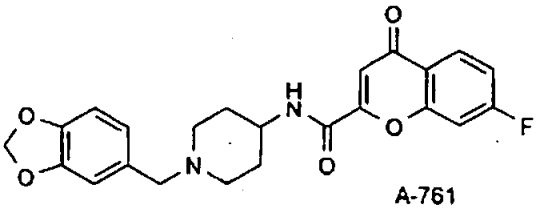
MB243



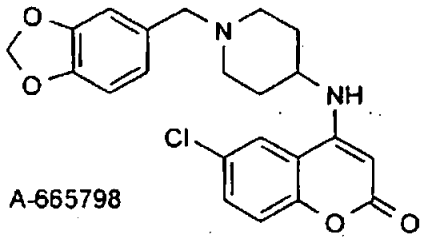
RY764



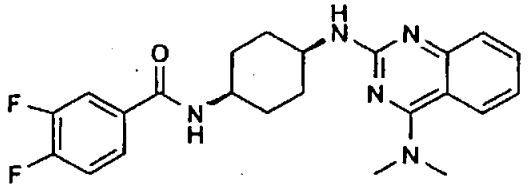
CHIR-785



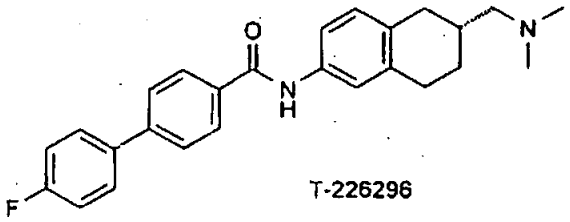
A-761



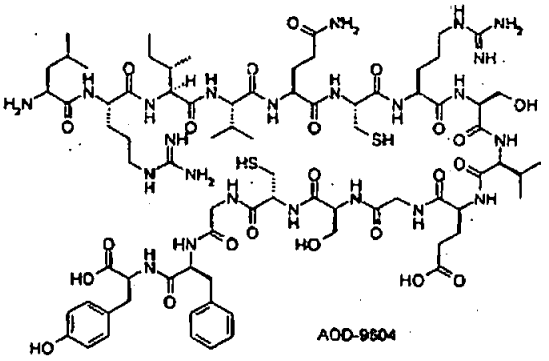
A-665798



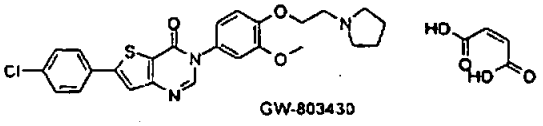
ATC-0175



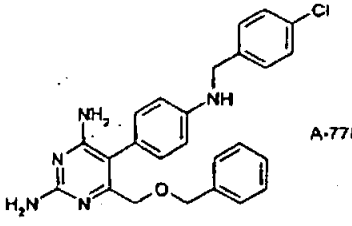
T-226296



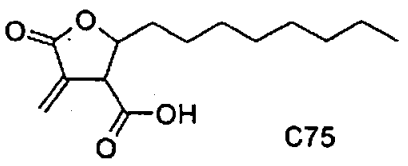
AOD-9604



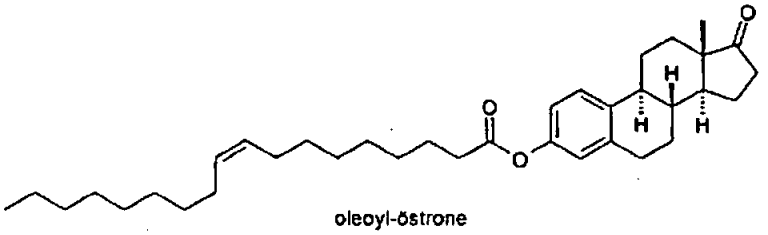
GW-803430



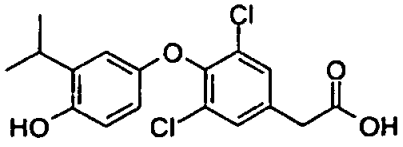
A-778193



C75



oleoyl-östrone



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 (#10136-027, 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 (# 353612, 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 49 in this assay are in the range from 5 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

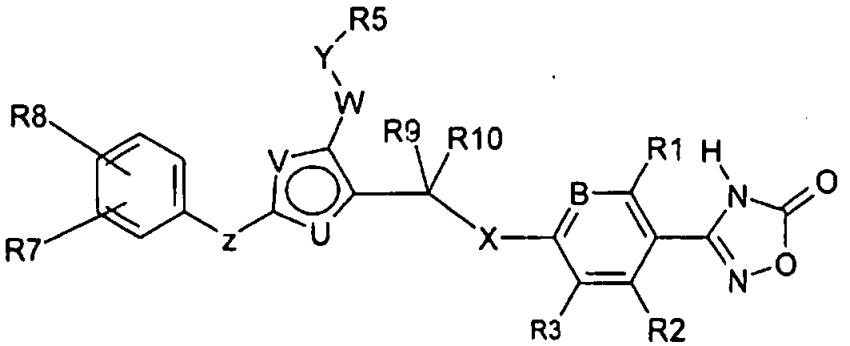
PPARdelta-LBD) was isolated by selection with zeocin (0.5 mg/ml) and G418 (0.5 mg/ml).

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 0.2 nM to >10 µM were measured for the PPAR agonists of Examples 1 to 49 described in this application. Compounds of the invention of the formula I activate the PPARdelta receptor.

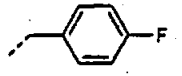
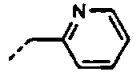
The examples given in Table I serve to illustrate the invention, but without limiting it.

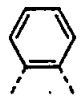
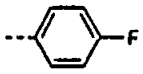
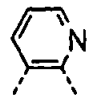


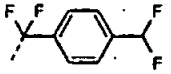
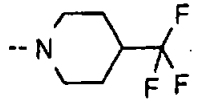
where R8 and R10 = H and Z is a bond.
A dotted line means the point of attachment.

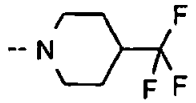
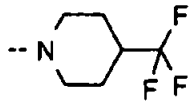
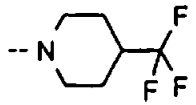
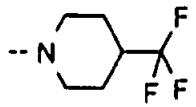
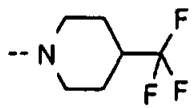
Table I

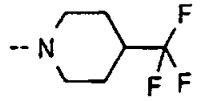
Example	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
1	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH3
2	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH(CH3)2
3	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH(CH3)2
4	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3

Example	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
5	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH2-Ph
6	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-Ph
7	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-(CH2)2Ph
8	O	-CH2-	bond	H	-	O	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-(CH2)2Ph
9	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	
10	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	
11	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	Br	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
12	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	-CH2OCH2CF3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
13	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	-CH2OCH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
14	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	-CH2OCH2CH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
15	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	-CH2CH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
16	O	-CH2-	bond	H	-	S	N		H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3

Example	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
17	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	H			p-CF3	CH	-CH2CH3
18	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	-CF3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
19	O	-CH2-	bond	H	-	S	N		H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
20	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CF3
21	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
22	-OCH2-	-CH2-	bond	H	-	S	N	F	H	H	p-CF3	CH	-CF3
23	-OCH2-	-CH2-	bond	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CF3
24	-OCH2-	-CH2-	bond	H	-	S	N		H	H	p-CF3	CH	-CF3
25	-OCH2-	-CH2-	bond	H	-	S	N	H			p-CF3	CH	-CF3
26	-OCH2-	-CH2-	bond	H	-	S	N	H			p-CF3	CH	-CF3
27	-OCH2-	-CH2-	bond	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	N	-CF3

Example	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
28	-OCH2-	-CH2-	bond	H	-	S	N	F	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
29	-OCH2-	-CH2-	bond	H	-	S	N	H			p-CF3	CH	-CH2CH3
30	-OCH2-	-CH2-	bond	H	-	S	N	H	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
31	-OCH2-	-CH2-	bond	H	-	S	N	H	H	H	p-CF3	CH	-CF2CH2CH3
32	-OCH2-	-CH2-	bond	H	-	S	N	H	H	H	p-CF3	CH	
33	-OCH2-	-CH2-	bond	H	-	S	N	H	H	H	p-CF3	CH	
34	-CH2-	-CH2-	bond	H	-	S	N	F	H	H	p-CF3	CH	-(CH2)3CH3
35	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	F	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
36	O	-CH2-				S	N	F	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
37	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	-OCHF2	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
38	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	-OCH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3

Example	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
39	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	-OH	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
40	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	-OCH3	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3
41	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	-OCHF2	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3
42	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
43	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3
44	O	-CH2-				S	N	-OCH2CF3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
45	O	-CH2-				S	N	-OCHF2	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
46	O	-CH2-				S	N	-OCHF2	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3
47	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	-OCH2CF3	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3
48	O	-CH2-	bond	H	-	S	N	-OCH2CF3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3

Example	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
49	O	-CH2-				S	N	-OCH2CF3	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3

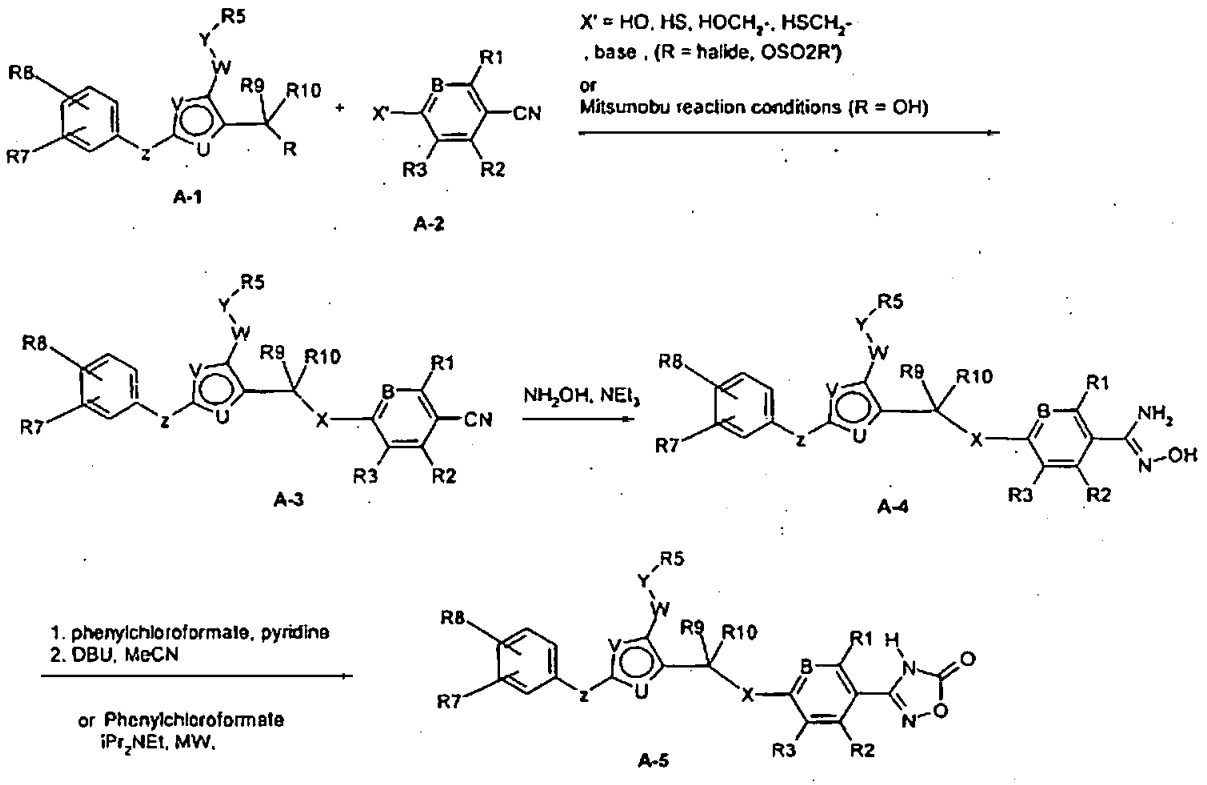
The potency of some of the described examples in the GAL4 assays are indicated in the following table :

Example	PPARdelta EC50 (μM)	PPARalpha EC50 (μM)
4	0.0002	0.012
10	0.006	4.38
16	0.001	0.117
20	0.001	0.307
22	0.017	2.64
25	0.003	0.544
27	0.017	1.21
32	0.127	>33
34	0.001	1.07
35	0.004	0.269
37	0.0005	0.223
(+)-40	0.001	0.677
42	0.008	>33
(+)-45	0.0003	1.23
48	0.001	0.087

Processes

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

Process A



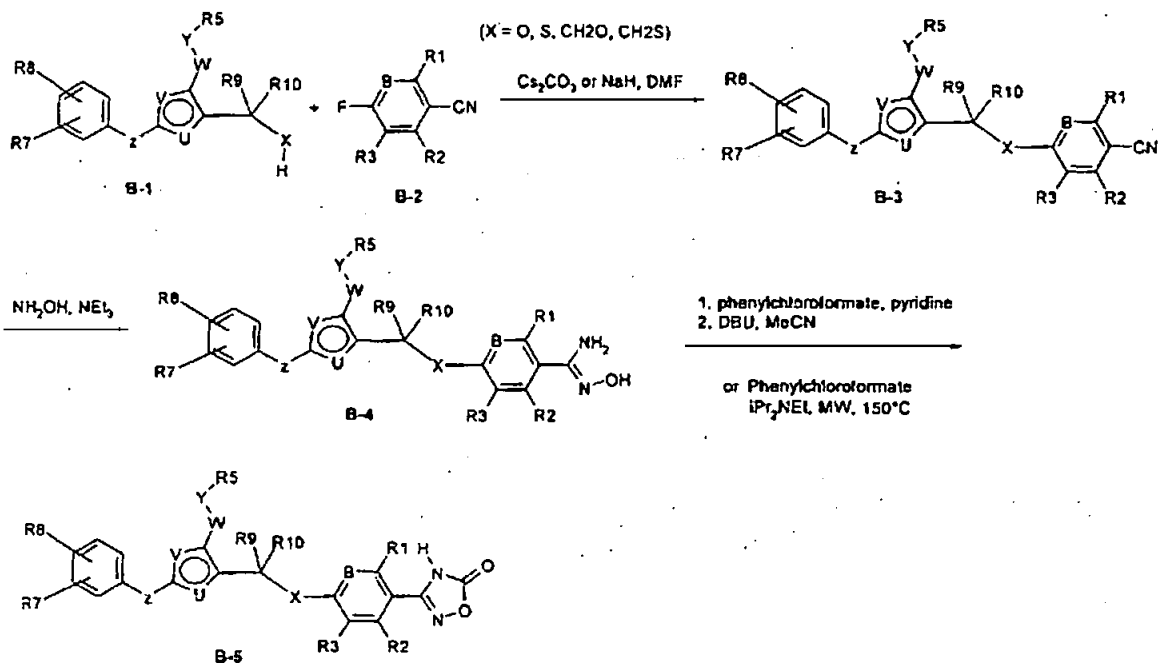
A compound of general formula A-2 where X' is -OH, -SH, - CH2OH or -CH2SH and R1, R2, R3 and B are as defined above is either reacted with a compound of general formula A-1 where R is halide (I, Br, Cl) or a sulfonate (OSO_2CH_3, $OSO_2C_6H_4CH_3$) and R5, R7, R8, R9, R10, U, V, W, Y and Z are as defined above 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-1 where R = OH and R5, R7, R8, R9, R10, U, V, W, Y and Z are as defined above under Mitsunobu reaction conditions (triphenylphosphine, diethylazodicarboxylate for instance) in an apolar solvent as dichloromethane to give a

compound of general formula A-3 where X= O, S, $-OCH_2-$ or $-SCH_2-$. The compound of 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 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 – 10** and **35-36** were obtained according to process A.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process B

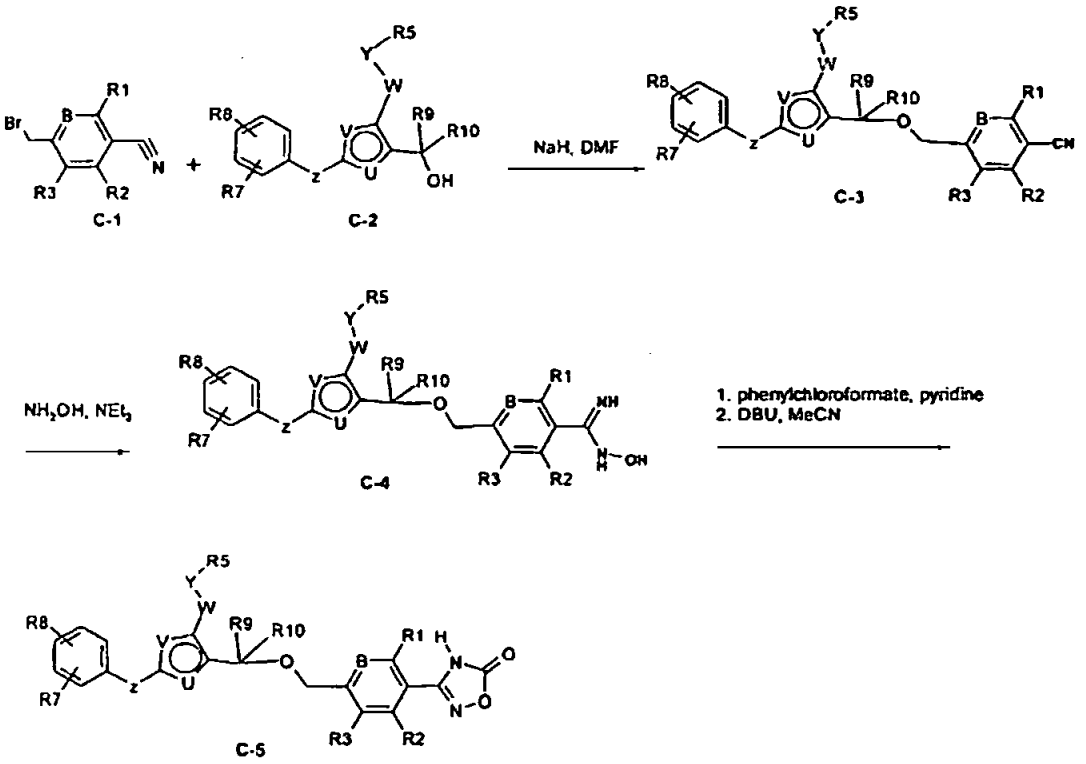


A compound of general formula B-1 where X is O, S, CH_2O or CH_2S and R5, R7, R8, R9, R10, U, V, W, Y and Z are as defined above is reacted with a fluoro-nitrile of general formula B-2 where R1, R2, R3 and B are as defined above in the presence of a base such as cesium carbonate or sodium hydride in a solvent such as dimethylformamide to give a compound of general formula B-3. As described in process A, compound B-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 B-4. This reaction can be facilitated by heating the reaction mixture under microwave irradiation. Compound B-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 **11 - 21** and **37-46** were obtained according to process B.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process C



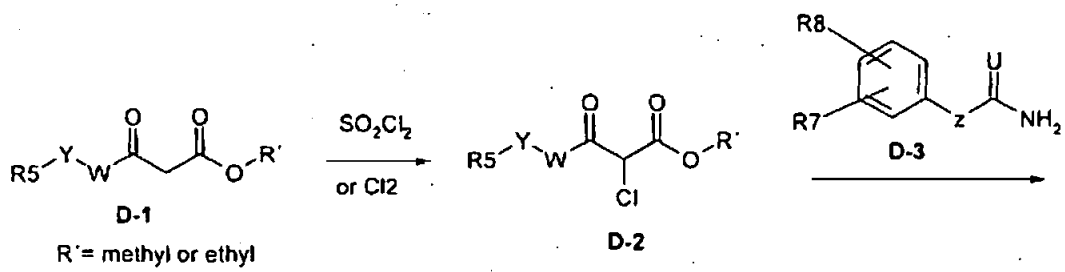
A compound of general formula C-2 where R5, R7, R8, R9, R10, U, V, W, Y and Z are as defined above is reacted with a benzylic bromide of general formula C-1 where B, R1, R2, R3 and R4 are as defined above in the presence of a base such as sodium hydride in a solvent such as dimethylformamide to give a compound of general formula C-3. As described in process A, compound C-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 C-4. This reaction can be facilitated by heating the reaction mixture under microwave irradiation. Compound C-4 is converted to the product of general formula C-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

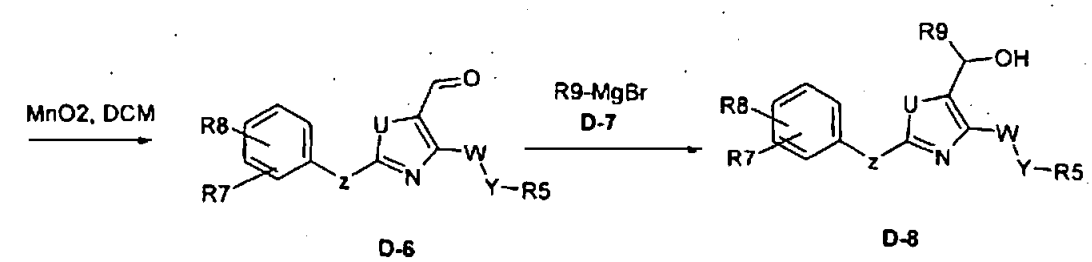
cyclization or alternatively isolating the resulting intermediate and treating it with a base as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene in a solvent as acetonitrile.

Examples **21-33** were obtained according to process C.

Process D:

This process is used for synthesizing the building blocks D-8, which correspond to general formula A-1 of process A, general formula B-1 of process B and general formula C-2 of process C, where R = OH, R10 = H, V is N and U, W, Y, Z, R5, R7, R8 and R9 are as defined above.





A 3-oxo-carboxylic acid methyl- or ethyl ester of general formula D-1 where R5, Y and W are as defined above is reacted with sulfuryl chloride or chlorine to yield the corresponding chloride of general formula D-2. This compound of general formula D-2 is reacted with a benzamide or thiobenzamide of general formula D-3, where U is S or

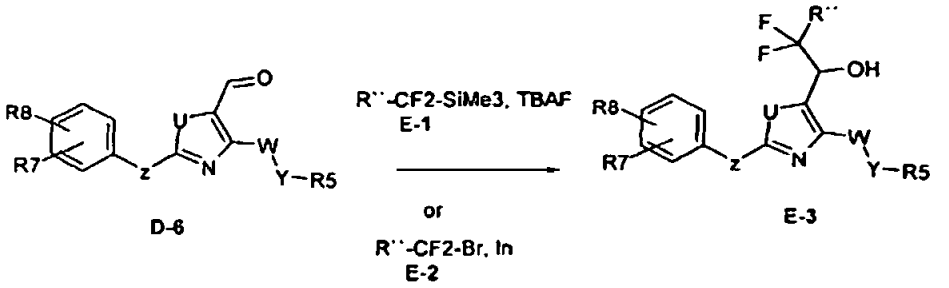
O and R7, R8 and Z are as defined above to obtain a thiazole or oxazole ester of general formula D-4. The ester of general formula D-4 is reduced with a reducing agent, for example lithium aluminium hydride, to the alcohol of general formula D-5, where R5, R7, R8, U, W, Y and Z are as defined above.

A compound of general formula D-5 is treated with an oxidizing agent as manganese dioxide in an apolar solvent as dichloromethane to obtain an aldehyde of general formula D-6 where W,Y,U, Z,A, R5, R7 and R8 are as defined above. The aldehyde of general formula D-6 is reacted with a Grignard reagent of general formula D-7, where R9 is as defined above to obtain an secondary alcohol of general formula D-8.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process E:

This process is used for synthesizing the building blocks E-3, which correspond to general formula A-1 of process A, general formula B-1 of process B and general formula C-2 of process C, where R = OH, R9 is –CF2R'', R10 = H, V is N and U, W, Y, Z, R5, R7 and R8 are as defined above.



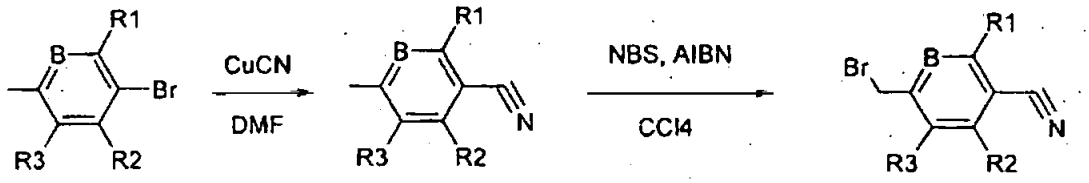
A compound of general formula D-6 (derived from process D) is treated with a difluorotrimethylsilyl reagent of general formula E-1 where R" is (C1-C5)alkyl, (C2-C5)alkenyl , (C0-C5) alkylene-(C6-C14) aryl, (C0-C5) alkylene-(C5-C15) heteroaryl, (C0-C5) alkylene-(C3-C8) cycloalkyl, (C0-C5) alkylene-(C3-C8) cycloalkenyl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by halogen, (C1-C4) alkyl , -CF3, -CHF2, or O-(C1-C4)alkyl;in a polar solvent as tetrahydrofuran with catalytic amounts of a fluoride ion source such as KF or

tetrabutyl ammonium fluoride or alternatively with a bromodifluoromethyl reagent of general formula E-2 in the presence of indium in a polar solvent as tetrahydrofuran in an ultrasonic bath to obtain a secondary alcohol of general formula E-3.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process F:

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

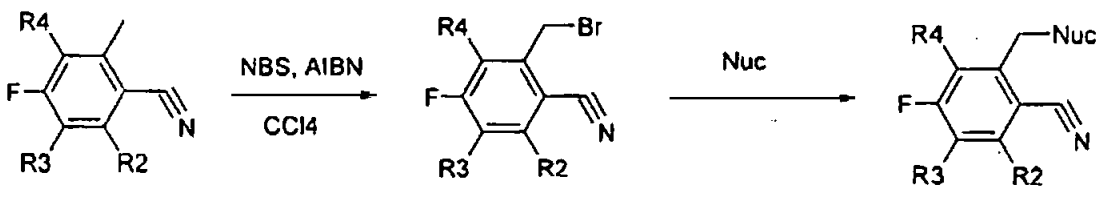


F-1 F-2 F-3

A 1-bromo-4-methyl-benzene of general formula F-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 as for example 150 – 200°C to obtain the 4-methyl-benzonitrile of of general formula F-2. The 4-methyl-benzonitrile of of general formula F-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 F-3.

Process G:

This process is used for synthesizing the building blocks G-3, which corresponds to general formula B-2 of process B, where B= C(R4), R1 = -CH2-Nuc and R2, R3 and R4 are as defined.



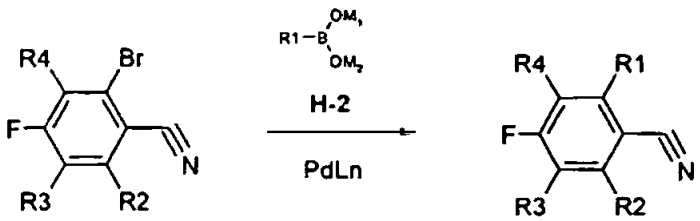
G-1 G-2 G-3

A 4-fluoro-2-methylbenzonitrile of general formula G-1 is brominated by the treatment with

N-bromosuccinimide in refluxing tetrachloromethane in the presence of a radical initiator like AIBN to obtain the 2-Bromomethyl-benzonitrile of general formula G-2. The compound of general formula G-2 is reacted with a nucleophile, for example a primary or secondary amine or a sodium salt of a thiol or an alcohol, in a polar solvent such a dimethylformamide to obtain the compound of general formula G-3.

Process H:

This process is used for synthesizing the building blocks H-3, which correspond to general formula B-2 of process B, where B= C(R4), R1, R2, R3 and R4 are as defined.

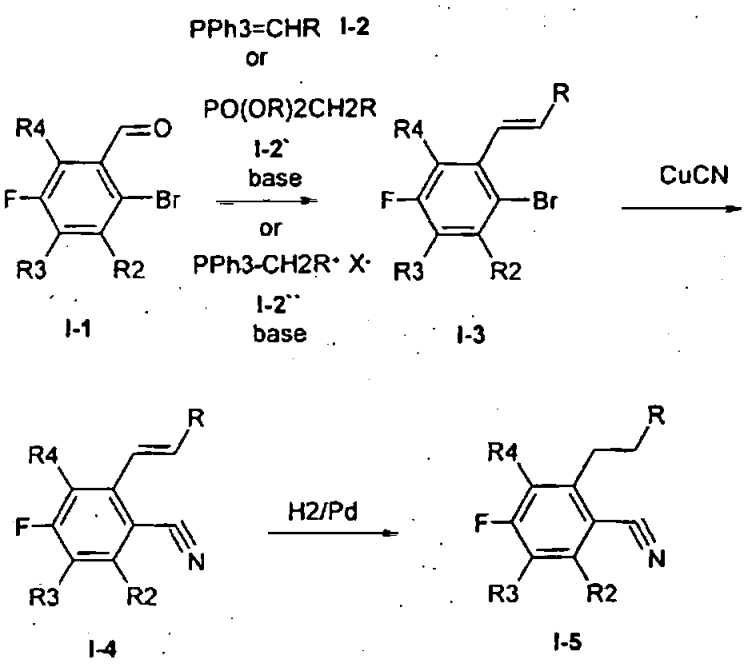


H-1 H-3

A 4-fluoro-2-bromobenzonitrile of general formula H-1 is converted to a compound of the general formula H-3 by reacting with a boronic acid or a boronic ester of general formula H-2, where M1 & M2 can be independently hydrogen or (C1-C8) alkyl. In the case of alkyl, M1/M2 can form a ring system and R1 is as defined above, using a catalytic amount of a transition metal as for example Palladium and a ligand as for example triphenylphosphin in the presence of a base as for example Cs_2CO_3 in a solvent as for example DMF/water.

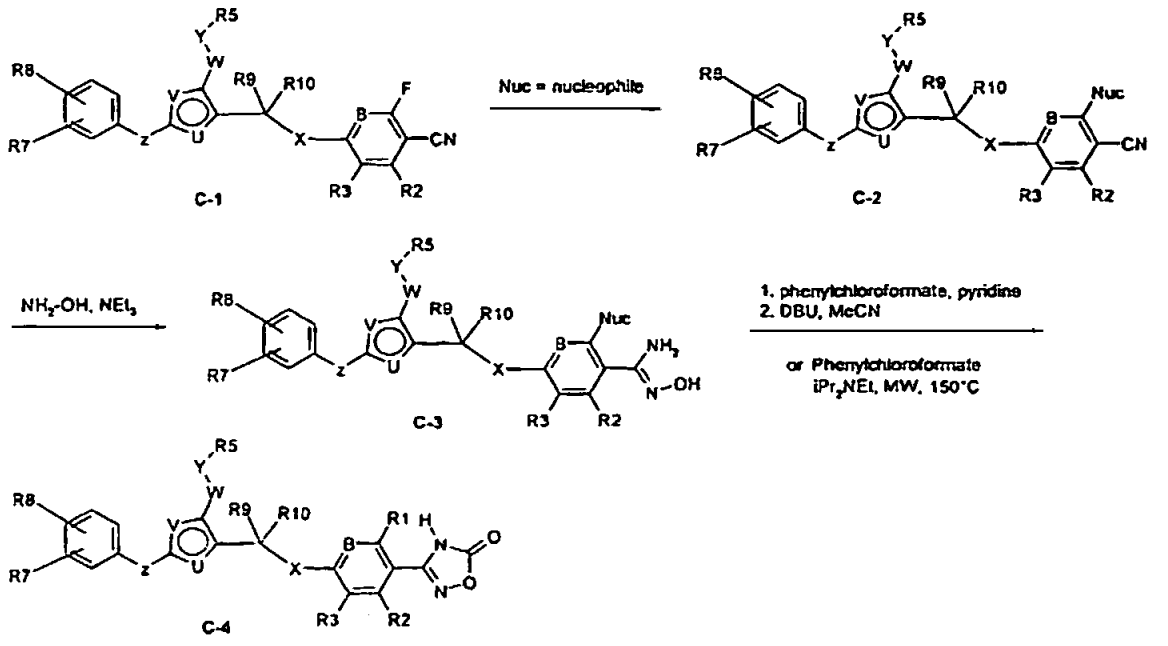
Process I:

This process is used for synthesizing the building blocks I-5, which correspond to general formula B-2 of process B, where B= C(R4), R1 is –CH2CH2R and R2, R3 and R4 are as defined.



A 2-bromo-5-fluorobenzaldehyde of general formula I-1 where R2, R3 and R4 are as defined above is reacted under Wittig type reaction conditions either with a triphenylphosphoranylidene of general formula I-2 where R is (C1-C7) alkyl, wherein alkyl is 1- to 5-fold substituetd by F;
or with a phosphonat of general formula I-2` where R is (C1-C7) alkyl, wherein alkyl is 1- to 5-fold substituetd by F in the presence of a base like sodium hydride or with a phosphonium salt of general formula I-2`` where R is (C1-C7) alkyl, wherein alkyl is 1- to 5-fold substituetd by F in the presence of a base as n-butyl lithium in a polar solvent as tetrahydrofuran to obtain a compound of general formula I-3 where R2, R3, R4 and R are as defined above. The bromide of general formula I-3 where R2, R3, R4 and R are as defined above is reacted with copper cyanide in a polar solvent as dimethylformamide at elevated temperature as for example 150 – 200°C to obtain the 4-fluoro-benzonitrile of of general formula I-4 where R2, R3, R4 and R are as defined above. The double bond of the compound of general formula I-4 may be hydrogenated with hydrogen and a palladium catalyst in a polar solvent as methanol to obtain the compound of general formula I-5 where R2, R3, R4 and R are as defined above.

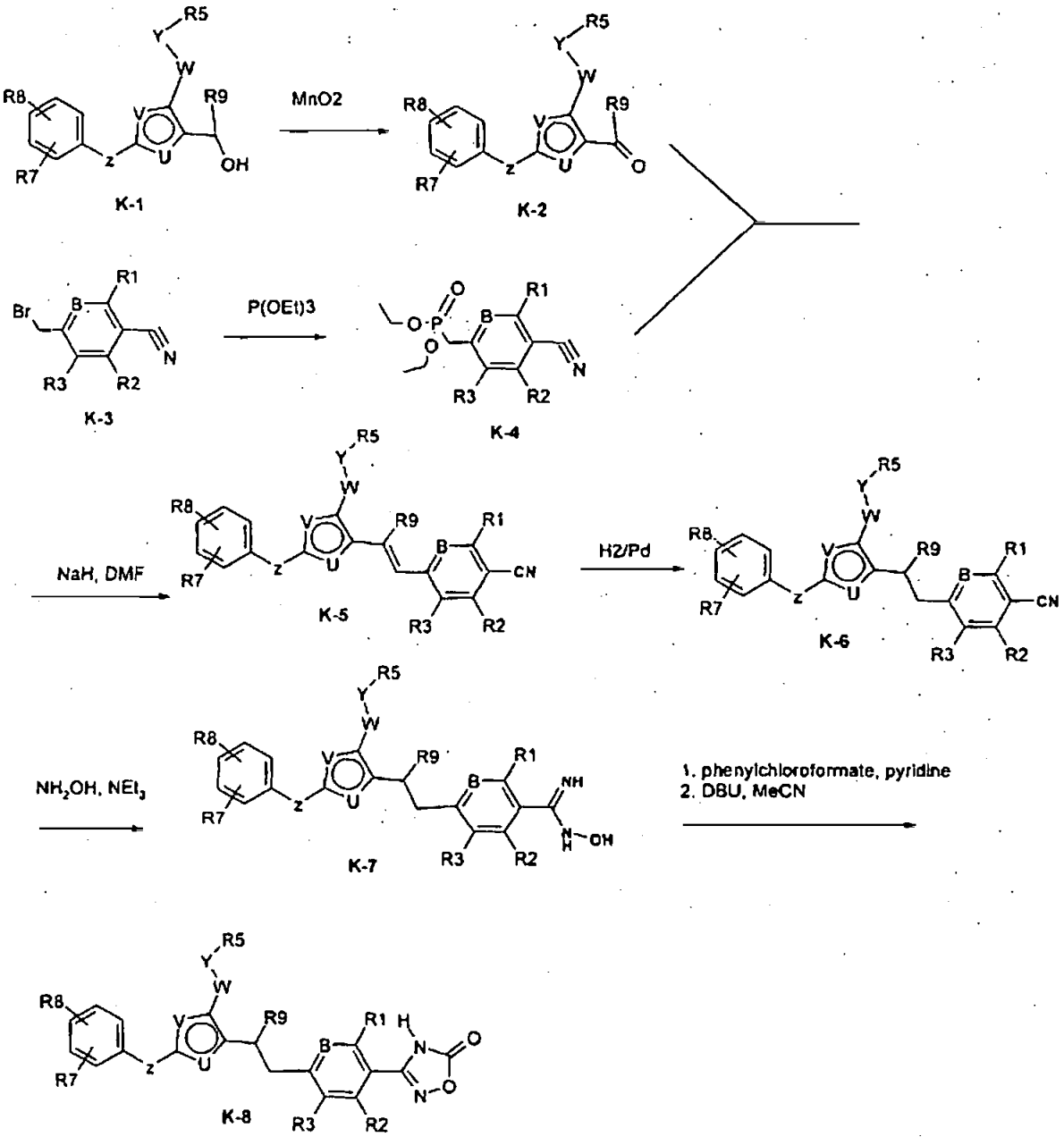
Process J



A compound of general formula C-1 where R1 = F and B, R2, R3, R5, R7, R8, R9, R10, U, V, W, Y and Z are as defined above is reacted with a nucleophile, e.g. sodium methylate, to obtain a compound of general formula C-2. A compound of general formula C-2 is reacted with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a base as triethylamine in a solvent as tetrahydrofuran and methanol to obtain a compound of general formula C-3. This reaction can be facilitated by heating the reaction mixture under microwave irradiation. A compound of general formula C-3 is converted to the product of general formula C-4 by reaction with phenylchloroformate in the presence of a base as 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 **47-49** were obtained according to process J.

Process J



A compound of general formula K-1 where R5, R7, R8, R9, U, V, W, Y and Z are as defined above is treated with an oxidizing agent as manganese dioxide in an apolar

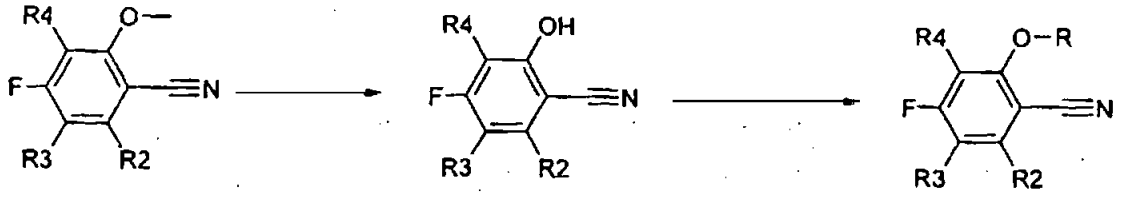
solvent as dichloromethane to obtain a ketone of general formula K-2 where R5, R7, R8, R9, U, V, W, Y and Z are as defined above. A 4-bromomethyl-benzonitrile of general formula K-3, where R1, R2, R3, R4 and B are as defined above is reacted with a phosphite such as triethylphosphite under elevated temperature as for example 120 – 180°C to obtain a phosphonate of general formula K-4 where R1, R2, R3, R4 and B are as defined above. The phosphonate of general formula K-4 where R1, R2, R3, R4 and B are as defined above and the ketone of general formula K-2 where R5, R7, R8, R9, U, V, W, Y and Z are as defined above are reacted under Wittig type conditions in the presence of a base as sodium hydride in a polar solvent as tetrahydrofuran to obtain the compound of general formula K-5 where R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y and Z are as defined above. The double bond of the compound of general formula K-5 is hydrogenated with hydrogen and a palladium catalyst in a polar solvent as methanol to obtain the compound of general formula K-6 where R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y and Z are as defined above. As described in process A, compound K-6 where R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y and Z are as defined above 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 K-7 where R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y and Z are as defined above. This reaction can be facilitated by heating the reaction mixture under microwave irradiation. Compound K-7 is converted to the product of general formula K-8 where R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y and Z are as defined above 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.

Example **34** was obtained according to process K.

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.



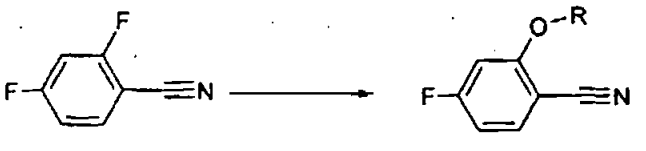
L-1 L-2 L-3

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.

Process M:

This process is used for synthesizing the building blocks M-2, 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 H.



M-1 M-2

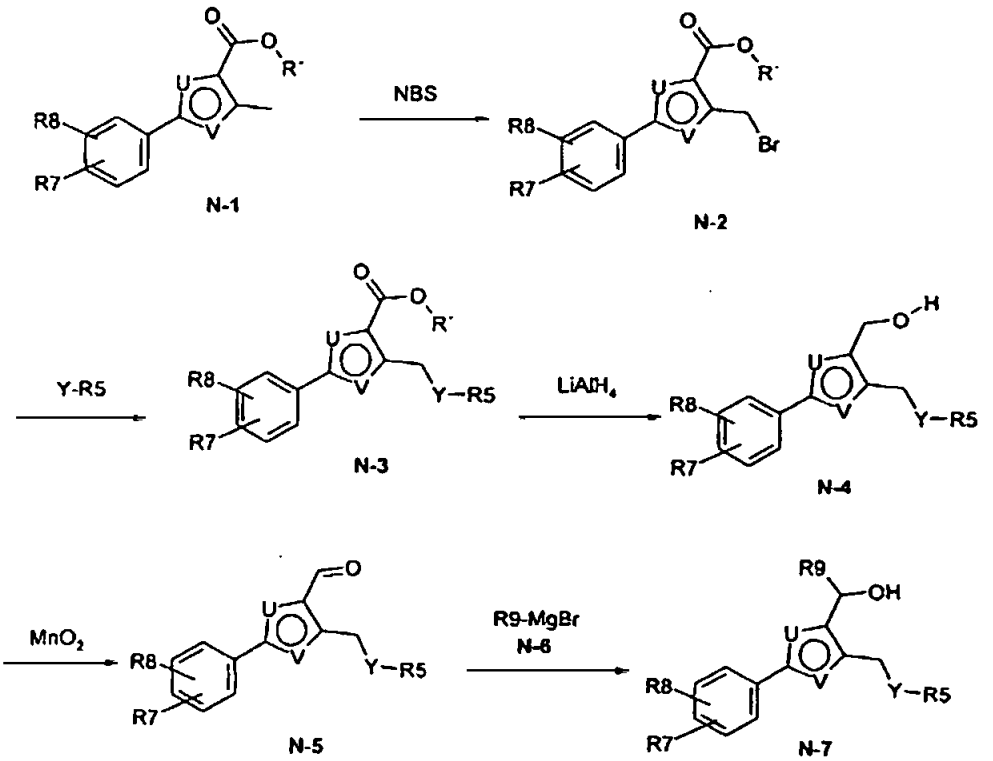
2,4-Difluoro-benzonitrile of formula M-1 is treated with an alcohol ROH in a solvent such as tetrahydrofuran in presence of a base such as potassium tert-butoxide at 0-5°C to give the ether of general formula M-2 where R is (C1-C4) alkyl or (C0-

C2)alkylene-(C3-C6)cycloalkyl wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process N:

This process is used for synthesizing the building blocks N-4 and N-7, which corresponds to general formula A-1 of process A where R = OH, general formula B-1 of process B where X is O, and general formula C-2 of process C, where W is CH2, R10 is H, Z is bond, and U, V, Y, R5, R7 and R8 are as defined above, and R9 is H for N-4 or as defined as above for N-7.



The oxazole or thiazole ester of general formula N-1 where R' is lower alkyl, U, V, R7 and R8 are as defined above, is brominated by the treatment with N-bromosuccinimide in refluxing tetrachloromethane or dichloromethane in the presence of a radical initiator like AIBN or benzoyl peroxide to yield the brominated product of general formula N-2. The alkyl bromide of general formula N-2 is reacted with a nucleophile Y-R5, where Y is OH or Y is NH(R6) and R5, R6 are as defined above, in a polar solvent like

acetonitrile in the presence of a base like potassium carbonate to obtain a compound of general formula N-3. The ester of general formula N-3 is reduced with a reducing agent, such as lithium aluminium hydride, to the alcohol of general formula N-4. A compound of general formula N-4 is treated with an oxidizing agent such as manganese dioxide in an apolar solvent as dichloromethane to obtain an aldehyde of general formula N-5 where Y, U, V, R5, R7 and R8 are as defined above. The aldehyde of general formula N-5 is reacted with a Grignard reagent of general formula N-6, where R9 is as defined above to obtain an secondary alcohol of general formula N-7.

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
CI	Chemical ionization (MS)
Cy	cyclohexyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DEAD	diethylazodicarboxylate

DCI	Direct chemical ionization (MS)
DCM	dichloromethane
DMAP	N,N-dimethylaminopyridine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
EE	ethyl acetate
eq	equivalents
EI	Electron impact ionization (MS)
ESI	electrospray-ionization (MS)
FG	Functional group
F-TEDA	1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate)
Hal	halogen
HPLC	High performance liquid chromatography
LC-MS	liquid chromatography coupled with mass-spectroscopy
LG	Leaving Group
Me	methyl
MCPBA	Meta-chloroperbenzoic acid
MS	mass-spectroscopy
MsCl	Methanesulfonylchloride

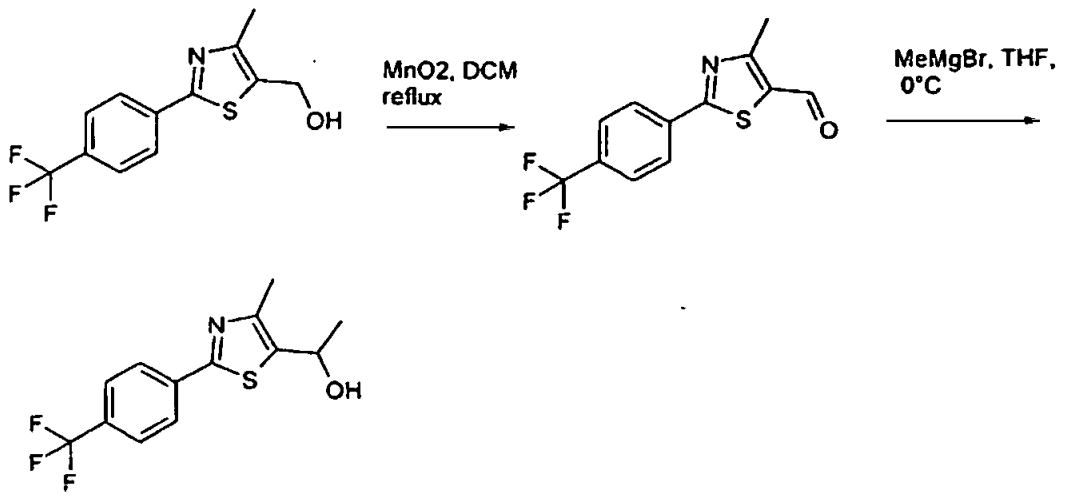
MW	microwave
NBS	N-bromosuccinimide
NMR	Nuclear magnetic resonance
p	para
Pd/C	palladium on carbon
PG	Protecting Group
iPr	isopropyl
nPr	n-propyl
pTsOH	p-toluenesulfonic acid
Rf	retention factor (TLC)
SFC	Supercritical fluid chromatography
TBAF	Tetrabutyl ammonium fluoride
tert	Tertiary
TLC	Thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl

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

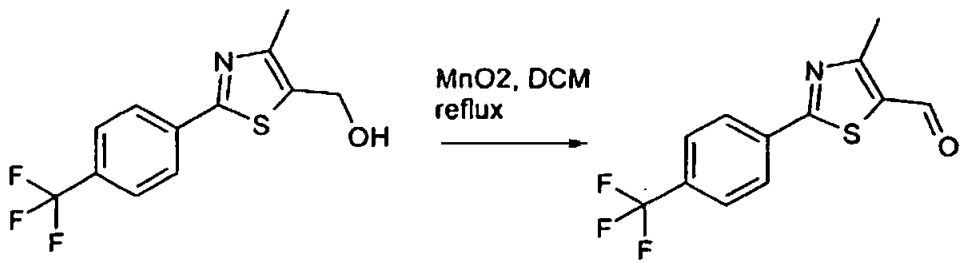
The experimental procedures for preparing the examples mentioned above are described below:

Building Block synthesis according to process D:

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



4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbaldehyde

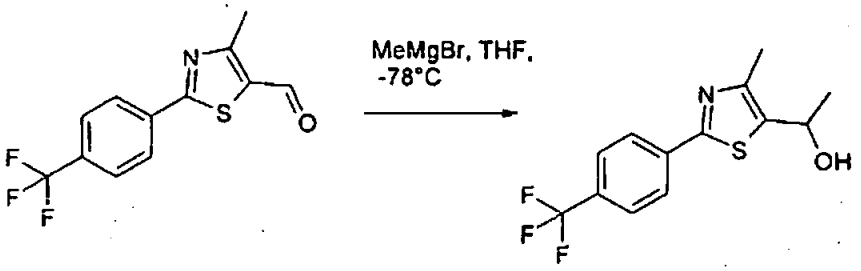


18.5 g [4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-methanol[1] were dissolved in 200 ml dichloromethane. 65.3 g manganese(IV)oxide (activated with charcoil) were added and the resulting mixture was heated under reflux for four hours. The cooled reaction mixture was filtered through a pad of celite. The fitrate was evaporated in vacuo to obtain 17.1 g 4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbaldehyde as pale yellow solid.

C12H8F3NOS (271.26), MS(ESI): 272.1 ($M+H^+$).

[1] EP1586573

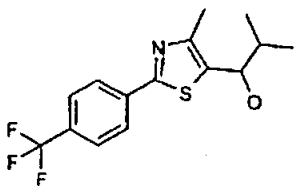
1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol



2.5 g 4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbaldehyde were dissolved in 100 ml tetrahydrofuran. At 0°C 3.38 ml of an one molar solution of methylmagnesium bromide in tetrahydrofuran were added dropwise. The cooling bath was removed and the reaction mixture stirred at room temperature for one hour. Then the reaction mixture was poured on 100 ml ice cold saturated NH4Cl solution and extracted five times with portions of 80 ml ethyl acetate. The combined organnic layers were washed with 100 ml brine then dried over MgSO4. The solvent was evaporated to obtain 2.7 g crude 1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol as pale yellow solid which was used without further purification.

C13H12F3NOS (287.36), MS(ESI): 288.1 ($M+H^+$).

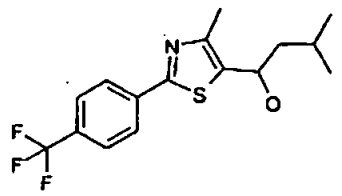
2-Methyl-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol



According to the method described for 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol, 2-Methyl-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol was obtained from 4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbaldehyde and isopropylmagnesiumbromide.

C15H16F3NOS (315.36), MS(ESI): 316.1 (M+H+).

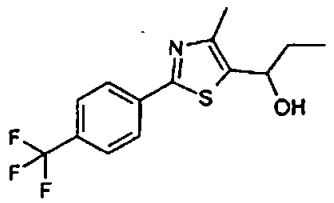
3-Methyl-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-butan-1-ol



According to the method described for 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol, 3-Methyl-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-butan-1-ol was obtained from 4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbaldehyde and isobutylmagnesiumbromide.

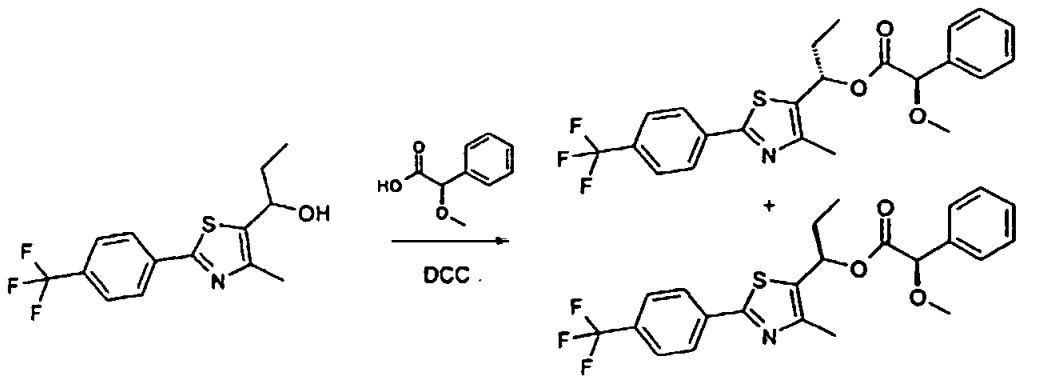
C16H18F3NOS (329.39), MS(ESI): 330.0 (M+H+).

1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol



According to the method described for 1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol, 1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol was obtained from 4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbaldehyde and ethylmagnesiumbromide.

C14H14F3NOS (301.33), MS(ESI): 302.0 (M+H+).



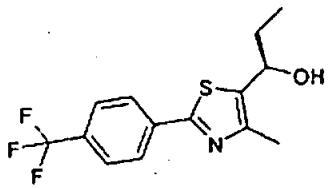
To a solution of 10.48 g of racemic 1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol in 210 mL of tetrahydrofuran was added 5.9g of (R)-(-)-α-methoxyphenyl acetic acid, 40 mL of a molar solution of N,N-dicyclohexylcarbodiimide

in dichloromethane and a few mg of N,N-dimethylaminopyridine. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour then filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the diastereomers were seperated by column chromatography on silica gel (gradient from heptane 100 to heptane 90/ ethyl acetate 10) to give:

4.09g of (+)-(R)-methoxy-phenyl-acetic acid (S)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propyl ester (less polar fraction) according to ^{1}H NMR analysis[2]
C23H22F3NO3S (449.50), MS(ESI): 450.1 ($M+H^+$),

and 5.42g of (-)-(R)-methoxy-phenyl-acetic acid (R)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propyl ester (more polar fraction) according to ^{1}H NMR analysis[2]
C23H22F3NO3S (449.50), MS(ESI): 450.1 ($M+H^+$).

(+)-(R)-1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol

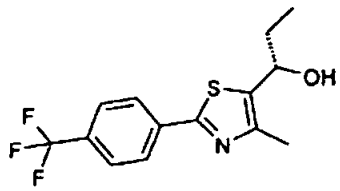


To a solution of 3.74 g of (-)-(R)-methoxy-phenyl-acetic acid (R)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propyl ester in 19 mL of tetrahydrofuran and 19 mL of ethanol at 0°C was dropwise added 24.5 mL of a molar solution of sodium hydroxide in 20.4 mL of water. The resulting mixture was stirred at 0°C for 15 minutes then 24.5 mL of a 5N solution of hydrochloric acid in 20.4 mL of water was added. After removal of the organic solvents under vacuum, the mixture was extracted with ethyl acetate, filtered through a silicone treated paper filter and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane 90/ ehtyl acetate 10) to give 2.09 g of (+)-(R)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol.

C14H14F3NOS (301.33), MS(EI): 301 (M^+).

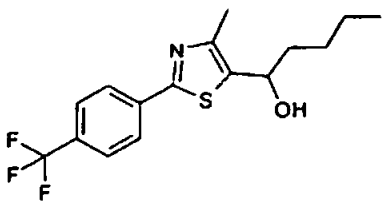
[2] Trost, B.M. ; Belletire, J.L. ; Godleski, S. ; McDougal, P.G. ; Balkovec, J.M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370

(-)-(S)-1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol



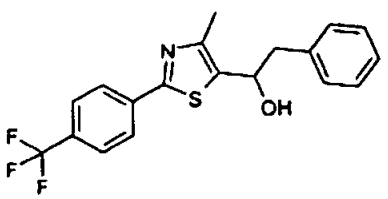
According to the method described for (+)-(R)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol, (-)-(S)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol was obtained by saponification of (+)-(R)-methoxy-phenyl-acetic acid (S)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propyl ester.
C14H14F3NOS (301.33), MS(ESI): 302.2 ($M+H^+$).

1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-pentan-1-ol



According to the method described for 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol, 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-pentan-1-ol was obtained from 4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbaldehyde and Butylmagnesiumbromide.
C16H18F3NOS (329.39), MS(ESI): 330.1 (M+H+), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 1:1) = 0.46.

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

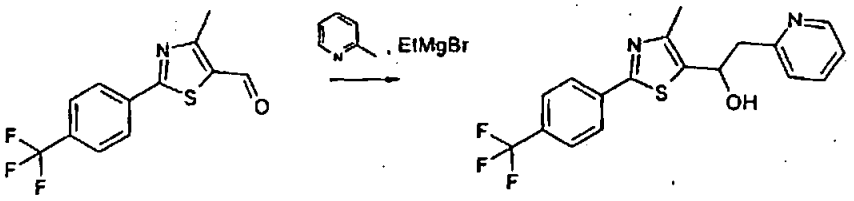


According to the method described for 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol, 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-2-phenyl-ethanol

was obtained from 4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbaldehyde and benzylmagnesiumbromide.

C19H16F3NOS (363.40), MS(ESI): 364.0 (M+H+).

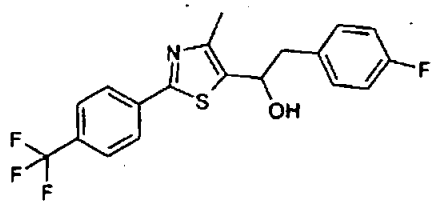
1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-2-pyridin-2-yl-ethanol



1.47 ml of a 3M solution of ethylmagnesiumbromide was added to a solution of 0.44 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-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbaldehyde, dissolved in 50 ml tetrahydrofuran, were added and stirred at room temperature for thirty minutes. The reaction mixture was poured 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 obtain 1.49 g crude 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-2-pyridin-2-yl-ethanol as an oil. This material was used without purification.

C18H15F3N2OS (364.39), MS(ESI): 365.1 (M+H+), Rf(n-heptane:ethyl acetate = 1.1) = 0.08.

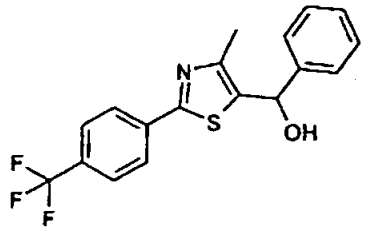
2-(4-Fluoro-phenyl)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol



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

C13H13F3N2OS (302.32), MS(ESI): 303.1 (M+H+).

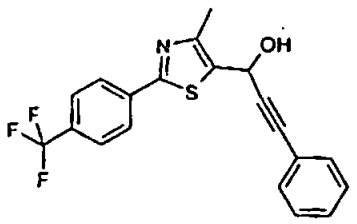
[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-phenyl-methanol



According to the method described for 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol, [4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-phenyl-methanol was obtained from 4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbaldehyde and phenylmagnesiumchloride.

C19H15F4NOS (381.40), MS(ESI): 382.0 (M+H+).

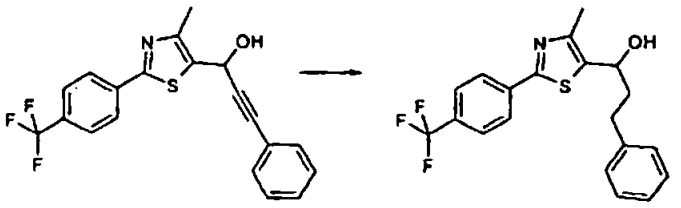
1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-3-phenyl-prop-2-yn-1-ol



According to the method described for 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol, 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-3-phenyl-prop-2-yn-1-ol was obtained from 4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbaldehyde and phenylethyinylmagnesiumbromide.

C20H14F3NOS (373.40), MS(ESI): 374.0 (M+H+).

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

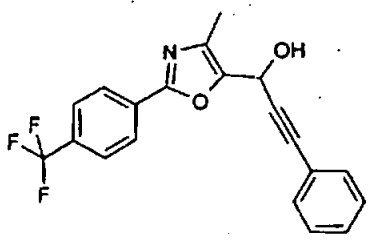


1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-3-phenyl-propan-1-ol was obtained by hydrogenation of 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-3-

phenyl-prop-2-yn-1-ol in methanol with palladium on carbon (10%) in a hydrogen atmosphere overnight.

C20H18F3NOS (377.43), MS(ESI): 376.1 (M+H+).

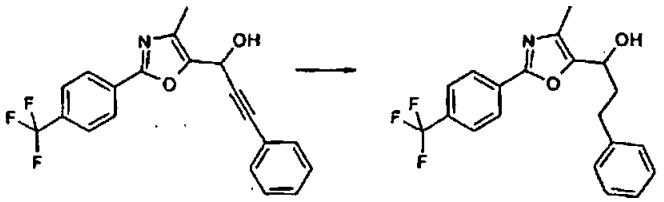
1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-phenyl-prop-2-yn-1-ol



According to the method described for 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol, 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-phenyl-prop-2-yn-1-ol was obtained from 4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazole-5-carbaldehyde (obtained from [4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-methanol[3] and manganese (IV)dioxide according to the synthesis described for 4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbaldehyde) and phenylethyinylmagnesiumbromide.

C20H14F3NO2 (357.34), MS(ESI): 358.1 (M+H+).

1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-phenyl-propan-1-ol



1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-phenyl-propan-1-ol was obtained by hydrogenation of 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-phenyl-prop-2-yn-1-ol in methanol with palladium on carbon (10%) in a hydrogen atmosphere overnight.

C20H18F3NO2 (361.37), MS(ESI): 362.0 (M+H+).

[3] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003), 13(9), 1517-1521.

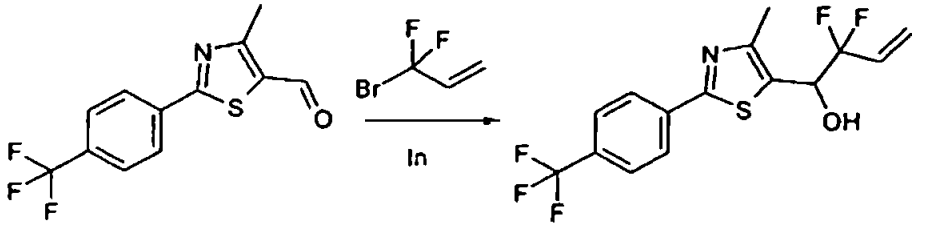
Building block synthesis according to process E:

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



To an ice cooled solution of 1.0 g 4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbaldehyde and 0.55 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 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol as a solid.
C13H9F6NOS (341.28), MS(ESI): 342.0 (M+H+), Rf(n-heptane: ethyl acetate = 1:1) = 0.54.

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

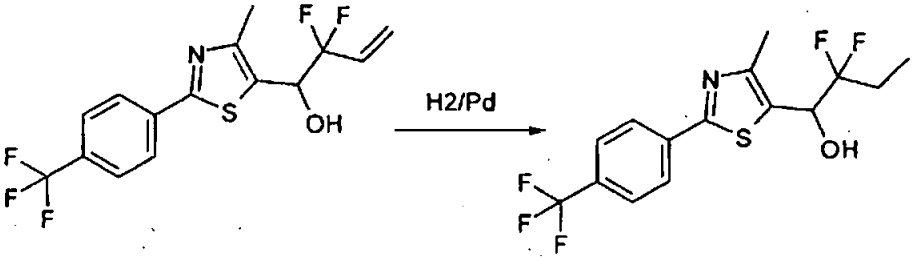


To a solution of 1.0 g 4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbaldehyde and 868 mg 3-bromo-3,3-difluorpropene in 10 ml dimethylformamide 425 mg Indium were added and the resulting suspension was stirred in an ultrasonic bath for two hours. Then 20 ml 1N hydrochloric acid were added and the 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 740 mg 2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-but-3-en-1-ol as a colourless lyophilisate.

C15H12F5NOS (349.32), MS(ESI): 350.1 (M+H+), Rf(n-heptane: ethyl acetate = 1:1) = 0.52.

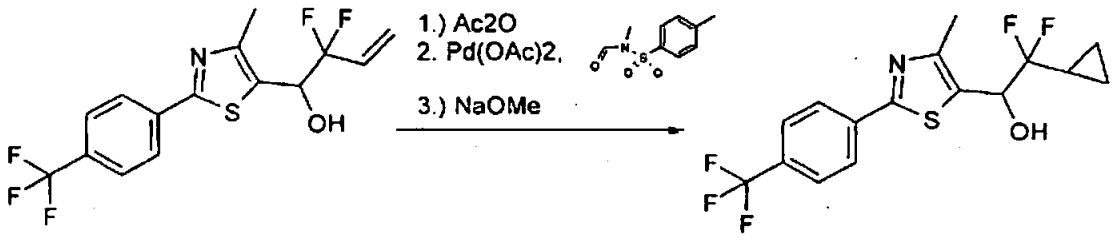
2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-butan-1-ol



740 mg 2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-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 720 mg 2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-butan-1-ol as a white solid.

C15H14F5NOS (351.34), MS(ESI): 352.1 (M+H+).

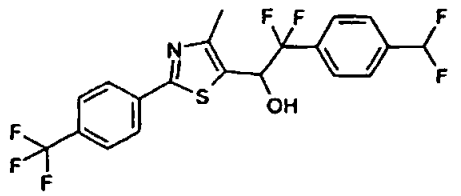
2-Cyclopropyl-2,2-difluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol



To an ice cooled solution of 365 mg 2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-but-3-en-1-ol in 10 ml pyridine were added 5 ml acetic acid anhydride. The ice bath was removed and the reaction mixture stirred at room temperature for one hour. The ice was added and the reaction mixture diluted by addition of 100 ml dichloromethane. The organic layer was separated and washed with 50 ml water, 1M HCl, saturated NaHCO3 solution and brine. Then the organic layer

was dried over MgSO4 and the solvent removed in vacuo. The resulting residue was dissolved in 30 ml diethyl ether (flask 1). 246 mg palladium,(II) acetate were added and the mixture cooled in an ice bath. In a second flask 4.0 g N-methyl-N-nitroso-p-toluenesulfonamide were suspended in 30 ml ethanol. An argon current was bubbled permanently through flask2 and afterwards through flask 1. 2N NaOH was added dropwise to flask 2 until dissolution of N-methyl-N-nitroso-p-toluenesulfonamide, then the argon current was stoped. The reaction mixture (flask 1) was stirred at 0°C for an additional hour. Then 10 ml acetic acid were added and the reaction mixture diluted by addition of 80 ml ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over MgSO4. The solvent was removed in vacuo. The resulting residue was dissolved in 20 ml methanol, 1 ml sodium methylate solution (30%) were added and the reaction mixture stirre at room temperature for one hour. The reaction mixture was then neutralized by addition of acetic acid, the solvent was removed in vacuo and the residue purified by reversed phase HPLC to obtain 120 mg 2-Cyclopropyl-2,2-difluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol as lyophilisate. C16H14F5NOS (363.35), MS(ESI): 364.1 (M+H+).

2-(4-Difluoromethyl-phenyl)-2,2-difluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol

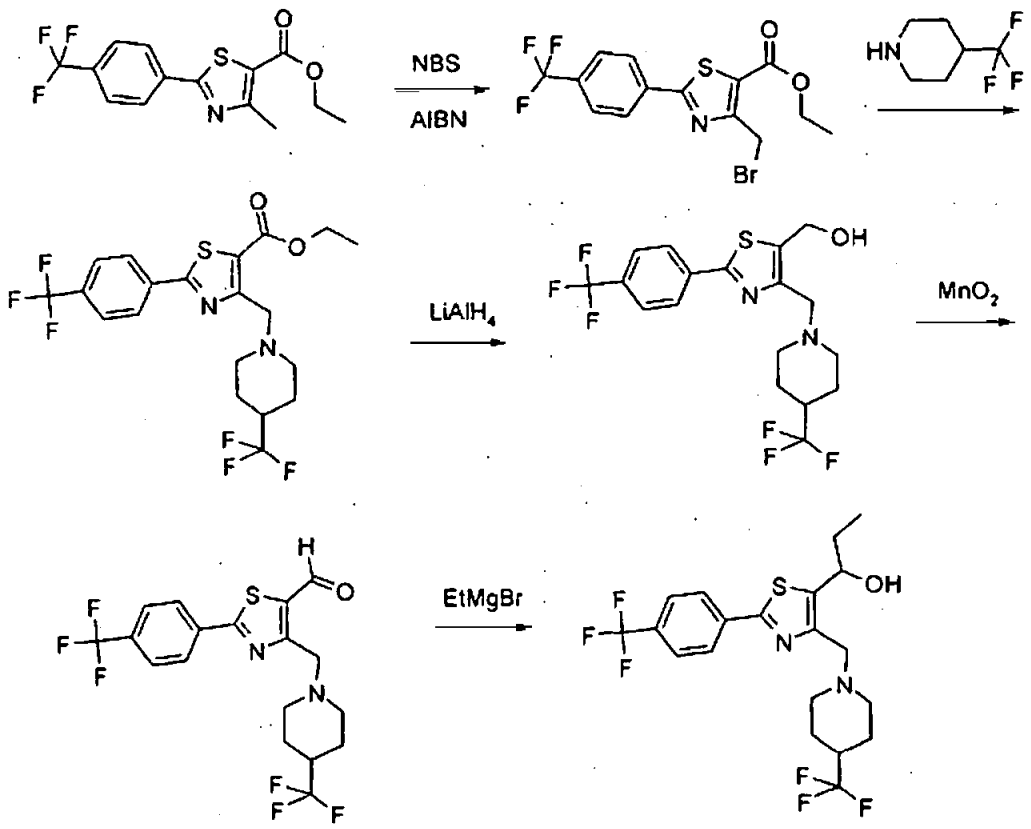


To a solution of 1.0 g 4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbaldehyde and 1.42 g 4-(bromodifluoromethyl)-1-(difluormethyl)benzene in 10 ml dimethylformamide 508 mg Indium were added and the resulting suspension was stirred in an ultrasonic bath for twelve hours. Then additional 1.42 g 4-(bromodifluoromethyl)-1-(difluormethyl)benzene and 508 mg Indium were added and the resulting suspension was stirred in an ultrasonic bath for additional twelve hours. Then 20 ml 1N hydrochloric acid 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

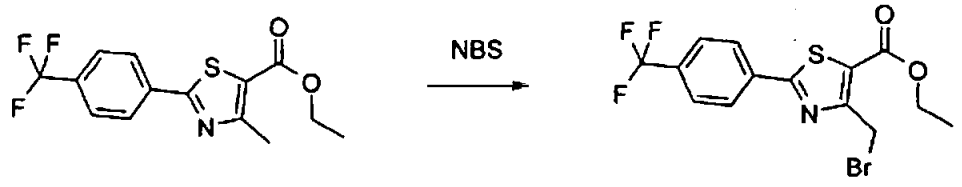
was evaporated in vacuo. The resulting residue was purified by reversed phase HPLC to obtain 620 mg 2-(4-Difluoromethyl-phenyl)-2,2-difluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol as a colourless lyophilisate.
C20H14F7NOS (449.39), MS(ESI): 450.1 (M+H+),

Building block synthesis according to process N:

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



4-Bromomethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester[4]

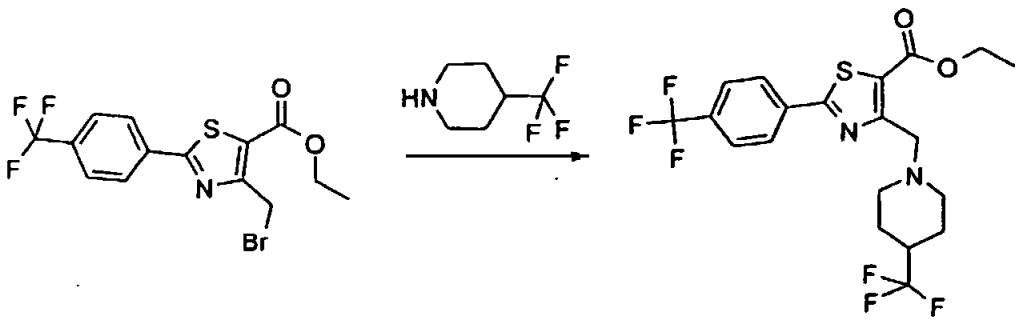


[4] WO02067912

To a solution of 200 g of commercially available 4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester in 1.6 L of dichloromethane were added 20.5 g of benzoyl peroxide and 124 g of NBS. The resulting mixture was refluxed in the dark for 22 h. After cooling to 0°C, the mixture was filtered. The filtrate was concentrated to half volume under reduced pressure, washed with water, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give a white solid. The solid was recrystallized in 900 mL of diisopropyl ether 80/ dichloromethane 20 to give a first crop of 101 g of 4-bromomethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester. The filtrate was concentrated under reduced pressure then recrystallized in 300 mL of diisopropyl ether 90/ dichloromethane 10 to give a second crop of 72 g. A total of 173 g of 4-bromomethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester was obtained as a white solid.

C14H11BrF3NO2S (394.21), MS(EI): 394 (M^+).

2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester

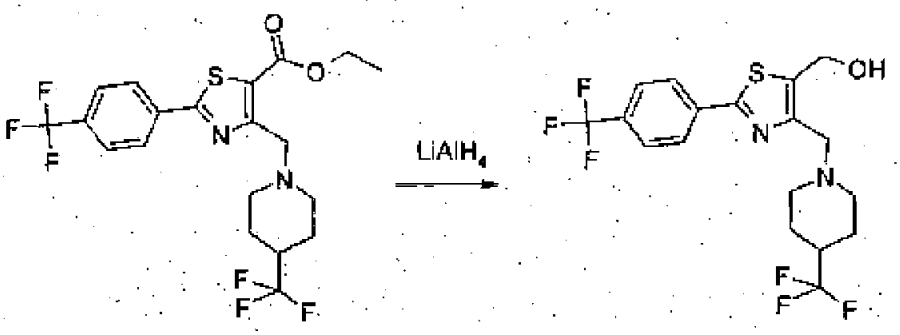


To a solution of 107.7 g of 4-trifluoromethyl piperidine hydrochloride in 450 mL of water were added 2.7 L of acetonitrile, 224 g of 4-bromomethyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester and 157 g of potassium carbonate. The resulting mixture was heated to 40°C for 2h, allowed to cool to room temperature then concentrated under reduced pressure. The residue was taken into 2L of dichlomethane then washed twice with 500 mL of water. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (gradient of dichloromethane/ethanol from 100/0 to 90/10) followed by washing of the collected solid with diisopropyl ether to

give 212 g of 2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester as a white solid.

C20H20F6N2O2S (466.45), MS(EI): 466 (M^+).

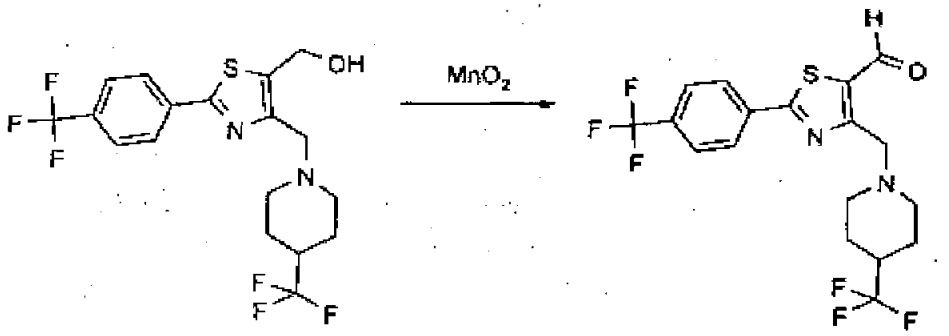
[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-methanol



To a solution of 220 g of 2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester in 2.2 L of tetrahydrofuran at 0°C was dropwise added 250 mL of a 2M solution of lithium aluminium hydride in tetrahydrofuran. The resulting mixture was stirred for 1 h allowing it to warm up to room temperature then slowly poured into 1L of cold water and extracted twice with 1.5 L of ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was washed with 500 mL of hot diisopropyl ether then purified by column chromatography on silica gel (gradient of dichloromethane/ethanol from 100/0 to 90/10) to give 163 g of [2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-methanol as a white solid.

C16H18F6N2OS (424.41), MS(ESI): 425 ($M+H^+$).

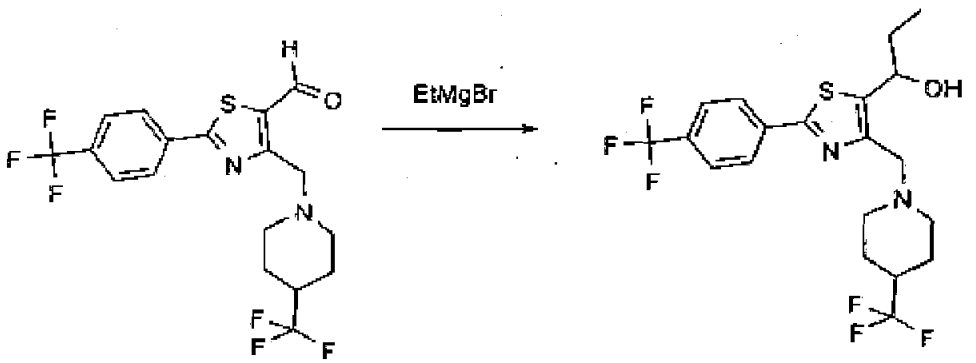
2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazole-5-carbaldehyde



To a solution of 1 g of [[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-methanol in 7 ml of dichloromethane was added 2.35 g of manganese(IV)oxide (activated with charcoil). The resulting mixture was heated under reflux for four hours. The cooled reaction mixture was filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel (heptane 80/ethyl acetate 20) to give 0.53 g of 2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazole-5-carbaldehyde.

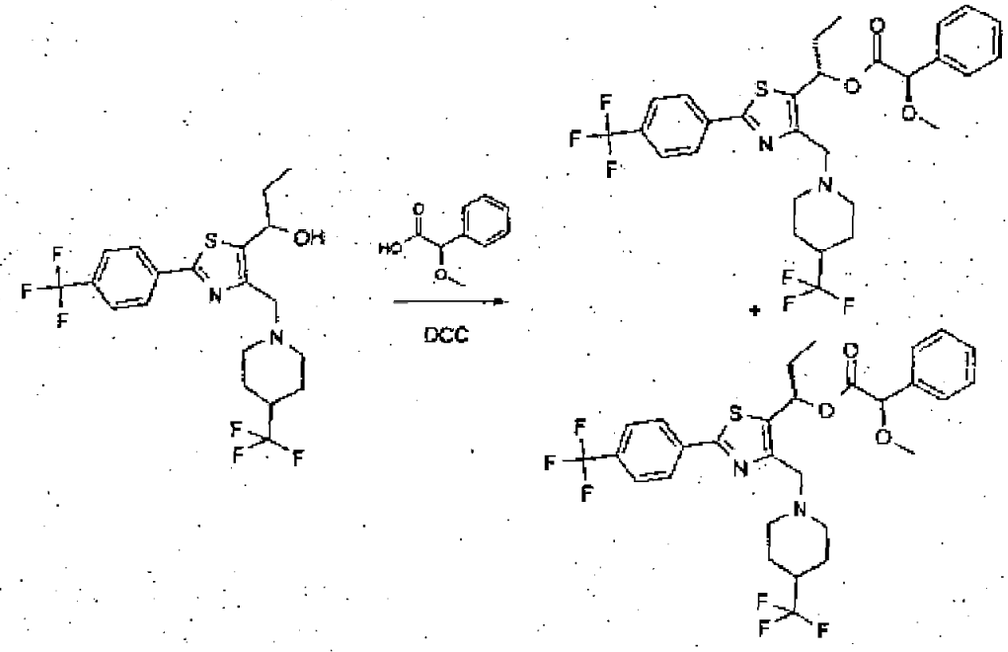
C18H16F6N2OS (422.39), MS(ESI): 423.0 ($M+H^+$).

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



To a solution of 530 mg of 2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazole-5-carbaldehyde in 43 ml tetrahydrofuran at 0°C was slowly added 2.2 ml of a molar solution of ethylmagnesium bromide in tert-butyl methyl ether. The

reaction mixture was stirred at 0°C for one hour then poured onto an aqueous solution of KH2PO4 and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were dried over over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give 545 mg 1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol which was used without further purification.
C20H22F6N2OS (452.47), MS(ESI): 453 ($M+H^+$).

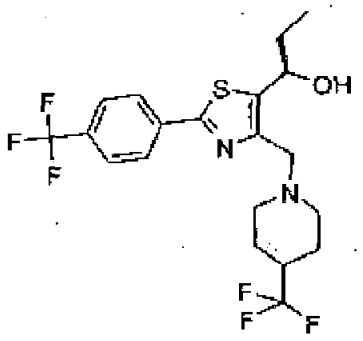


To a solution of 3.78 g of racemic 1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol in 66 mL of tetrahydrofuran was added 1.5 g of (R)-(-)-α-methoxyphenyl acetic acid, 9 mL of a molar solution of N,N-dicyclohexylcarbodiimide in dichloromethane and a few mg of N,N-dimethylaminopyridine. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight then filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the diastereomers were seperated by column chromatography on silica gel (gradient from dichlorormethane 100 to dichlorormethane 90/ethyl acetate 10) to give:
1.06g of (-)-(R)-methoxy-phenyl-acetic acid (S)-1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propyl ester (less polar fraction) according to ^1H NMR analysis[2]
C29H30F6N2O3S (600.62), MS(ESI): 601.2 ($M+H^+$).

and 0.67g of (+)-(R)-methoxy-phenyl-acetic acid (R)-1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propyl ester (more polar fraction) according to ^{1}H NMR analysis[2]

C29H30F6N2O3S (600.62), MS(ESI): 601.2 ($M+H^+$).

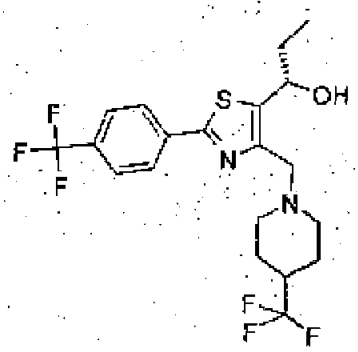
(R)-1-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol



To a solution of 0.67 g of (R)-methoxy-phenyl-acetic acid (R)-1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propyl ester in 2.5 mL of tetrahydrofuran and 2.5 mL of ethanol at 0°C was dropwise added 3.5 mL of a molar solution of sodium hydroxide in 2.7 mL of water. The resulting mixture was stirred at 0°C for 15 minutes then 0.6 mL of a 5N solution of hydrochloric acid in 2.7 mL of water was added. After removal of the organic solvents under vacuum, the mixture was extracted with dichloromethane, filtered through a silicone treated filter and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane 90/ ehtyl acetate 10) to give 270 mg of (R)-1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol.

C20H22F6N2OS (452.46), MS(ESI): 453.2 ($M+H^+$).

(S)-1-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol

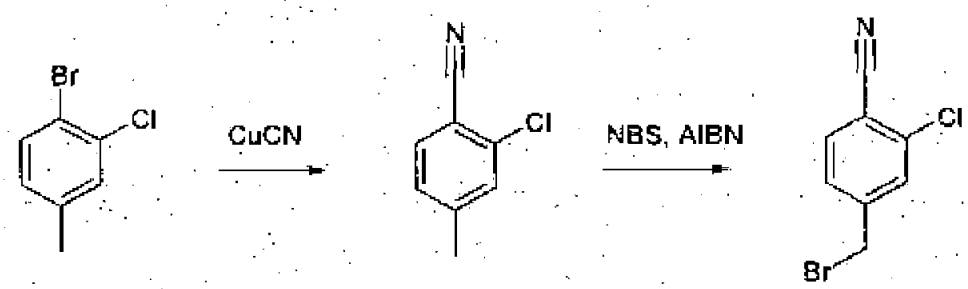


According to the method described for (R)-1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol, (S)-1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol was obtained by saponification of (*R*)-methoxy-phenyl-acetic acid (S)-1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propyl ester.

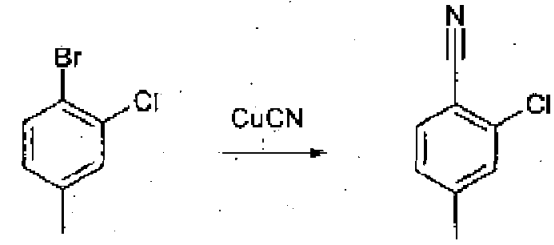
$C_{20}H_{22}F_6N_2OS$ (452.46), MS(ESI): 453.1 ($M+H^+$).

Building block synthesis according to process F:

4-Bromomethyl-2-chloro-benzonitrile

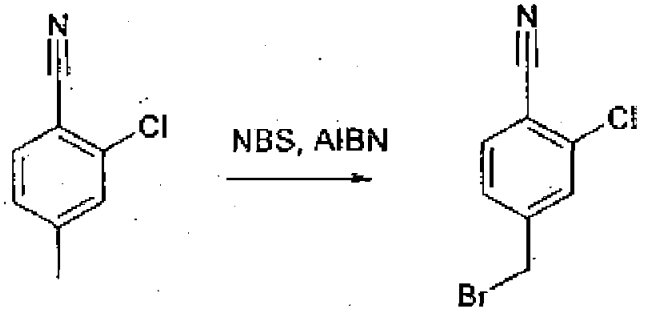


2-Chloro-4-methyl-benzonitrile



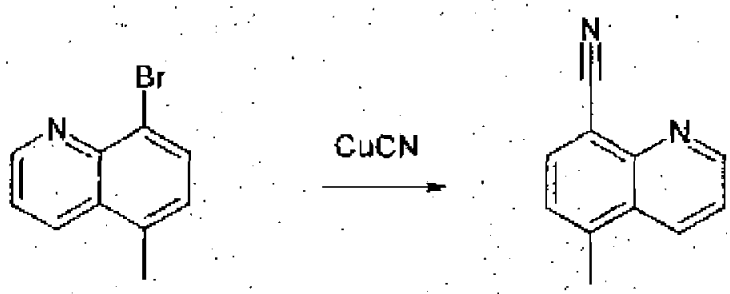
25.0 g 4-bromo-3-chlorotoluene and 21.8 g copper (I) cyanide were dissolved in 200 ml dimethylformamide and stirred at 150°C for three hours.The cooled reaction mixture was diluted by addition of 300 ml ethyl acetate and washed three times with portions of 150 ml saturated NH4Cl solution. The precipitates 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 reaction 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-diisopropylethylamine. 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.

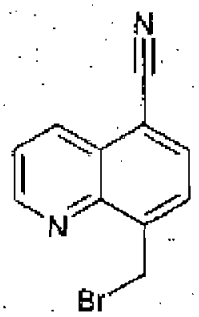
8-Methyl-quinoline-5-carbonitrile



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.

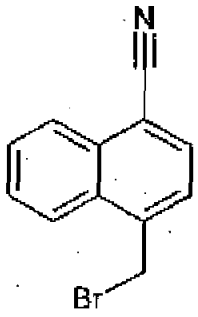
8-Bromomethyl-quinoline-5-carbonitrile



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.

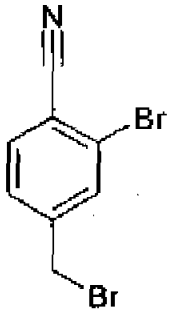
4-Bromomethyl-naphthalene-1-carbonitrile



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.

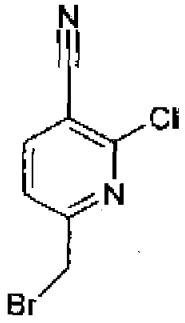
2-Bromo-4-bromomethyl-benzonitrile



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.

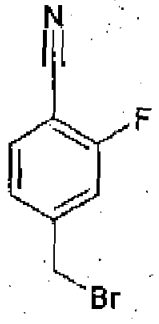
6-Bromomethyl-2-chloro-nicotinonitrile



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

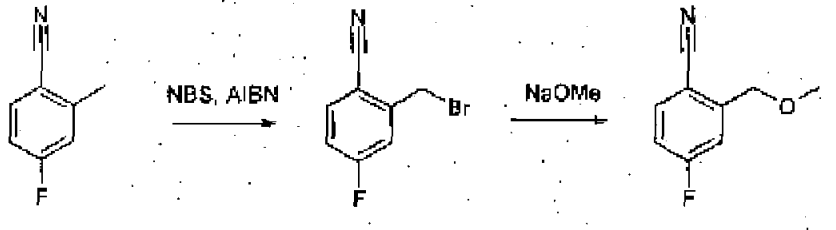


According to the method described for 4-Bromomethyl-2-chloro-benzonitrile, 4-Bromomethyl-2-fluoro-benzonitrile was obtained from commercially available 2-Fluoro-4-methyl-benzonitrile.

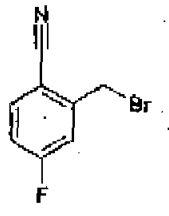
C8H5BrFN (214.04), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 4:1) = 0.25.

Building block synthesis according to process G:

4-Fluoro-2-methoxymethyl-benzonitrile



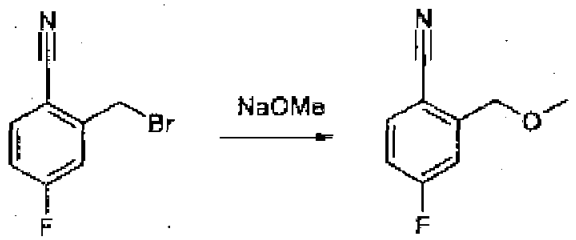
2-Bromomethyl-4-fluoro-benzonitrile



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

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

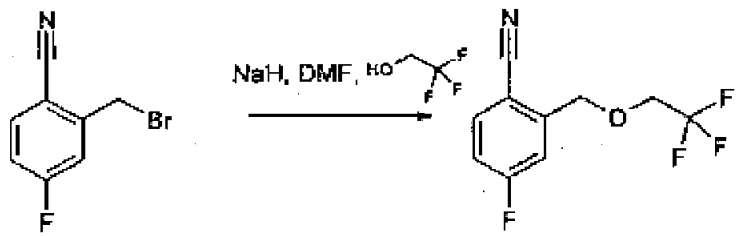
4-Fluoro-2-methoxymethyl-benzonitrile



1.0 g 2-Bromomethyl-4-fluoro-benzonitrile were dissolved in a mixture of 10 ml methanol and 10 ml tetrahydrofuran. 500 mg sodium methylate were added and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was poured on 30 ml water and extracted five times with portion of 25 ml ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO4, the solvent removed in vacuo and the resulting residue purified on silica gel with the eluent heptane => n-heptane: ethyl acetate = 9:1 to obtain 526 mg 4-Fluoro-2-methoxymethyl-benzonitrileas an oil.

C9H8FNO (165.17), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 9:1) = 0.25.

4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxymethyl)-benzonitrile

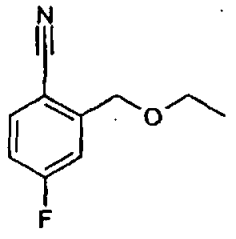


336 µl 2,2,2-Trifluoroethanol were dissolevd in 10 ml dimethylformamide. 243 mg sodium hydride were added and the mixture stirred at room temperature for one hour. Then 1.0 g 2-Bromomethyl-4-fluoro-benzonitrile were added in one portion.and the reaction mixture was stirred at room temperature for three hours. The reaction mixture was poured on 50 ml water and extracted five times with portion of 25 ml ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO4, the solvent removed in vacuo and the resulting residue purified on silica gel with the eluent heptane => n-heptane:

ethyl acetate = 4:1 to obtain 750 mg 4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxymethyl)-benzonitrile.

C10H7F4NO (233.17), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 4:1) = 0.31.

2-Ethoxymethyl-4-fluoro-benzonitrile

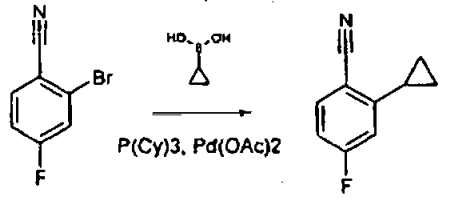


According to the method described for 4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxymethyl)-benzonitrile, 2-Ethoxymethyl-4-fluoro-benzonitrile was obtained from 2-Bromomethyl-4-fluoro-benzonitrile and ethanol.

C10H10FNO (179.20).

Building block synthesis according to process H:

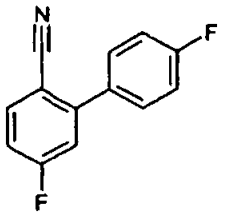
2-Cyclopropyl-4-fluoro-benzonitrile



500 mg commercially available 2-Bromo-4-fluorobenzonitrile, 70 mg tricyclohexylphosphin, 2.04 g tri potassium phosphate mono hydrate and 278 mg cyclopropylboronic acid placed in a reaction vessel and 11 ml toluene were added. The mixture was degassed with argon, then 561 mg palladium(II)acetate were added and the reaction mixture stirred at 100°C for 1.5 hours. To the cooled reaction mixture was added 30 ml water and the mixture was extracted five times with portions of 30 ml ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO4, the solvent removed in vacuo and the resulting residue purified on silica gel with the eluent heptane => n-heptane: ethyl acetate = 5:1 to obtain 310 mg 2-Cyclopropyl-4-fluoro-benzonitrile as yellow solid.

C10H8FN (161.18), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 4:1) = 0.48.

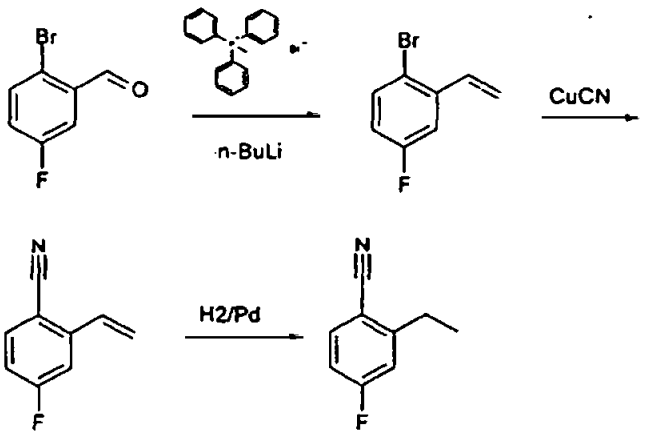
5,4'-Difluoro-biphenyl-2-carbonitrile



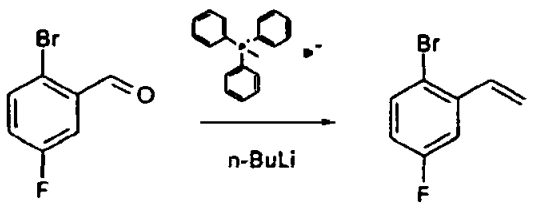
According to the method described for 2-Cyclopropyl-4-fluoro-benzonitrile, 5,4'-Difluoro-biphenyl-2-carbonitrile was obtained from 2-Bromo-4-fluorobenzonitrile and 4-fluorobenzene boronic acid.
C13H7F2N (215.20).

Building block synthesis according to process I:

2-Ethyl-4-fluoro-benzonitrile



1-Bromo-4-fluoro-2-vinyl-benzene

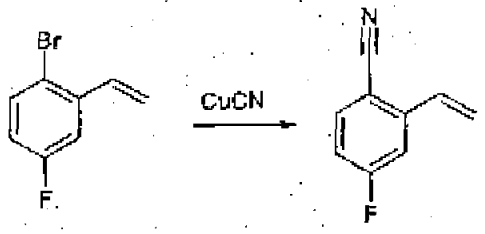


21.12 g Methyltriphenylphosphonium bromide were suspended in 150 ml tetrahydrofuran and cooled in an ice bath. 21.68 ml n-butyl lithium (2.5 M in n-heptane)

were added dropwise and the reaction mixture stirred at 0°C for thirty minutes. Then 10.0 g commercially available 2-bromo-5-fluorobenzaldehyde were added slowly so that the reaction temperature did not exceed +5°C. After completion of the addition the coolin bath was removed and the reaction mixture stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture was diluted by addition of 300 ml ethyl acetate and washed three times with portions of 120 ml brine. The organic phase was dried over MgSO4, the solvent removed in vacuo and the resulting residue purified on silica gel with the eluent heptane => n-heptane: ethyl acetate = 9:1 to obtain 7.9 g 1-Bromo-4-fluoro-2-vinyl-benzene as an oil.

C8H6BrF (201.04), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 9:1) = 0.61.

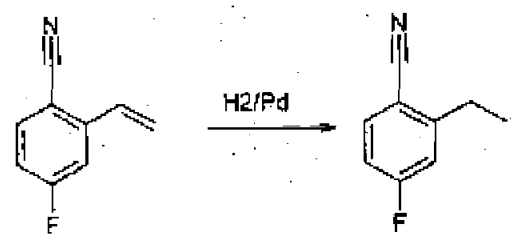
4-Fluoro-2-vinyl-benzonitrile



4.0 g 1-Bromo-4-fluoro-2-vinyl-benzene and 1.87 g copper (I) cyanide were dissolved in 16 ml dimethylformamide and heated under microwave irradiation at 200°C for 25 minutes. The cooled reaction mixture was poured into 200 ml 1M HCl and extracted five times with portions of 60 ml ethyl acetate. The combined organic layers were washed with 100 ml 1N HCl, dried over MgSO4, then the solvent was removed in vacuo and the resulting residue purified on silica gel with the eluent heptane => n-heptane: ethyl acetate = 6:1 to obtain 1.77 g 4-Fluoro-2-vinyl-benzonitrile as a soild.

C9H6FN (147.15), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 4:1) = 0.33.

2-Ethyl-4-fluoro-benzonitrile

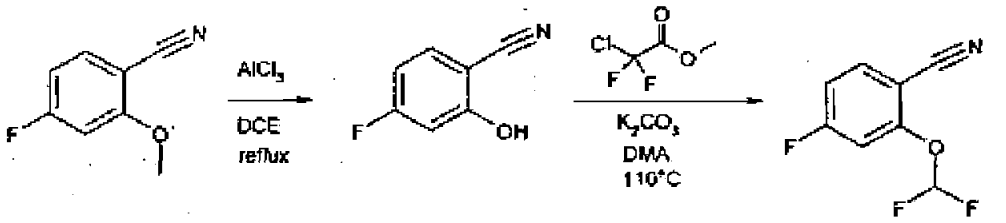


800 mg 4-Fluoro-2-vinyl-benzonitrile were dissolved in 5 ml methanol. 80 mg palladium (10% on charcoil) were added and the reaction was stirred under a hydrogen atmosphere for one hour. The catalyst was filtered off trough a pad of celite. The filtrate was evaporated to obtain 625 mg 2-Ethyl-4-fluoro-benzonitrile.

C9H8FN (149.17), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 4:1) = 0.37.

Building block synthesis according to process L:

2-Difluoromethoxy-4-fluoro-benzonitrile



4-Fluoro-2-methoxy-benzonitrile was prepared according to a previous publication:[5]

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 ($M+H^+$).

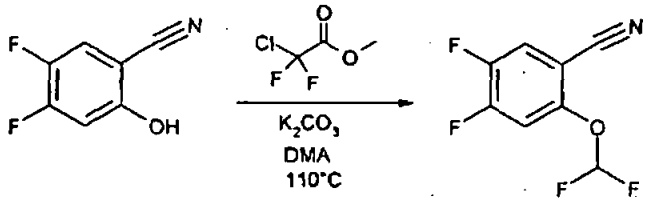
To a solution of 4.6 g of 4-fluoro-2-hydroxy-benzonitrile in 15 mL of anhydrous dimethylacetamide were added 6.8 g of methyl chlorodifluororacetate and 6.5 g of potassium carbonate. The resulting mixture was degassed by bubbling argon through it and heated to 110°C for 2h then an additional 6.5 g of 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

[5] JP9143139

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

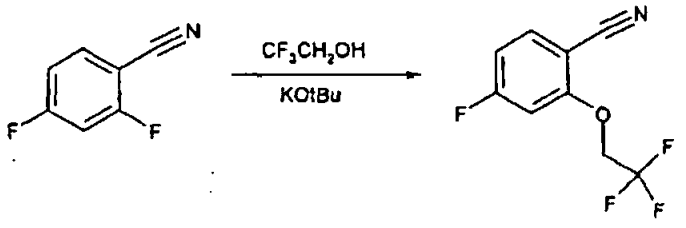


To a solution of 1 g of commercially available 4,5-difluoro-2-hydroxy-benzonitrile in 5 mL of anhydrous dimethylacetamide were added 1.3 g of methyl chlorodifluororacetate and 1.28 g of potassium carbonate. The resulting mixture was degassed by bubbling argon through it and heated to 110°C for 1.5h then 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^+).

Building block synthesis according to process M:

4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzonitrile



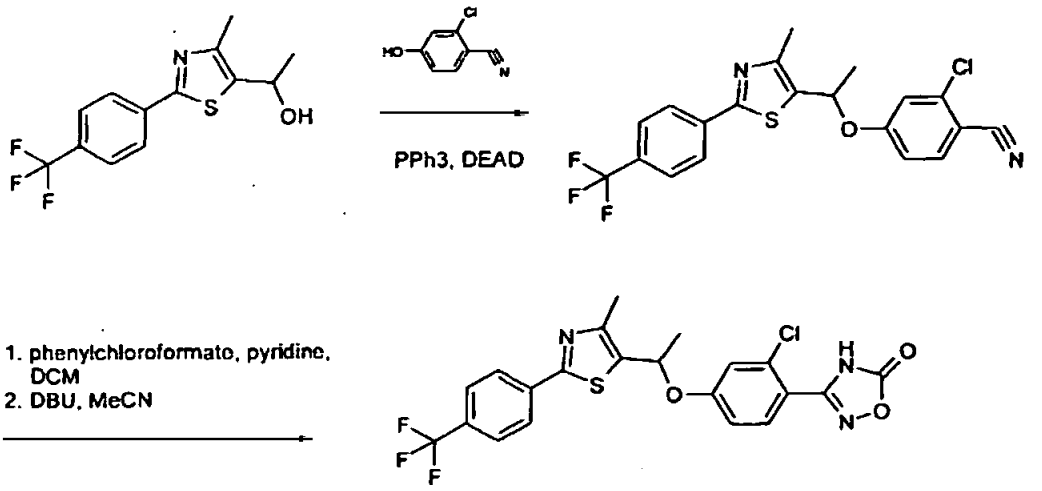
To a solution of 359 mg of trifluoroethanol in 3 mL of anhydrous tetrahydrofuran at 5°C was slowly added 3.6 mL of a molar solution of potassium tert-butoxide in tert-butanol.

The resulting solution was stirred for 30 minutes at 5°C and slowly added to a solution of 500 mg of 2,4-difluoro-benzonitrile in 3 mL of anhydrous tetrahydrofuran at 5°C. The resulting mixture was stirred for 1h at 5°C, then poured into water and extracted with 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 90/ ethyl acetate 10) to give 640 mg of 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzonitrile as a white solid. C9H5F4NO (219.14), MS(ESI): 220 ($M+H^+$).

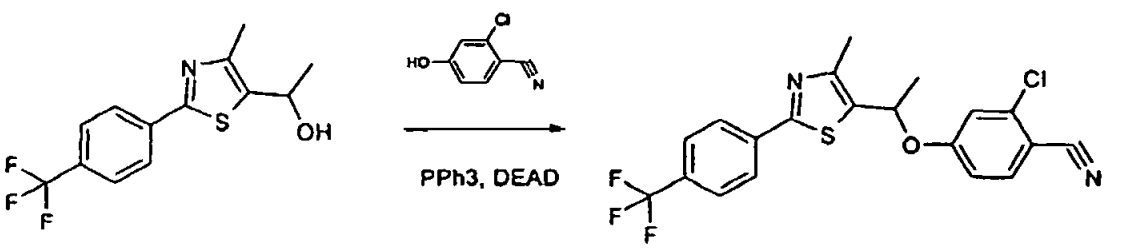
The following examples were prepared according to process A:

Example 1

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

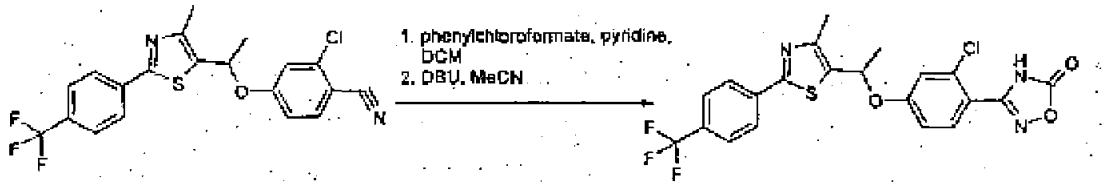


2-Chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}- benzonitrile



2.0 g 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 1.18 g 2-chloro-4-hydroxybenzonitrile were dissolved in 50 ml tetrahydrofuran. At –20°C 2.74 g triphenylphosphine and 1.82 g diethylazodicarboxylate were added. The cooling bath was removed and the reaction mixture stirred at room temperature for four hours. Then the reaction mixture was poured on 100 ml ice cold saturated NH4Cl solution and extracted five times with portions of 80 ml ethyl acetate. The combined organnic layers were washed with 100 ml brine then dried over MgSO4. The solvent was evaporated in vacuo and the resulting residue purified by chromatography on silica gel with the eluent n-heptane : ethyl acetate = 4: 1 to obtain 2.1 g 2-chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}- benzonitrile as pale yellow solid. C20H14ClF3N2OS (422.86), MS(ESI): 422.9 ($M+H^+$).

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



2.1 g 2-Chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-benzonitrile were dissolved in a mixture of 20 ml tetrahydrofuran and 20 ml methanol. 3.29 g hydroxylamine hydrochloride were added followed by the addition of 5.74 ml triethylamine. The reaction mixture was stirred at 60°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. The residue was dissolved in 10 ml dichloromethane. 0.50 ml pyridine and 0.77 ml phenylchloroformate were added and the mixture stirred at room temperature for fifteen minutes. The mixture was diluted by the addition of 25 ml acetonitrile and 3.54 ml 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene were added. The mixture was stirred at room temperature for thirty minutes. The mixture was evaporated in vacuo and the resulting crude material was purified by RP-HPLC to

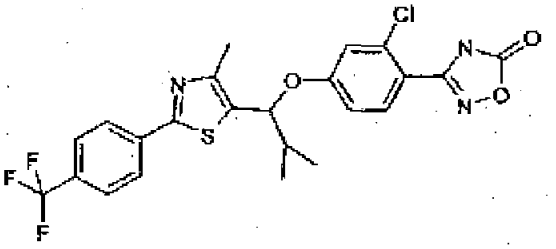
obtain 0.50 g 3-(2-chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one.

The racematewas separated into its enantiomers by chromatography on chiral phase (Chiralpak AD-H/40) with the eluent n-heptane: propanol = 5+1, Rt = 5.4 min and 7.4 min.

C21H15ClF3N3O3S (481.88), MS(ESI): 482.1 .

Example 2

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



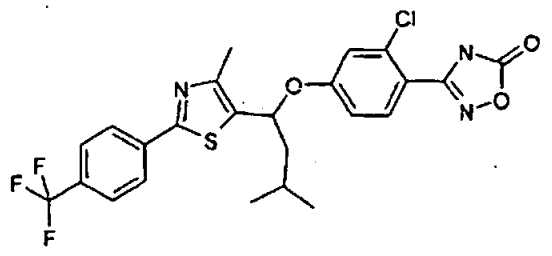
According to the method described for 3-(2-chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-chloro-4-{2-methyl-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}- phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Methyl-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-chloro-4-hydroxybenzonitrile.

The racematewas separated into its enantiomers by chromatography on chiral phase (Chiralpak AD-H/40) with the eluent n-heptane: propanol = 5+1., Rt = 6.3 min and 11.3 min.

C23H19ClF3N3O3S (509.94), MS(ESI): 510.1 ($M+H^+$).

Example 3

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



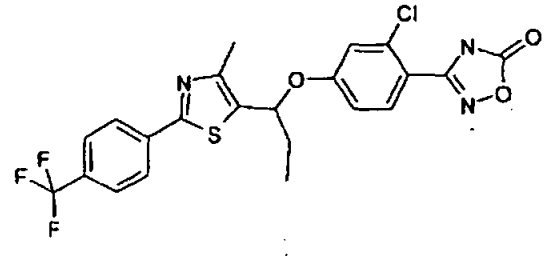
According to the method described for 3-(2-chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-chloro-4-{3-methyl-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-butoxy}- phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 3-Methyl-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-butan-1-ol and 2-chloro-4-hydroxybenzonitrile.

The racematewas separated into its enantiomers by chromatography on chiral phase (Chiralpak AD-H/40) with the eluent n-heptane: propanol = 5+2., Rt = 3.5 min and 5.4 min.

C24H21ClF3N3O3S (523.97), MS(ESI): 524.2 ($M+H^+$).

Example 4

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



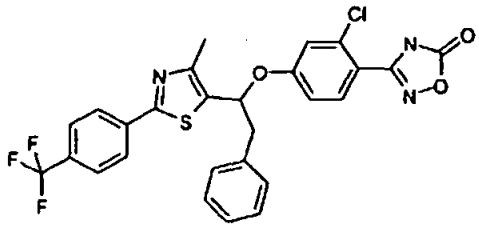
According to the method described for 3-(2-chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-chloro-4-hydroxybenzonitrile.

The racematewas separated into its enantiomers by chromatography on chiral phase (Chiralpak AD-H/40) with the eluent n-heptane: propanol = 5+2, Rt = 6.0 min and 9.7 min.

C22H17ClF3N3O3S (495.91), MS(ESI): 496.1 ($M+H^+$).

Example 5

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



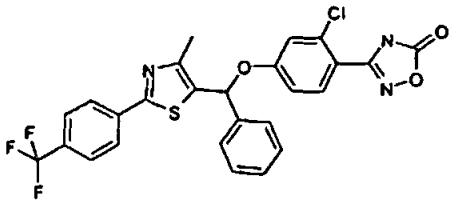
According to the method described for 3-(2-chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-2-phenyl-ethoxy}- phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-2-phenyl-ethanol and 2-chloro-4-hydroxybenzonitrile.

The racematewas separated into its enantiomers by chromatography on chiral phase (Chiralpak AD-H/40) with the eluent ethanol:methanol = 1+1 + 0.1% trifluoroacetic acid, Rt = 4.5 min and 7.3 min.

C27H19ClF3N3O3S (557.98), MS(ESI): 558.1 ($M+H^+$).

Example 6

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

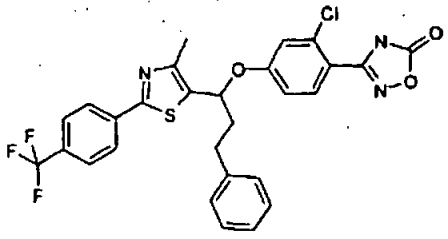


According to the method described for 3-(2-chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-chloro-4-{[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-phenyl-methoxy}- phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from [4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-phenyl-methanol and 2-chloro-4-hydroxybenzonitrile. The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C26H17ClF3N3O3S (543.96), MS(ESI): 544.1 ($M+H^+$).

Example 7

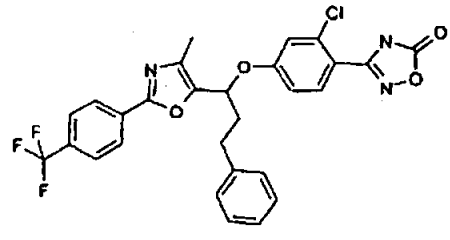
3-(2-Chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-3-phenyl-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described for 3-(2-chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-Chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-3-phenyl-propoxy}- phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-3-phenyl-propan-1-ol and 2-chloro-4-hydroxybenzonitrile. The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before. C28H21ClF3N3O3S (572.01), MS(ESI): 572.4 ($M+H^+$).

Example 8

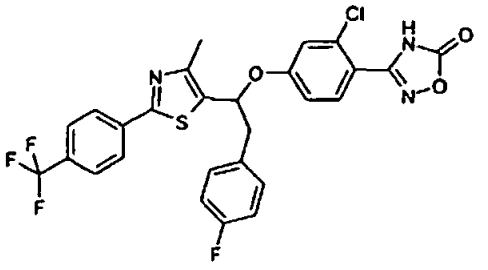
3-(2-Chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-phenyl-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described for 3-(2-chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-Chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-phenyl-propoxy}- phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-5-yl]-3-phenyl-propan-1-ol and 2-chloro-4-hydroxybenzonitrile. The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before. C28H21ClF3N3O4 (555.95), MS(ESI): 556.2 ($M+H^+$).

Example 9

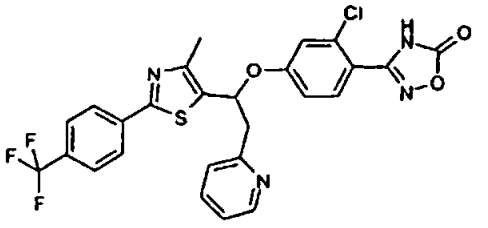
3-(2-Chloro-4-{2-(4-fluoro-phenyl)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described for 3-(2-chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-Chloro-4-{2-(4-fluoro-phenyl)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-(4-Fluoro-phenyl)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 2-chloro-4-hydroxybenzonitrile.
The racematewas separated into its enantiomers by chromatography on chiral phase (Chiralpak AD-H/39) with the eluent n-heptane:iso-propanol = 2:1, Rt = 5.75 min and 14.84 min.
C27H18ClF4N3O3S (575.97), MS(ESI): 576.2 ($M+H^+$).

Example 10

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



According to the method described for 3-(2-chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-Chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-2-pyridin-2-yl-ethoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-2-pyridin-2-yl-ethanol and 2-chloro-4-hydroxybenzonitrile.

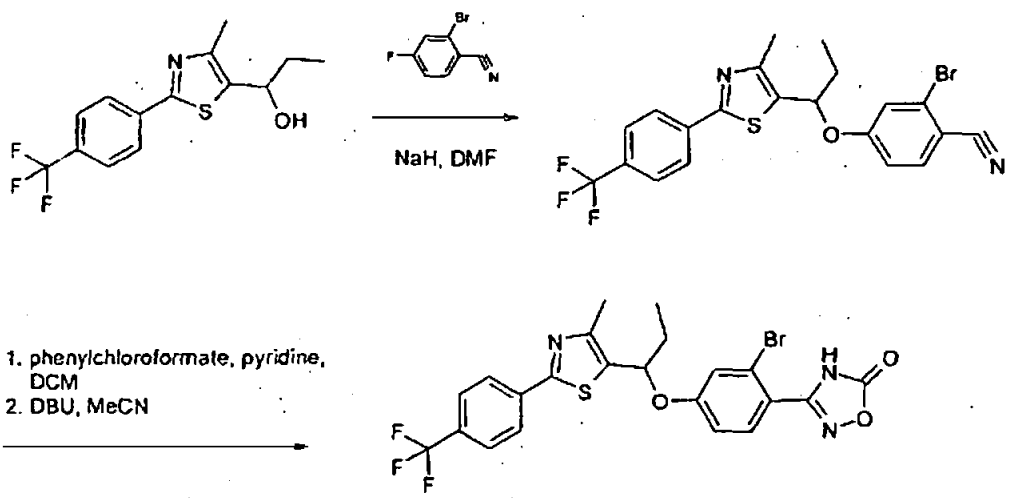
The racematewas separated into its enantiomers by chromatography on chiral phase (Chiralpak AD-H/40) with the eluent n-heptane:iso-propanol = 2:1, Rt = 6.87 min and 12.04 min.

$C_{26}H_{18}ClF_3N_4O_3S$ (558.97), MS(ESI): 559.2 ($M+H^+$), Rf (ethyl acetate) = 0.18.

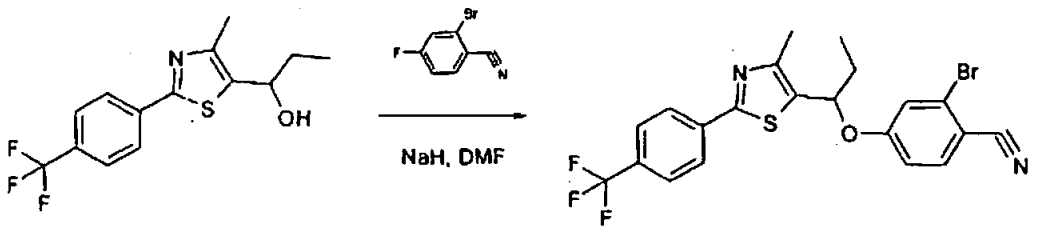
The following examples were prepared according to process B:

Example 11

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



2-Bromo-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-benzonitrile

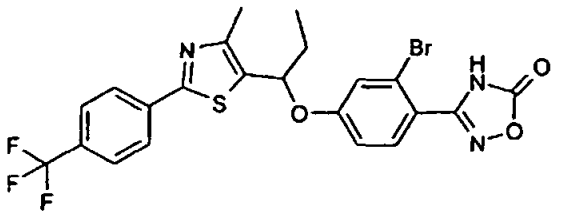


500 mg 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol were dissolved in 5 ml dimethylformamide. 108 mg sodium hydride were added and the mixture stirred at room temperature. After thirty minutes commercially available 2-bromo-4-fluorobenzonitrile were added and the reaction mixture stirred at room temperature for one hour. Then 5 ml water were added and the mixture extracted three

times with portions of 30 ml ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO4 and the solvent removed in vacuo. The resiudue was purified by reversed phase HPLC to obtain 375 mg 2-Bromo-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-benzonitrile as an oil.

C21H16BrF3N2OS (481.34), MS(ESI): 481.0($M+H^+$).

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



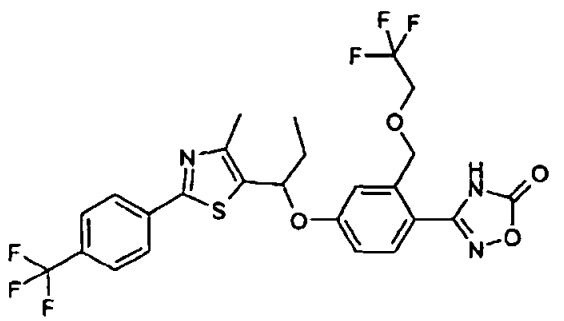
According to the method described for 3-(2-chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-Bromo-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Bromo-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-benzoni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

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C22H17BrF3N3O3S (540.36), MS(ESI): 540.0 ($M+H^+$).

Example 12

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



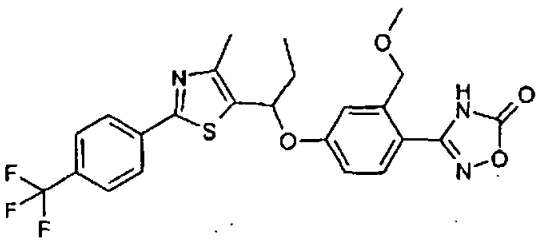
According to the method described for 3-(2-Bromo-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-[4-{1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxymethyl)-phenyl]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxymethyl)-benzonitrile.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C25H21F6N3O4S (573.52), MS(ESI): 574.1 ($M+H^+$).

Example 13

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



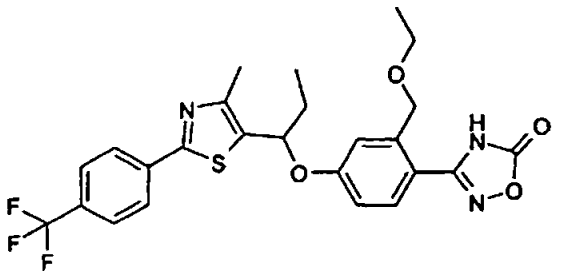
According to the method described for 3-(2-Bromo-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-Methoxymethyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 4-Fluoro-2-methoxymethyl-benzonitrile.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C24H22F3N3O4S (505.52), MS(ESI): 506.1 ($M+H^+$).

Example 14

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



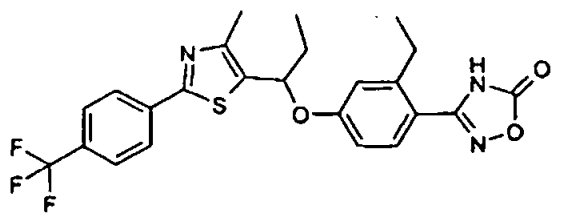
According to the method described for 3-(2-Bromo-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-Ethoxymethyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-Ethoxymethyl-4-fluoro-benzonitrile.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C25H24F3N3O4S (519.55), MS(ESI): 520.1 ($M+H^+$).

Example 15

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



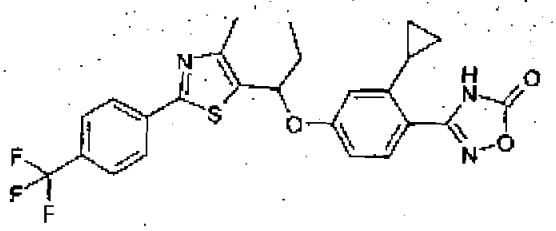
According to the method described for 3-(2-Bromo-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-Ethyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-Ethyl-4-fluoro-benzonitrile.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C24H22F3N3O3S (489.52), MS(ESI): 490.1 ($M+H^+$).

Example 16

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



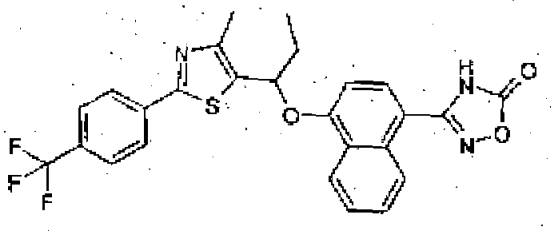
According to the method described for 3-(2-Bromo-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-Cyclopropyl-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-Cyclopropyl-4-fluoro-benzonitrile.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C25H22F3N3O3S (501.53), MS(ESI): 502.1 ($M+H^+$).

Example 17

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



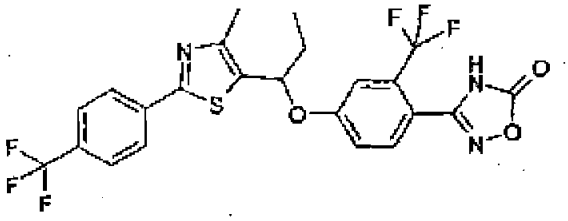
According to the method described for 3-(2-Bromo-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(4-{1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-naphthalen-1-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and commercially available 1-Cyano-4-fluoronaphthalene.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C26H20F3N3O3S (511.53), MS(ESI): 512.2 ($M+H^+$).

Example 18

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



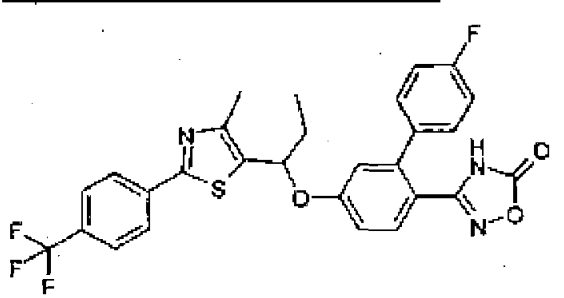
According to the method described for 3-(2-Bromo-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(4-{1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-2-trifluoromethyl-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and commercially available 4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzonitrile.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C23H17F6N3O3S (529.46), MS(ESI): 530.1 ($M+H^+$).

Example 19

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



According to the method described for 3-(2-Bromo-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(4'-Fluoro-5-{1-[4-

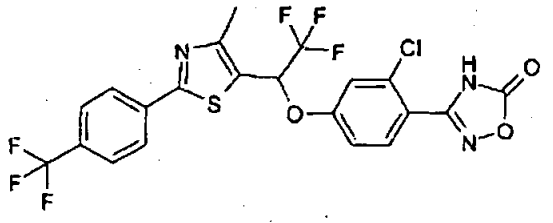
methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-biphenyl-2-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 5,4'-Difluoro-biphenyl-2-carbonitrile.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C28H21F4N3O3S (555.56), MS(ESI): 556.1 ($M+H^+$).

Example 20

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



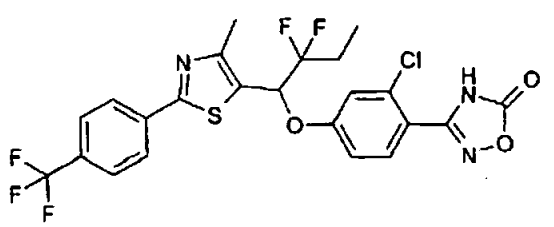
According to the method described for 3-(2-Bromo-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 2-Chloro-4-fluoro-benzonitrile.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C21H12ClF6N3O3S (535.86), MS(ESI): 536.1 ($M+H^+$).

Example 21

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

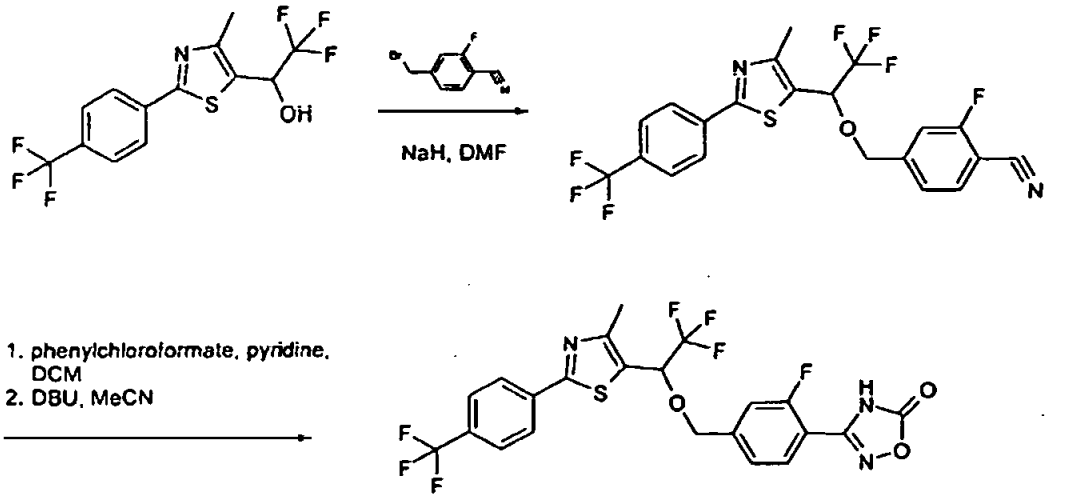


According to the method described for 3-(2-Bromo-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-Chloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-butoxy}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-butan-1-ol and 2-Chloro-4-fluoro-benzonitrile.
The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.
C23H17ClF5N3O3S (545.92), MS(ESI): 546.1 ($M+H^+$).

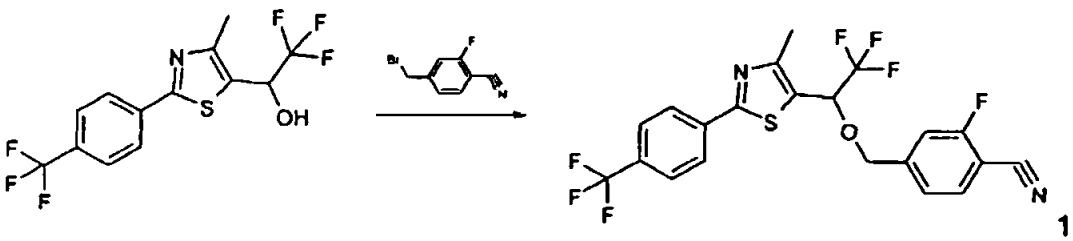
The following examples were prepared according to process C:

Example 22

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



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



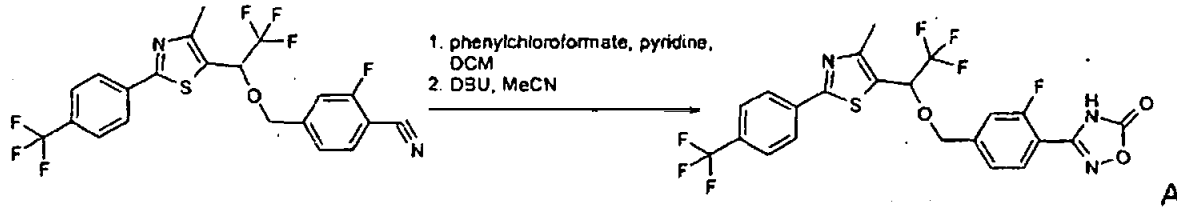
1.30 g

2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 815

mg 4-Bromomethyl-2-fluoro-benzonitrile were dissolved in 40 ml dimethylformamide. 192 mg sodium hydride were added and the mixture stirred at room temperature for one hour. Then 15 ml water were added and the mixture extracted three times with portions of 50 ml ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO4 and the solvent removed in vacuo. The resiudue was purified by reversed phase HPLC to obtain 840 mg 2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile as an oil.

C21H13F7N2OS (474.40), MS(ESI): 475.1($M+H^+$), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 1:1) = 0.57.

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



Ac

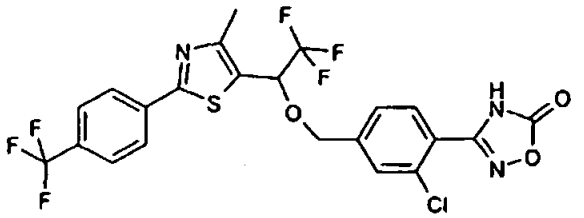
cording to the method described for 3-(2-chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile.

The racematewas separated into its enantiomers by chromatography on chiral phase (Chiralpak AD-H/39) with the eluent n-heptane : iso-propanol : ethanol = 8:1:1, Rt = 8.13 min and 11.09 min.

C22H14F7N3O3S (533.43), MS(ESI): 534.1 ($M+H^+$), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 1:1) = 0.14.

Example 23

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



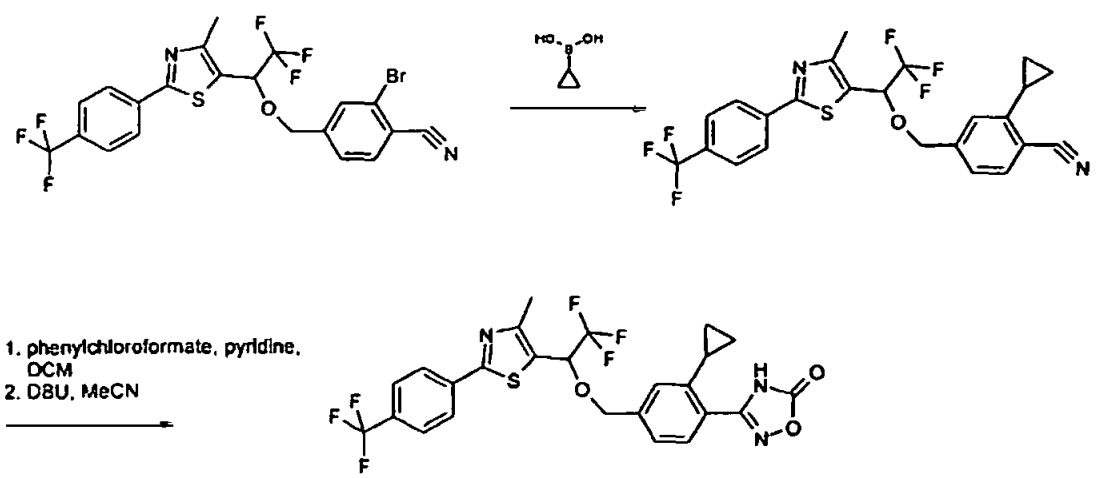
According to the method described for 3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 4-Bromomethyl-2-chloro-benzonitrile.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

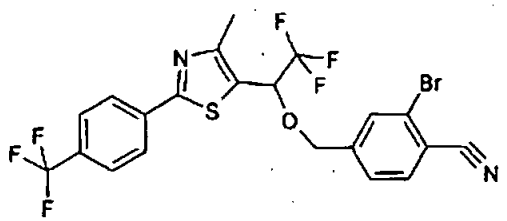
C22H14ClF6N3O3S (549.88), MS(ESI): 550.0 ($M+H^+$).

Example 24

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

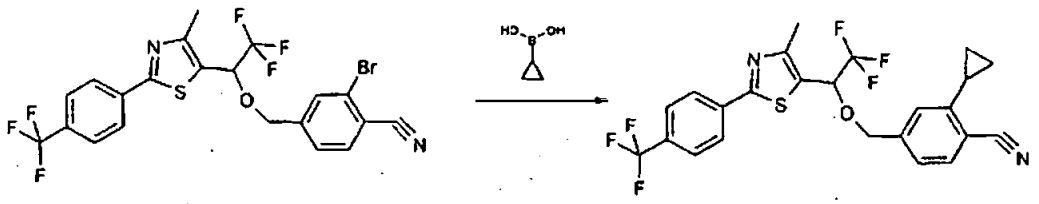


2-Bromo-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile



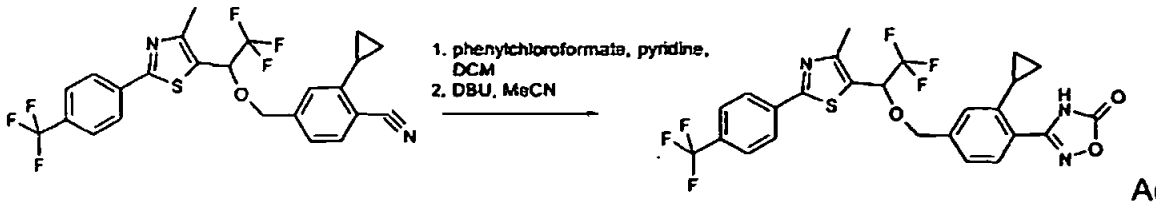
According to the method described for 2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile, 2-Bromo-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile was obtained from 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 2-Bromo-4-bromomethyl-benzonitrile.
C21H13BrF6N2OS (535.3), MS(ESI): 335.0 (M+H+), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 4:1) = 0.10.

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



147 mg 2-Bromo-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile, 15 mg Tricyclohexylphosphin, 71 mg Cyclopropylboronic acid and 224 mg Tripotassiumphosphate monohydrate were dissolved in a mixture of 2 ml toluene and 0.2 ml water. The reaction mixture was degassed and 62 mg palladium(II)acetate were added and the reaction mixture heated under microwave irradiation at 100°C for 2.5 hours. The cooled reaction mixture was diluted by addition of 50 ml ethyl acetate and filtered. The filtrate was evaporated and the residue purified by reverse phase HPLC to obtain 97 mg 2-Cyclopropyl-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile as an oil.
C24H18F6N2OS (496.48), MS(ESI): 497.2 (M+H+), Rf(n-heptane : ethyl acetate = 4:1) = 0.16.

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



Accor

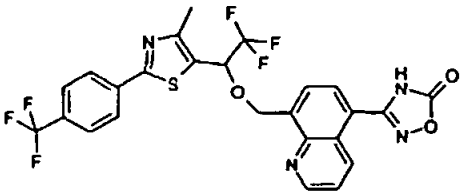
ding to the method described for 3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-Cyclopropyl-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Cyclopropyl-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-benzonitrile.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C25H19F6N3O3S (555.50), MS(ESI): 556.1 ($M+H^+$).

Example 25

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



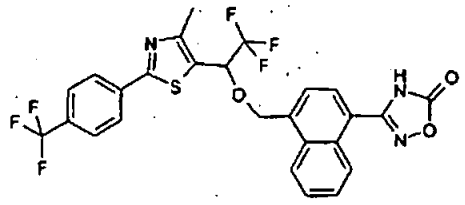
According to the method described for 3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-quinolin-5-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 8-Bromomethyl-quinoline-5-carbonitrile.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C25H16F6N4O3S (566.49), MS(ESI): 567.1 ($M+H^+$).

Example 26

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



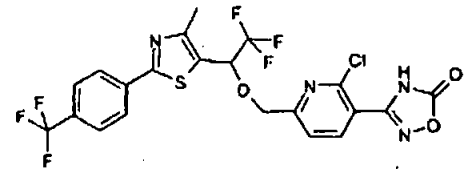
According to the method described for 3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-naphthalen-1-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2,2,2-Trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol and 5-Bromomethyl-naphthalene-1-carbonitrile.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C26H17F6N3O3S (565.50), MS(ESI): 566.0 ($M+H^+$).

Example 27

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



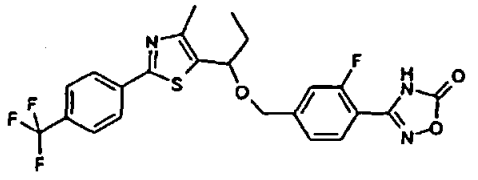
According to the method described for 3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-Chloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-pyridin-3-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one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

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C21H13ClF6N4O3S (550.87), MS(ESI): 551.3 ($M+H^+$).

Example 28

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



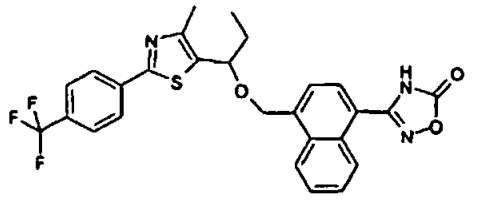
According to the method described for 3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-Fluoro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 4-Bromomethyl-2-fluoro-benzonitrile.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C23H19F4N3O3S (493.48), MS(ESI): 494.2 ($M+H^+$).

Example 29

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



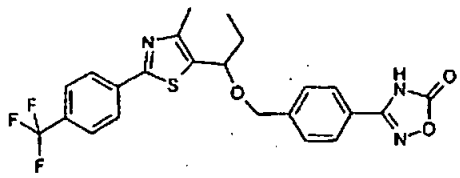
According to the method described for 3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(4-{1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxymethyl}-naphthalen-1-yl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 5-Bromomethyl-naphthalene-1-carbonitrile.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C27H22F3N3O3S (525.55), MS(ESI): 526.1 ($M+H^+$).

Example 30

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



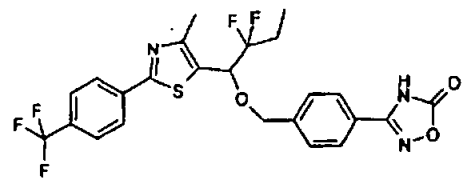
According to the method described for 3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(4-{1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and commercially available 4-Bromomethyl-benzonitrile.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C23H20F3N3O3S (475.49), MS(ESI): 476.1.1 ($M+H^+$).

Example 31

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



According to the method described for 3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-butoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2,2-Difluoro-1-[4-methyl-2-(4-

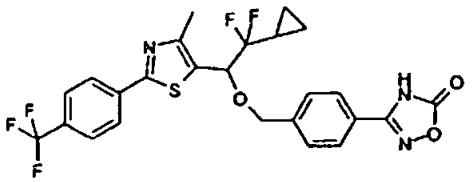
trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-butan-1-ol and commercially available 4-Bromomethyl-benzonitrile.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C24H20F5N3O3S (525.50), MS(ESI): 526.0 ($M+H^+$).

Example 32

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



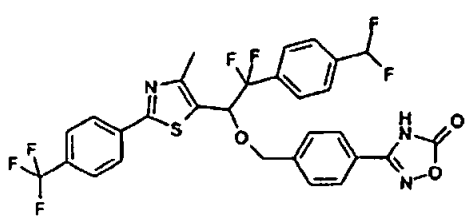
According to the method described for 3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(4-{2-Cyclopropyl-2,2-difluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Cyclopropyl-2,2-difluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol and commercially available 4-Bromomethyl-benzonitrile.

The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C25H20F5N3O3S (537.51), MS(ESI): 538.0 ($M+H^+$).

Example 33

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



According to the method described for 3-(2-Chloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one,

3-(4-{2-(4-Difluoromethyl-phenyl)-2,2-difluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxymethyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-(4-Difluoromethyl-phenyl)-2,2-difluoro-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol and commercially available 4-Bromomethyl-benzonitrile.

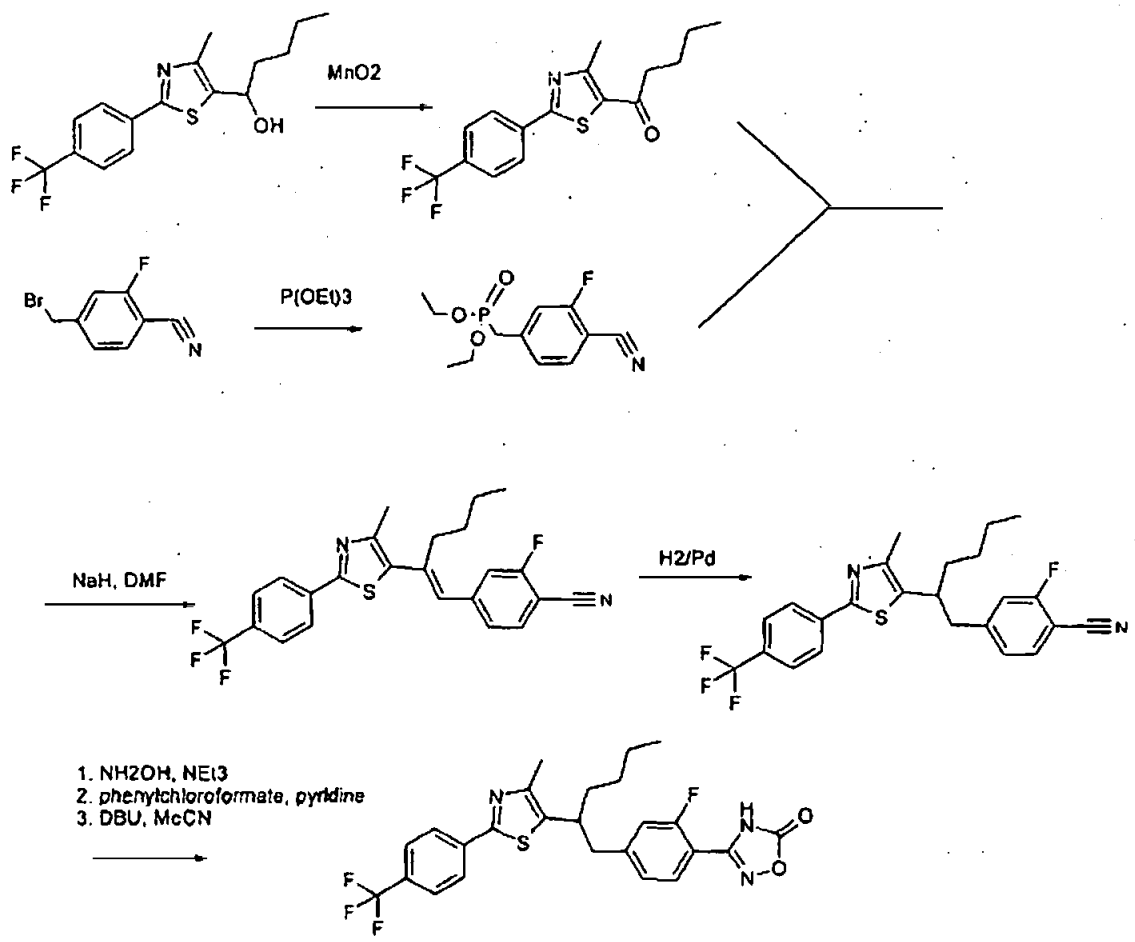
The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

C29H20F7N3O3S (623.55), MS(ESI): 624.4 ($M+H^+$).

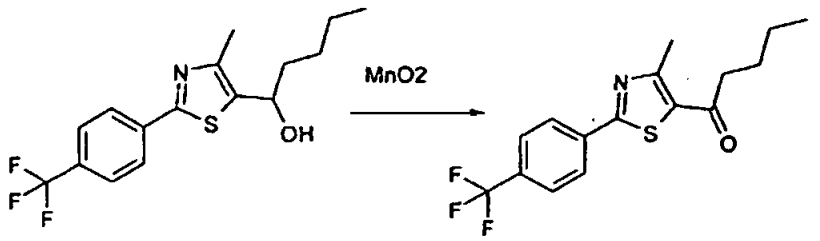
The following examples were prepared according to process K:

Example 34

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



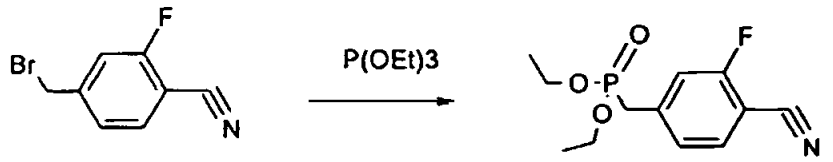
1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-pentan-1-one



1.50 g 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-pentan-1-ol were were dissolved in 30 ml dichloromethane. 5.46 g manganese(IV)oxide (activated on charcoil) were added and the resulting mixture was heated under reflux for 2.5 hours. The cooled reaction mixture was filtered through a pad of celite. The fitrate was evaporated in vacuo to obtain 1.2 g 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-pentan-1-one as an oil.

C16H16F3NOS (327.37), MS(ESI): 328.1 ($M+H^+$).

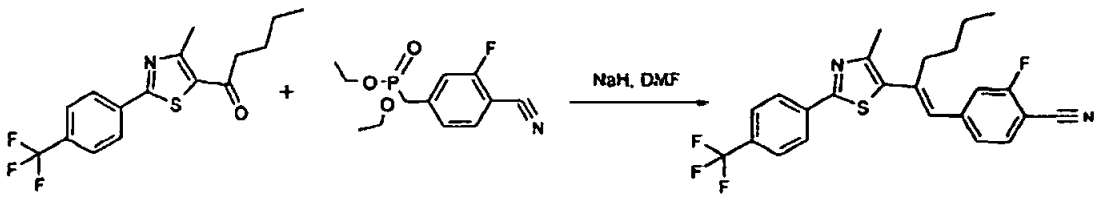
(4-Cyano-3-fluoro-benzyl)-phosphonic acid diethyl ester



2.2 g 4-Bromomethyl-2-fluoro-benzonitrile were dissolved in 2.0 ml triethyl phosphite and stirred at 150°C for four hours. Then the triethyl phosphite was removed in vacuo to obtain 2.5 g (4-Cyano-3-fluoro-benzyl)-phosphonic acid diethyl ester as an oil.

C12H15FNO3P (271.23), MS(ESI): 272.1 ($M+H^+$).

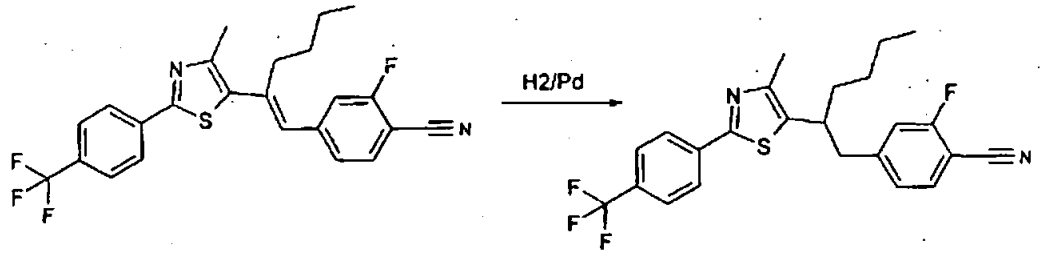
2-Fluoro-4-{(E)-2-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-hex-1-enyl}-benzonitrile



1.0 g (4-Cyano-3-fluoro-benzyl)-phosphonic acid diethyl ester was dissolved in 50 ml tetrahydrofuran and cooled in an ice bath. At 0°C 103 mg sodium hydride were added and the mixture stirred for fifteen minutes. Then 1.2 g 1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-pentan-1-one, dissolved in 20 ml tetrahydrofuran, were added dropwise. The cooling bath was removed and the reaction mixture stirred at room temperature for two hours. Then 1.0 g (4-Cyano-3-fluoro-benzyl)-phosphonic acid diethyl ester and 103 mg sodium hydride were added and the reaction mixture stirred for an additional hour. Then 20 ml water were added and the mixture extracted five times with portions of 25 ml ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO4, then the solvent was removed in vacuo to obtain 1.6 g 2-Fluoro-4-{(E)-2-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-hex-1-enyl}-benzonitrile as a yellow oil.

C24H20F4N2S (444.50), MS(ESI): 445.1 ($M+H^+$), Rf(n-heptane:ethyl acetate = 1:1) = 0.65.

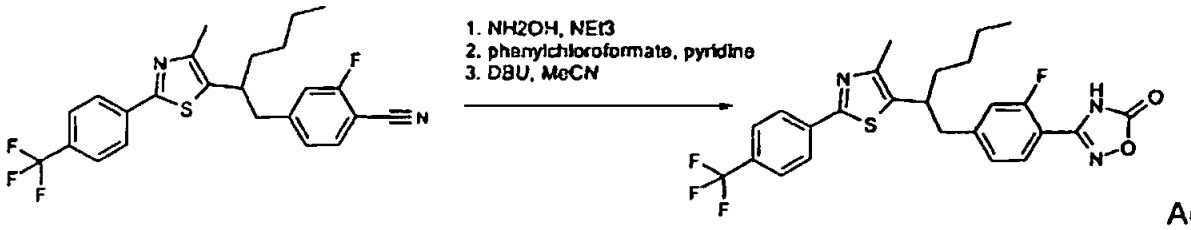
2-Fluoro-4-{2-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-hexyl}-benzonitrile



1.6 g 2-Fluoro-4-{(E)-2-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-hex-1-enyl}-benzonitrile were dissolved in a mixture of 10 ml methanol and 10 ml ethyl acetate. 300 mg palladium (5% on charcoil) were added and the mixture stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere. After three hours the catalyst was filtered off through a pad of celite and the filtrate evaporated in vacuo. The residue was purified by reversed phase HPLC to obtain 1.2 g 2-Fluoro-4-{2-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-hexyl}-benzonitrile as a lyophilisate.

C24H22F4N2S (446.51), MS(ESI): 447.2 ($M+H^+$).

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



According to the method described for 3-(2-Chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-Fluoro-4-{2-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-hexyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-Fluoro-4-{2-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-hexyl}-benzonitrile.

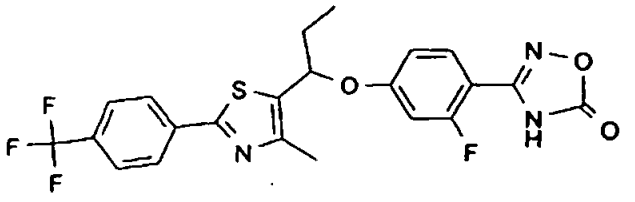
The racemate can be separated into its enantiomers by the method described herein before.

$C_{25}H_{23}F_4N_3O_2S$ (505.54), MS(ESI): 506.1 ($M+H^+$).

The following examples were prepared according to process A:

Example 35

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



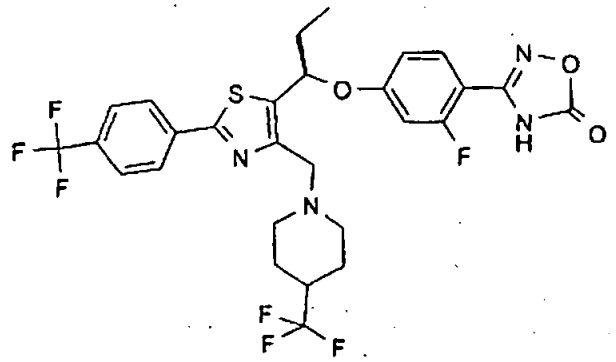
According to the method described for 3-(2-chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, 3-(2-fluoro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-fluoro-4-hydroxybenzonitrile.

$C_{22}H_{17}F_4N_3O_3S$ (479.46), MS(ESI): 480.0 ($M+H^+$).

The racemate was separated into its enantiomers by supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD, column 350x50 mm, 20 µm) with 25% methanol/75% carbon dioxide as eluent (120 bars, flowrate : 230 mL/min, UV 230 nm). The enantiomeric excess of each enantiomer was determined by analytical supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD, column 250x4.6 mm, 20 µm) with 10% methanol/90% carbon dioxide as eluent (100 bars, flowrate : 3 mL/min, UV 230 nm): levorotatory enantiomer : >99% ee, Rt = 5.22 min; dextrorotatory enantiomer : >99% ee, Rt = 6.81 min.

Example 36

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



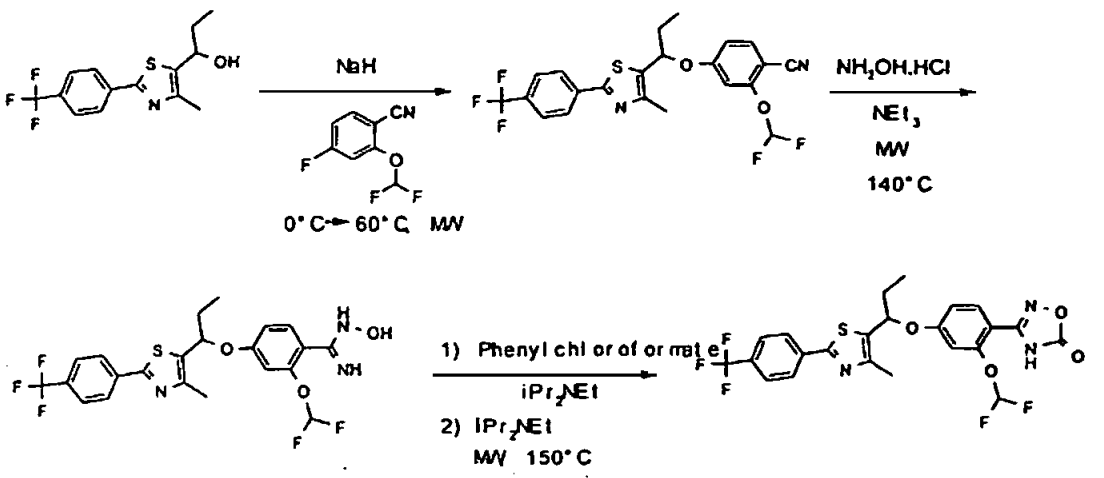
According to the method described for 3-(2-chloro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethoxy}-phenyl)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, (+)-3-(2-fluoro-4-{(R)-1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from (S)-1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-fluoro-4-hydroxybenzonitrile.

C28H25F7N4O3S (630.59), MS(ESI): 631.2 ($M+H^+$).

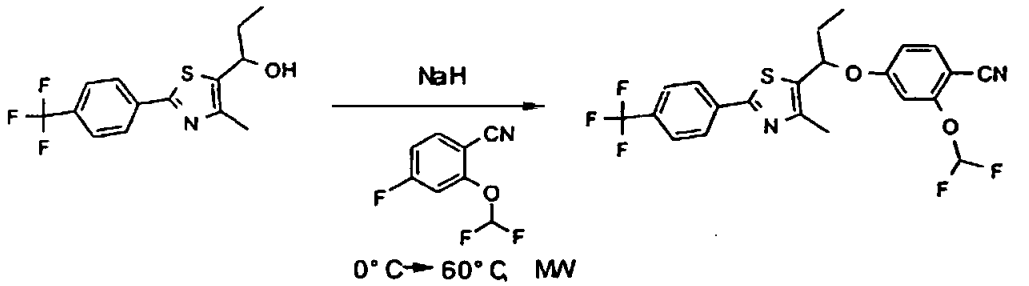
The following examples were prepared according to process B:

Example 37

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



2-Difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-benzonitrile

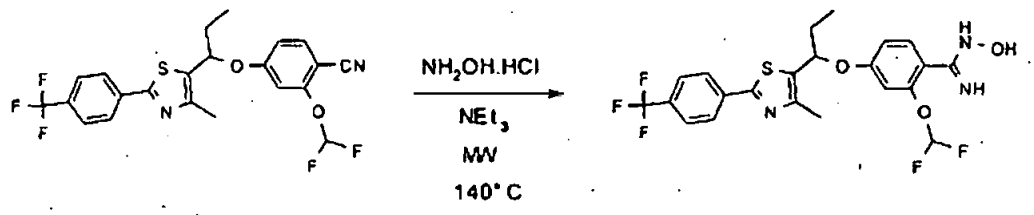


To a solution of 1.7 g of 1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol in 4.7 mL of dimethylformamide at 5°C was added 250 mg of a 55% suspension of sodium hydride in mineral oil. The reaction volume was completed with dimethylformamide to about 8.5 mL. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at 5°C. 4.3 mL of the resulting mixture was slowly added to a solution of 450 mg of 2-difluoromethoxy-4-fluoro-benzonitrile in 2 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 490 mg of 2-difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-benzonitrile. C22H17F5N2O2S (468.45), MS(ESI): ($M+H^+$) 469.0 ($M+H^+$).

5

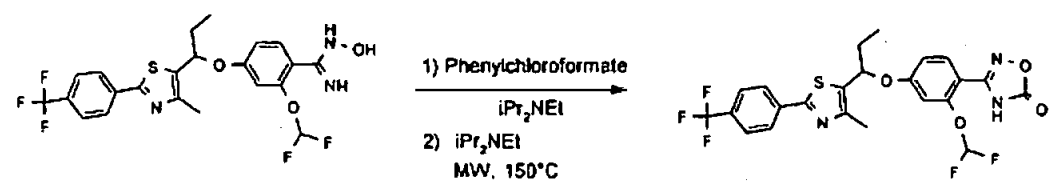
2-Difluoromethoxy-N-hydroxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-benzamidine



To a solution of 485 mg of 2-difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-benzonitrile in 10 mL of methanol was added 4.166 mL of triethylamine followed by 316 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 100 to heptane 60/ ethyl acetate 40) to give 320 mg of 2-difluoromethoxy-N-hydroxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-benzamidine. C22H20F5N3O3S (501.48), MS(ESI): 502.0 ($M+H^+$).

20

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



To a solution of 315 mg of 2-difluoromethoxy-N-hydroxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-benzamidine in 6.5 mL of tetrahydrofuran at 0°C was added 1.5 mL of N,N-diisopropylethylamine followed by 0.08 mL of phenyl

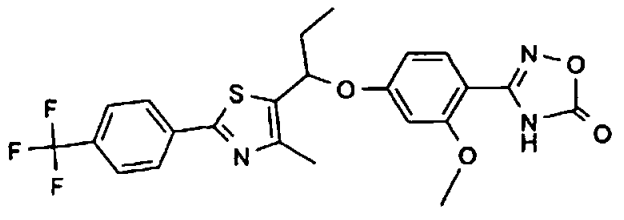
chloroformate. The resulting mixture was stirred for 5 minutes at 0°C then poured into water and extracted with dichloromethane. The organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved 6.5 mL of tetrahydrofuran and 0.3 mL of 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 (diisopropryl ether 100 followed by a gradient from dichloromethane 100 to dichloromethane 90/ methanol 10) to give 31 mg of 3-(2-difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one.

C23H18F5N3O4S (527.47), MS(ESI): 528.0 ($M+H^+$).

The racemate was separated into its enantiomers by supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD, column 350x50 mm, 20 µm) with 25% methanol/75% carbon dioxide as eluent (108 bars, flowrate : 200 mL/min, UV 254 nm). The enantiomeric excess of each enantiomer was determined by analytical supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD, column 250x4.6 mm, 5 µm) with 20% methanol/80% carbon dioxide as eluent (100 bars, flowrate: 3 mL/min, UV 220 nm): levorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 3.20 min; dextrorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 6.30 min.

Example 38

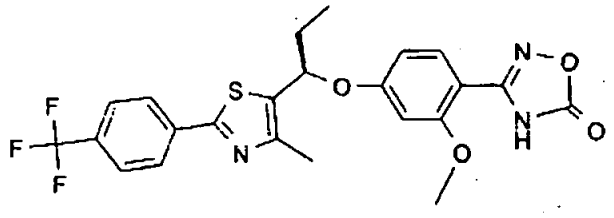
3-(2-Methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one



According to the method described for 3-(2-difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-

1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 4-fluoro-2-methoxybenzonitrile.
C23H20F3N3O4S (491.49), MS(ESI): 492 ($M+H^+$).
The racemate was separated into its enantiomers by HPLC on chiral phase (Chiralcel OJ-H, column 210x20 mm, 5 µm) with 30% ethanol/70% heptane as eluent (flowrate: 25 mL/min, UV 254nm). The enantiomeric excess of each enantiomer was determined by analytical HPLC on chiral phase (Chiralcel OJ-H, column 250x4.6mm, 5 µm) with 30% ethanol/70% heptane as eluent (flowrate: 1 mL/min, UV 254nm): levorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 8.06 min; dextrorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 11.66 min.

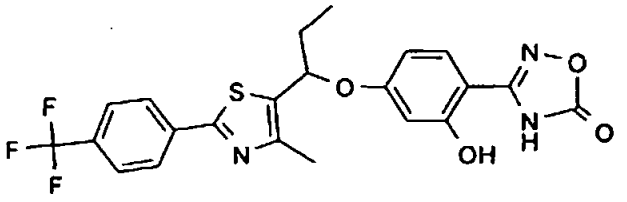
(+)-3-(2-Methoxy-4-{(R)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one



According to the method described for 3-(2-difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, (+)-3-(2-methoxy-4-{(R)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from (+)-(R)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 4-fluoro-2-methoxybenzonitrile.
C23H20F3N3O4S (491.49), MS(ESI): 492.1 ($M+H^+$).
The enantiomeric excess of this dextrorotatory enantiomer was determined by analytical HPLC on chiral phase (Chiralcel OJ-H, column 250x4.6mm, 5 µm) with 30% ethanol/70% heptane as eluent (flowrate: 1 mL/min, UV 254nm) by comparison with the racemic mixture: ee 96%, Rt = 10.43 min.

Example 39

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

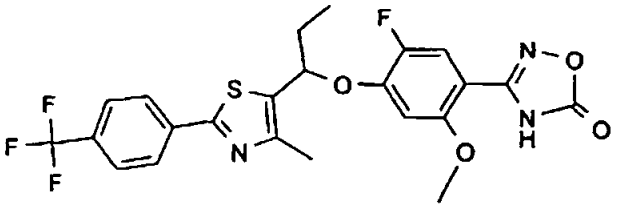


To a stirred solution of 136 mg of 3-(2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one in 5 mL of dichloromethane at –70°C was added 0.6 mL of a 1M solution of boron tribromide in dichloromethane. After 1h at –60°C, the reaction mixture was poured into methanol and a saturated aqueous solution of NaHCO3 then extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (gradient of dichloromethane/methanol from 100/0 to 90/10) to give 22 mg of 3-(2-hydroxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one.

C22H18F3N3O4S (477.47), MS(ESI): 478 ($M+H^+$).

Example 40

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

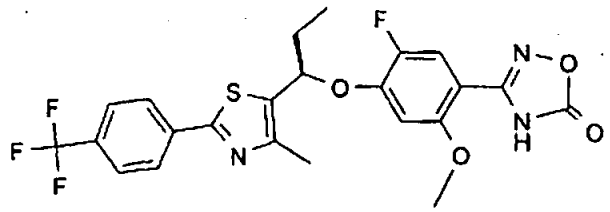


According to the method described for 3-(2-difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(5-fluoro-2-methoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and commercially available 4,5-difluoro-2-methoxybenzonitrile.

C23H19F4N3O4S (509.48), MS(ESI): 509.9 ($M+H^+$).

The racemate was separated into its enantiomers by supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak OJ, column 250x21 mm, 5 µm) with 15% methanol/85% carbon dioxide as eluent (flowrate: 90 mL/min, UV 210nm). The enantiomeric excess of each enantiomer was determined by analytical supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak OJ, column 250x4.6 mm, 10 µm) with 10% methanol/90% carbon dioxide as eluent (100 bars, flowrate: 3 mL/min, UV 210nm): levorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 8.67 min; dextrorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 11.42 min.

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



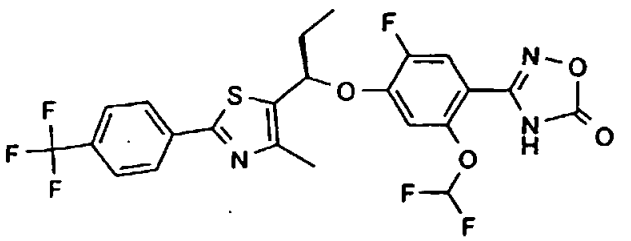
According to the method described for 3-(2-difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, (+)-3-(5-fluoro-2-methoxy-4-{(R)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from (+)-(R)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 4,5-difluoro-2-methoxybenzonitrile.

C23H19F4N3O4S (509.48), MS(ESI): 510.0 ($M+H^+$).

The enantiomeric excess of this dextrorotatory enantiomer was determined by analytical HPLC on chiral phase (Chiralcel OJ-H, column 250x4.6mm, 5 µm) with 30% ethanol/70% heptane as eluent (flowrate: 1 mL/min, UV 254nm) by comparison with the racemic mixture: ee 96%, Rt = 8.63 min.

Example 41

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

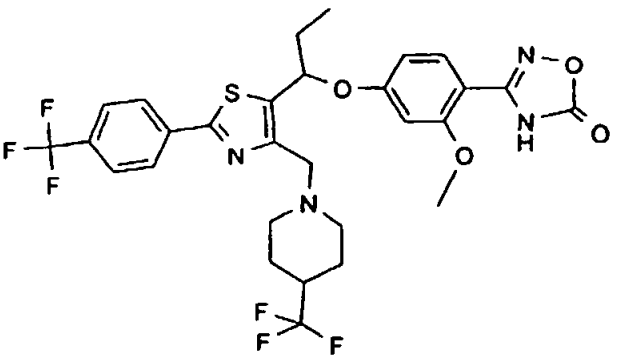


According to the method described for 3-(2-difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, (+)-3-(2-difluoromethoxy-5-fluoro-4-{(R)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from (+)-(R)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-difluoromethoxy-4,5-difluoro-benzonitrile.

C23H17F6N3O4S (545.46), MS(ESI): 546.0 ($M+H^+$).

Example 42

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



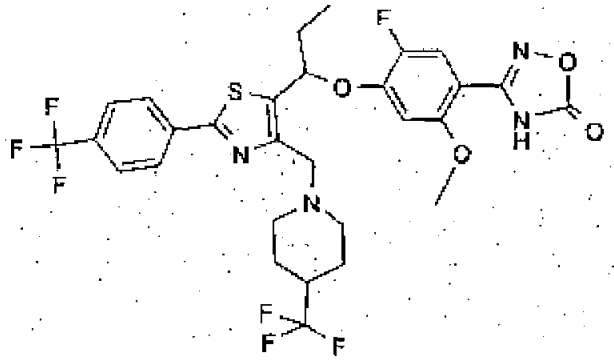
According to the method described for 3-(2-difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(2-methoxy-4-{1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 4-fluoro-2-methoxy-benzonitrile.

$C_{29}H_{28}F_6N_4O_4S$ (642.63), MS(ESI): 643.2 ($M+H^+$).

The racemate was separated into its enantiomers by supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD, column 250x50 mm, 20 µm) with 35% methanol/65% carbon dioxide as eluent (70 bars, 30°C, flowrate: 250 mL/min, UV 254nm). The enantiomeric excess of each enantiomer was determined by analytical supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD, column 250x4.6 mm, 10 µm) with 35% methanol/65% carbon dioxide as eluent (100 bars, flowrate: 3 mL/min, UV 254nm): levorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 2.7 min; dextrorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 5.7 min.

Example 43

3-(5-Fluoro-2-methoxy-4-{1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-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-difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(5-fluoro-2-methoxy-4-{1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and commercially available 4,5-difluoro-2-methoxy-benzonitrile.

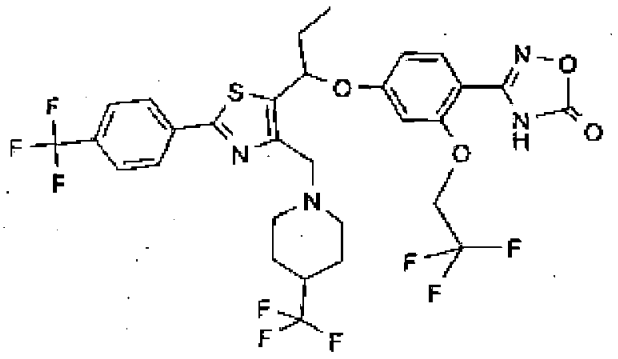
$C_{29}H_{27}F_7N_4O_4S$ (660.62), MS(ESI): 661.0 ($M+H^+$).

The racemate was separated into its enantiomers by supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD, column 250x50 mm, 20 µm) with 10% methanol/90% carbon dioxide as eluent (140 bars, flowrate: 250 mL/min, UV 254nm). The enantiomeric excess of each enantiomer was determined by analytical supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD, column 250x4.6 mm, 20 µm) with

10% methanol/90% carbon dioxide as eluent (100 bars, flowrate: 3 mL/min, UV 254nm): levorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 11.89 min; dextrorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 16.92 min.

Example 44

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



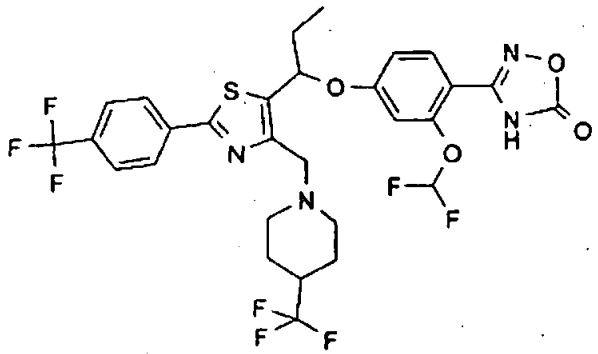
According to the method described for 3-(2-difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-4-{1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzonitrile.

$C_{30}H_{27}F_9N_4O_4S$ (710.62), MS(ESI): 712.1 ($M+H^+$).

The racemate was separated into its enantiomers by supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD-H, column 20 mm diameter, 5 µm) with 15% methanol/85% carbon dioxide as eluent (70 bars, 30°C, flowrate: 100 mL/min, UV 254nm). The enantiomeric excess of each enantiomer was determined by analytical supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD-H, column 250x4.6 mm, 5 µm) with 15% methanol/85% carbon dioxide as eluent (100 bars, flowrate: 3 mL/min, UV 254nm): first enantiomer: >99% ee, Rt = 2.85 min; second enantiomer: >99% ee, Rt = 5.74 min.

Example 45

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

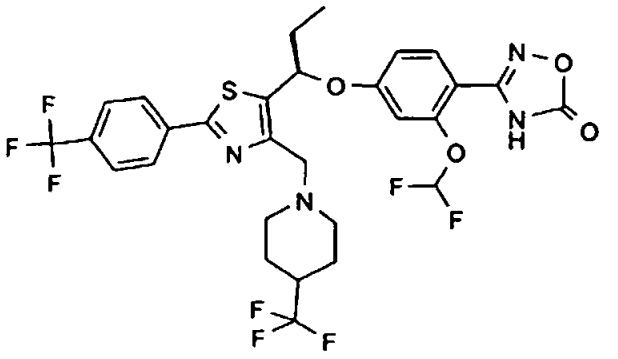


According to the method described for 3-(2-difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(2-difluoromethoxy-4-{1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-difluoromethoxy-4-fluoro-benzonitrile.

$C_{29}H_{26}F_8N_4O_4S$ (678.61), MS(ESI): 680.4 ($M+H^+$).

The racemate was separated into its enantiomers by supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD, column 250x50 mm, 20 µm) with 20% acetonitrile/80% carbon dioxide as eluent (105 bars, flowrate: 200 mL/min, UV 254nm). The enantiomeric excess of each enantiomer was determined by analytical supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD-H, column 250x4.6 mm, 5 µm) with 15% methanol/85% carbon dioxide as eluent (100 bars, flowrate: 3 mL/min, UV 254nm): levorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 3.14 min; dextrorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 5.34 min.

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

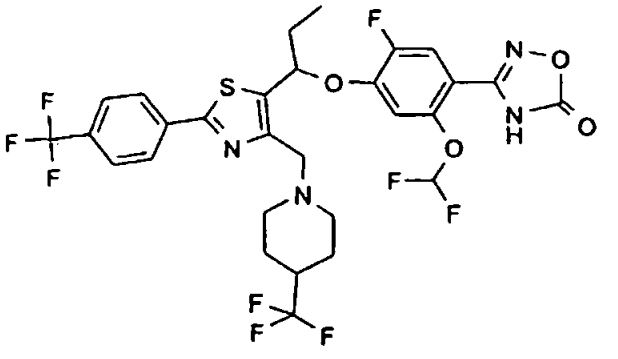


According to the method described for 3-(2-difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one (except for the hydroxylamine addition step which was performed under microwave irradiation at 100°C for 2h), (+)-3-(2-difluoromethoxy-4-{(R)-1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from (R)-1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-difluoromethoxy-4-fluoro-benzonitrile.

C29H26F8N4O4S (678.61), MS(ESI): 679.3 ($M+H^+$).

Example 46

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



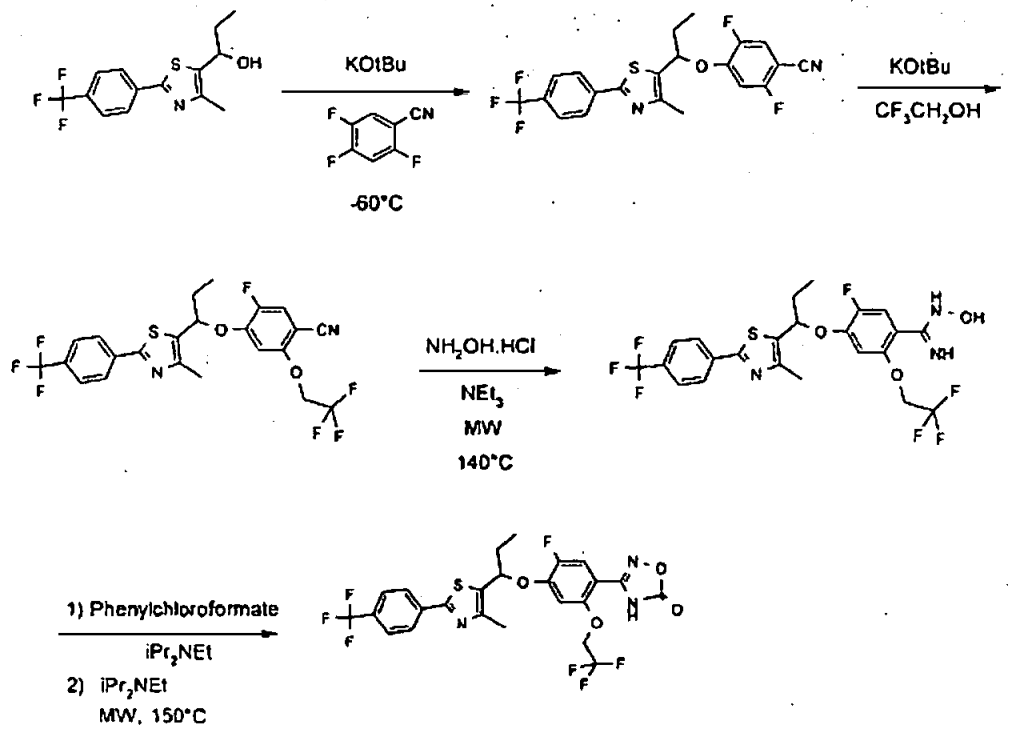
According to the method described for 3-(2-difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(2-difluoromethoxy-5-fluoro-4-{1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was

obtained from 1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-difluoromethoxy-4,5-difluoro-benzonitrile.
C29H25F9N4O4S (696.60), MS(ESI): 698.5 ($M+H^+$).
The racemate was separated into its enantiomers by supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD-H, column 250x50 mm, 5 µm) with 5% methanol/95% carbon dioxide as eluent (129 bars, flowrate: 100 mL/min, UV 254nm). The enantiomeric excess of each enantiomer was determined by analytical supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD-H, column 250x4.6 mm, 5 µm) with 5% methanol/95% carbon dioxide as eluent (100 bars, flowrate: 3 mL/min, UV 254nm): levorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 10.1 min; dextrorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 15.5 min.

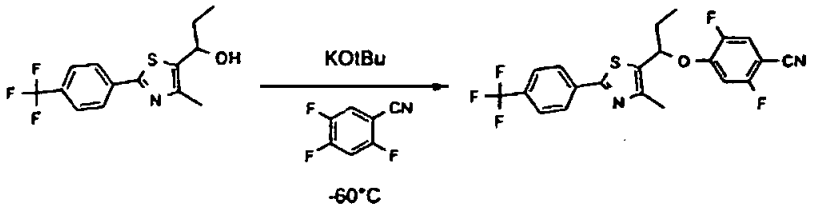
The following examples were prepared according to process J:

Example 47

<u>3-[5-Fluoro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one</u>



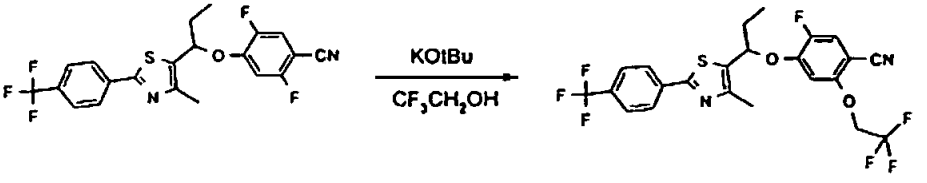
2,5-Difluoro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-benzonitrile



To a solution of 900 mg of 1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol in 2 mL of tetrahydrofuran at 5°C was slowly added 3.3 mL of a molar solution of potassium tert-butoxide in tert-butanol. After stirring at 5°C for 30 minutes, the resulting solution was slowly added to a solution of 469 mg of 2,4,5-trifluoro-benzonitrile in 2 mL of tetrahydrofuran at -60°C. The resulting mixture was stirred for 1h at -60°C then stirred overnight allowing the temperature to warm up to room temperature. It was then 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 80/ ethyl acetate 20) to give 1.25 g of 2,5-difluoro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-benzonitrile.

C21H15F5N2OS (438.42), MS(ESI): 439.0 ($M+H^+$).

5-Fluoro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzonitrile

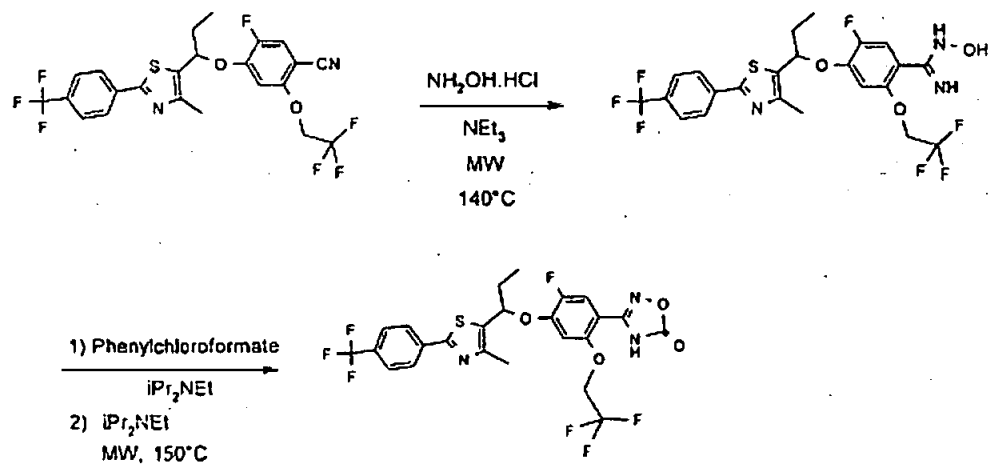


To a solution of 342 mg of trifluoroethanol in 2.1 mL of tetrahydrofuran at 5°C was slowly added 4 mL of a molar solution of potassium tert-butoxide in tert-butanol. After stirring at 5°C for 30 minutes, the resulting solution was slowly added to a solution of 1.25 g of 2,5-difluoro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-benzonitrile in 5.6 mL of tetrahydrofuran at -60°C. The resulting mixture was stirred overnight allowing the temperature to warm up to room temperature. It was then 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 70/ ethyl acetate 30) to give 1.09 g of 5-fluoro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzonitrile.

C23H17F7N2O2S (518.45), MS(ESI): 519.0 ($M+H^+$).

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



According to the method described for 3-(2-difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-[5-fluoro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 5-fluoro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzonitrile.

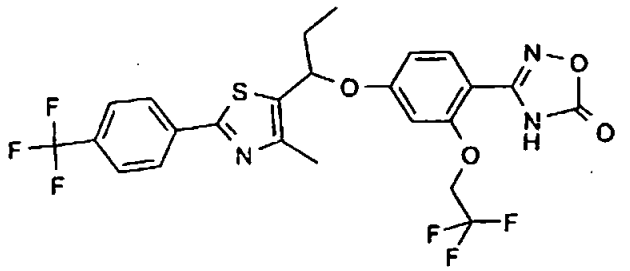
C24H18F7N3O4S (577.48), MS(ESI): 578.0 ($M+H^+$).

The racemate was separated into its enantiomers by supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD, column 350x50 mm, 20 µm) with 15% methanol/85% carbon dioxide as eluent (123 bars, flowrate: 250 mL/min, UV 230nm). The enantiomeric excess of each enantiomer was determined by analytical supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD, column 250x4.6 mm, 205 µm) with 10% methanol/90% carbon dioxide as eluent (100 bars, flowrate: 3 mL/min, UV 230nm): levorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 5.22 min; dextrorotatory enantiomer: >99% ee, Rt = 6.81 min.

3-[5-fluoro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one can also be prepared according to the method described for 3-(2-difluoromethoxy-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one by starting from 1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 4,5-difluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzonitrile.[6]

Example 48

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



According to the method described for 3-[5-fluoro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-[4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2-fluoro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-benzonitrile that was prepared according to process A.

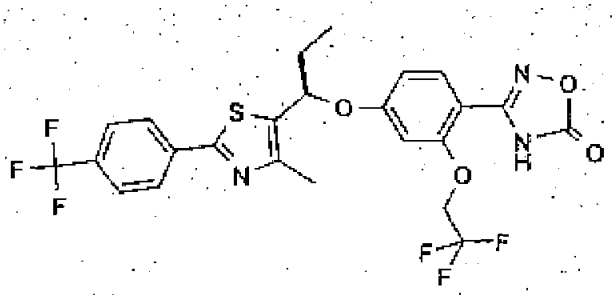
C24H19F6N3O4S (559.49), MS(ESI): 560 ($M+H^+$).

The racemate was separated into its enantiomers by supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD, column 250x50 mm, 5 µm) with 25% MeOH and 0.1% triethylamine in carbon dioxide as eluent (130 bars, flowrate : 90 mL/min, UV 205 nm). The enantiomeric excess of each enantiomer was determined by analytical supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD, column 250x4.6 mm, 5 µm) with 20% MeOH and 0.1% triethylamine in carbon dioxide as eluent (100 bars,

[6] WO2005/111003

flowrate: 3 mL/min, UV 205nm): levorotatory enantiomer : >99% ee, Rt = 2.94 min; dextrorotatory enantiomer : >99% ee, Rt = 5.11 min.

(+)-3-[4-{(R)-1-[4-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one



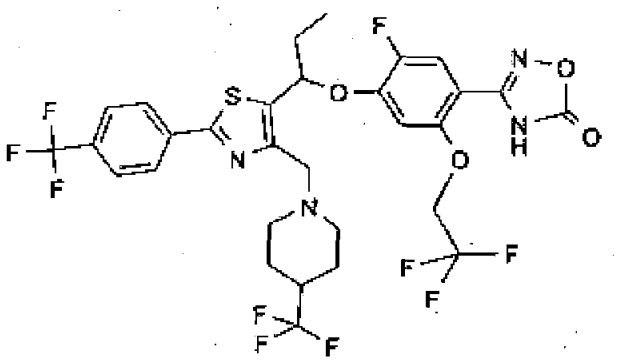
Following process B, according to the method described for 3-(2-difluoromethoxy-4-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, (+)-3-[4-{(R)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy)-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from (+)-(R)-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzonitrile.

$C_{24}H_{19}F_6N_3O_4S$ (559.49), MS(ESI): 560.1 ($M+H^+$).

The enantiomeric excess of this dextrorotatory enantiomer was determined by analytical supercritical fluid chromatography on chiral phase (Chiralpak AD, column 250x4.6 mm, 5 µm) with 20% methanol/80% carbon dioxide as eluent (100 bars, flowrate: 3 mL/min, UV 254nm) by comparison with the racemic mixture: ee >99%, Rt = 5.49 min.

Example 49

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

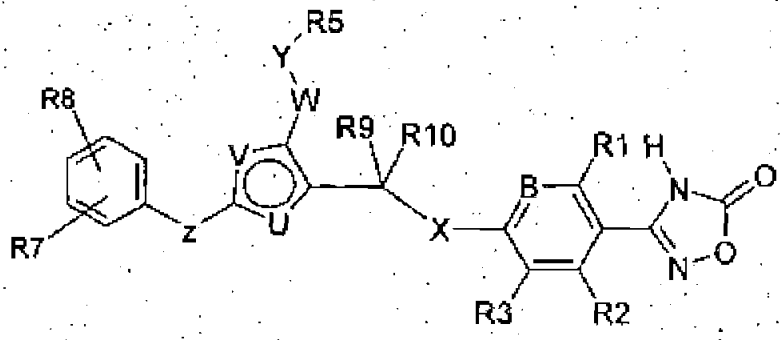


According to the method described for 3-[5-fluoro-4-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, 3-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-4-{1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propoxy}-phenyl)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one was obtained from 1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-thiazol-5-yl]-propan-1-ol and 2,4,5-trifluoro-benzonitrile.

$C_{30}H_{26}F_{10}N_4O_4S$ (728.61), MS(ESI): 730.6 ($M+H^+$).

Claims

1. Compounds of formula I:



formula I

wherein

R1 is H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, SCH3, CN, (C6-C10) aryl, wherein alkyl, alkylene and aryl are unsubstituted or 1- to 5-fold substituted by F;

B is C(R4) or N;

R2,R3 are independently
H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, SCH3, CN, (C6-C10) aryl, wherein alkyl, alkylene and aryl are unsubstituted or 1- to 5-fold substituted by F;

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

R4 is H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, SCH3, CN, (C6-C10) aryl, wherein alkyl, alkylene and aryl are unsubstituted or 1- to 5-fold substituted by F;

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

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

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

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

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

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, (C2-C8) alkenyl, (C0-C4) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl , wherein alkyl and alkenyl 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;

R7, R8 are independently selected from the group consisting of H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, SCF3, SF5, S(O)2CF3, (C0-C4) alkylene-O-(C6-C12) aryl, (C0-C4) alkylene-(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 is (C1-C8) 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, heteroaryl, cycloalkyl and cycloalkenyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by halogen, (C1-C4) alkyl, -CF3, -CHF2, or O-(C1-C4)alkyl;

R10 is H, F, (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, heteroaryl, cycloalkyl and cycloalkenyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by halogen, (C1-C4) alkyl, -CF3, -CHF2, or O-(C1-C4) alkyl;

in all its stereoisomeric forms, enantiomeric 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) and

R4 is H.

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

X is O, O-CH2.

4. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 3, wherein

R1 is H, halogen, (C1-C4) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C2) alkylene-H, (C3-C6) cycloalkyl, phenyl, wherein alkyl, alkylene and phenyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F.

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

R2 is H and
R3 is H, F

or

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

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

W is CH2,
Y is a bond,
R5 is H.

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

Z is a bond.

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

U is S and

V is N.

9. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 8, wherein

R7 is F, Cl, (C1-C4) alkyl, (C0-C2) alkylene-O-(C1-C2) alkylene-H, (C0-C4) alkylene-phenyl, wherein alkyl, alkylene and phenyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F, and

R8 is H.

10. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 9, wherein

R9 is (C1-C4) alkyl, (C0-C3) alkylene-(C6-C10) aryl, (C0-C3) alkylene-(C5-C6) heteroaryl, (C0-C3) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl, wherein alkyl and alkylene, are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F and aryl , heteroaryl and cycloalkyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by halogen, (C1-C4) alkyl, -CF3, -CHF2, or O-(C1-C4)alkyl; and

R10 is H.

11. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 10, wherein

W is a bond, (C1-C3) alkylene;

Y is a bond, N(R6) and

R5 is H, (C1-C3) alkyl, wherein alkyl can be mono-, di- or trisubstituted by F;

R6 is H, (C1-C3) alkyl, wherein alkyl can be mono-, di- or trisubstituted by F;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a (C4-C6)-heterocycloalkyl, which can contain additionally 1 to 2 heteroatoms N, O, S and which is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, (C1-C3) alkyl, O-(C1-C3) alkyl;

12. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 11, where one or more substituents have the following meaning:

R1 is H, halogen, OH, O-(C1-C2) alkyl, (C3-C6) cycloalkyl, wherein alkyl is unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F;

R2 is H;

R3 is H, F;

B is C(R4) and
R4 is H;

X is O, O-CH2;

V is N and
U is O, S;

W is a bond, CH2;

Y is a bond, N(R6);

R5 is H, (C1-C3) alkyl, wherein alkyl can be mono-, di- or trisubstituted by F;

R6 is H, (C1-C3) alkyl, wherein alkyl can be mono-, di- or trisubstituted by F;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a (C4-C6)-heterocycloalkyl, which can contain additionally 1 to 2 heteroatoms N, O, S and which is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, (C1-C3) alkyl, O-(C1-C3) alkyl; preferably piperidine which is unsubstituted or mono- or disubstituted by F, CF3, (C1-C3) alkyl, O-(C1-C3) alkyl; most preferably piperidine monosubstituted by CF3;

Z is a bond;

R7 is H, halogen, (C1-C3) alkyl, O-(C1-C3) alkyl, phenyl, wherein alkyl and phenyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F;

R8 is H ;

R9 is (C1-C4) alkyl, (C0-C3) alkylene-phenyl, (C0-C3) alkylene-(C5-C6) heteroaryl, (C0-C3) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl, wherein alkyl, alkylene, phenyl and heteroaryl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F;

R10 is H.

13. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 12, where one or more substituents have the following meaning:

R1 is H, halogen, (C1-C2) alkylene-O-(C1-C2) alkyl, (C3-C6) cycloalkyl, wherein alkylene and alkyl are unsubstituted or mono, di- or trisubstitued by F;

R2 is H;

R3 is H, F;

B is C(R4) and

R4 is H;

X is O, O-CH2;

V is N and

U is O, S;

W is CH2;

Y is a bond;

R5 is H;

Z is a bond;

R7 is H, halogen, (C1-C3) alkyl, O-(C1-C3) alkyl, phenyl, wherein alkyl and phenyl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F;

R8 is H ;

R9 is (C1-C4) alkyl, (C0-C3) alkylene-phenyl, (C0-C3) alkylene-(C5-C6) heteroaryl, (C0-C3) alkylene-(C3-C6) cycloalkyl, wherein alkyl, alkylene, phenyl, cycloalkyl and heteroaryl are unsubstituted or mono-, di- or trisubstituted by F;

R10 is H.

14. Compounds of the formula I as claimed in claims 1 to 13, where one or more substituents have the following meaning:

B is C(R4), N;

R1 is H, F,Cl, Br, OH, O-CH3, O-CHF2, O-CH2-CF3, CF3, CH2-CH3, CH2-O-CH2-CF3, CH2-O-CH3, CH2-O-CH2-CH3; cyclopropyl;

R2 is H;

R3 is H, F;

R4 is H;

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.

X is O, CH2, O-CH2;

V is N,

U is S;

W is CH2;

Y is a bond, N(R6);

R5 is H;

R5 and R6 together with the nitrogen atom to which they are bonded (Y = N(R6)) form a piperidine which is monosubstituted by CF3;

Z is a bond;

R7 is CF3;

R8 is H;

R9 is CH3, CH2CH3, C3H7, C4H9, CF3, CF2-CH2-CH3, phenyl, CH2-phenyl, CH2-CH2-phenyl, CH2-4-F-phenyl, CH2-pyridyl, CF2-cyclopropyl, CF2-4-CHF2-phenyl;

R10 is H.

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

16. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 14 and one or more active substances which have favorable effects on metabolic disturbances or disorders frequently associated therewith.

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

18. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 14 and one or more lipid modulators.

19. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 14 for the treatment and/or prevention of disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders.

20. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 14 for the treatment and/or prevention of disorders in which insulin resistance is involved.

21. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 14 for the treatment and/or prevention of diabetes mellitus including the prevention of the squelae associated therewith.

22. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 14 for the treatment and/or prevention of dyslipidemias and their squelae.

23. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 14 for the treatment and/or prevention of conditions which may be associated with the metabolic syndrome.

24. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 14 for the treatment and/or prevention of demyelinating and other neurodegenerative disorders of the central and peripheral nervous system.

25. The use of compounds as claimed in one or more of claims 1 to 14 in combination with at least one further active compound for the treatment of disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders.

26. The use of compounds as claimed in one or more of claims 1 to 14 in combination with at least one further active compound for the treatment of disorders in which insulin resistance is involved.

27. A process for preparing a pharmaceutical comprising one or more of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 14, 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/EP2006/009304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/12 A61K31/4245

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

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,X	WO 2005/097762 A (AVENTIS PHARMA INC [US]; MCGARRY DANIEL G [US]; CHANDROSS KAREN [US];) 20 October 2005 (2005-10-20) the whole document	1-27
P,X	EP 1 586 573 A1 (AVENTIS PHARMA GMBH [DE] SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMB [DE]) 19 October 2005 (2005-10-19) the whole document	1-27
P,X	& WO 2005/097786 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]; KEIL STEFANIE [DE]; WENDLER WOLFGANG [DE]; G) 20 October 2005 (2005-10-20) cited in the application	1-27
A	US 5 641 796 A (DOMINIANNI SAMUEL J [US] ET AL) 24 June 1997 (1997-06-24) the whole document	1-27

-/--

[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
10 July 2007	16/07/2007

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/EP2006/009304

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 424 330 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO [JP]) 2 June 2004 (2004-06-02) the whole document	1-27
A	US 6 710 063 B1 (CHAO ESTHER YU-HSUAN [US] ET AL) 23 March 2004 (2004-03-23) the whole document	1-27
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	1-27
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	1-27
A	WO 96/13264 A (LILLY CO ELI [US]; DOMINIANNI SAMUEL JAMES [US]; FITCH LORA LOUISE [US]) 9 May 1996 (1996-05-09) cited in the application the whole document	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/009304

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 19-26 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/EP2006/009304

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
		CN 1938305 A	28-03-2007
		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
		CN 1938300 A	28-03-2007
		WO 2005097786 A1	20-10-2005
		KR 20060135857 A	29-12-2006
WO 2005097786 A	20-10-2005	AR 050576 A1	08-11-2006
		AU 2005231916 A1	20-10-2005
		CA 2561627 A1	20-10-2005
		CN 1938300 A	28-03-2007
		EP 1586573 A1	19-10-2005
		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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/009304

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0078313 A	28-12-2000	AU 770870 B2	04-03-2004
		AU 5746800 A	09-01-2001
		CA 2377246 A1	28-12-2000
		EP 1194147 A1	10-04-2002
		JP 2003502370 T	21-01-2003
WO 9613264 A	09-05-1996	AU 3971995 A	23-05-1996
		CA 2203277 A1	09-05-1996
		EP 0789570 A1	20-08-1997
		JP 10508030 T	04-08-1998
		US 5641796 A	24-06-1997

Derivados de fenil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona con grupo fenilo, procedimientos para su preparación y su uso como productos farmacéuticos

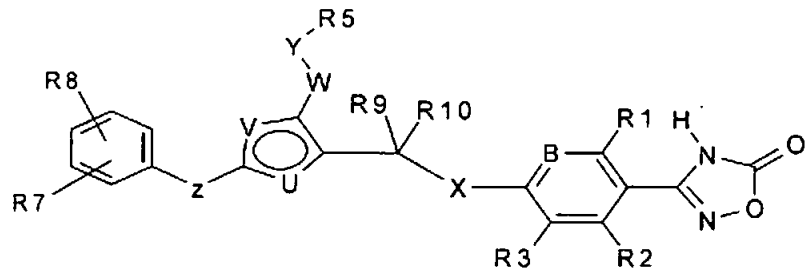
La invención se refiere a derivados de fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ona con grupo fenilo y a sus sales fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales que muestran actividad agonista de PPARdelta.

Los agonistas de PPARdelta se han descrito en la técnica anterior (p. ej., WO 01/00603, WO 02/092590, WO2004/080943, WO2005/054213 y WO2005/097786). Los compuestos que comprenden una característica de oxadiazolona como inhibidores del factor Xa fueron descritos en el documento DE 10112768 A1, y los agentes hipoglucémicos orales en el documento WO 96/13264. A partir del documento WO 97/40017, los compuestos que tienen un grupo fenilo unido a heterociclos se conocen como moduladores de moléculas con unidades de reconocimiento de fosfotirosina. Los derivados de benceno como inhibidores de escualeno sintasa y proteína farnesiltransferasa se describen en el documento WO96/34851.

La invención se basa en el objeto de proveer compuestos que permitan una modulación terapéuticamente utilizable del metabolismo de lípidos y/o carbohidratos y que sean, por lo tanto, adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes de tipo 2 y la aterosclerosis y sus diversas secuelas. Otro propósito de la invención es tratar el trastorno de desmielinización y otros trastornos neurodegenerativos de los sistemas nerviosos 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 y PPARalfa, siendo posible, no obstante, para el grado de activación relativa, variar dependiendo de los compuestos.

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



fórmula I

en la que

R1 es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), SCH3, CN, arilo (C6-C10), en el que alquilo, alquileno y arilo no están sustituidos o están sustituidos 1 a 5 veces con F;

B es C(R4) o N;

R2, R3 son independientemente

es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), SCH3, CN, arilo (C6-C10), en los que alquilo, alquileno y arilo no están sustituidos o están sustituidos 1 a 5 veces con F;

R2 y R3 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo arilo o (C6-C10) o heteroarilo (C5-C10).

R4 es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), SCH3, CN, arilo (C6-C10), en el que alquilo, alquileno y arilo no están sustituidos o están sustituidos 1 a 5 veces con F;

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

Z es un enlace, alquileno (C1-C8), alquenileno (C2-C8), alquilideno (C2-C8) o alquileno (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6);

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

W es un enlace, alquileno (C1-C8), alquenileno (C2-C8), en el que alquileno y alquenileno no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con OH y F;

Y es un enlace, O, S, S(O), S(O)2, N(R6) y

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), en el que 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), alquenilo (C2-C8), alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), en el que alquilo y alquenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F y O-alquilen (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), heterocicloalquenilo (C3-C9) o 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);

R7, R8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H, SCF3, SF5, S(O)2CF3, alquilen (C0-C4)-O-arilo (C6-C12), alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), NO2, en los que alquilo y alquileno no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F y arilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido con halógeno, alquilo (C1-C4) o O-alquilo (C1-C4);

R9 es alquilo (C1-C6), alquenilo (C2-C6), alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14), alquilen (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), alquilen (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C8), alquilen (C0-C6)-cicloalquenilo (C3-C8), en el que alquilo y alquileno no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F y arilo, heteroarilo, cicloalquilo y cicloalquenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con halógeno, alquilo (C1-C4), -CF3, -CHF2 o O-alquilo (C1-C4);

R10 es H, F, alquilo (C1-C6), alquenilo (C2-C6), alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14), alquilen (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), alquilen (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C8), alquilen (C0-C6)-cicloalquenilo (C3-C8), en el que alquilo y alquileno no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F y arilo, heteroarilo, cicloalquilo y cicloalquenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con halógeno, alquilo (C1-C4), -CF3, -CHF2, o O-alquilo (C1-C4);

en todas sus formas estereoisómeras, formas enantiómeras y mezclas en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables y formas tautómeras.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

B es (C(R4) y

R4 es H.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

X es O, O-CH2.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

X es O.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

X es O-CH2.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

R1 es H, halógeno, alquilo (C1-C4), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C2)-H, cicloalquilo (C3-C6), fenilo, en el que alquilo, alquileno y fenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

R2 es H y

R3 es H, F

o

R2 y R3 junto con los átomos C a los que están unidos forman un anillo arilo (C6) o heteroarilo (C5-C6).

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

R2 es H y

R3 es H, F.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

R2 y R3 junto con los átomos C a los que están unidos forman un anillo arilo (C6) o heteroarilo (C5-C6).

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

W es CH2,

Y es un enlace,

R5 es H.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en

la que

Z es un enlace.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

U es O, S y

V es N.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

U es S y

V es N.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

R7 es F, Cl, alquilo (C1-C4), alquilen (C0-C2)-O-alquilen (C1-C2)-H, alquilen (C0-C4)-fenilo, en el que alquilo, alquileno y fenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F, y

R8 es H.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

R7 están en la posición para a Z.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

R8 es H.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

R9 es alquilo (C1-C4), alquilen (C0-C3)-arilo (C6-C10), alquilen (C0-C3)-heteroarilo (C5-C6), alquilen (C0-C3)-cicloalquilo (C3-C6), en el que alquilo y alquileno no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F y arilo, heteroarilo y cicloalquilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con halógeno, alquilo (C1-C4), -CF3, -CHF2 o O-alquilo (C1-C4); y

R10 es H.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

W es un enlace, alquileno (C1-C3);

Y es un enlace, N(R6) y

R5 es H, alquilo (C1-C3), en el que alquilo puede estar mono, di o trisustituido

con F;

R6 es H, alquilo (C1-C3), en el que alquilo puede estar mono, di o trisustituido con F;

R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)), forman un heterocicloalquilo (C4-C6), que puede contener adicionalmente 1 ó 2 heteroátomos N, O, S y que puede no estar sustituido o estar mono o disustituido con F, CF3, alquilo (C1-C3), O-alquilo (C1-C3);

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

R1 es H, halógeno, alquilo (C1-C4), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C2)-H, cicloalquilo (C3-C6), fenilo, en el que alquilo, alquileno y fenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F;

R9 es alquilo (C1-C4), alquilen (C0-C3)-fenilo, alquilen (C0-C3)-heteroarilo (C5-C6), alquilen (C0-C3)-cicloalquilo (C3-C6), en el que alquilo, alquileno, fenilo, heteroarilo y cicloalquilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F; y

R10 es H.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

R1 es H, halógeno, alquilo (C1-C4), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C2)-H, cicloalquilo (C3-C6), fenilo, en el que alquilo, alquileno y fenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F;

W es un enlace, alquileno (C1-C3);

Y es un enlace, N(R6) y

R5 es H, alquilo (C1-C3), en el que alquilo puede estar mono, di o trisustituido con F;

R6 es H, alquilo (C1-C3), en el que alquilo puede estar mono, di o trisustituido con F;

R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)), forman un heterocicloalquilo (C4-C6), que puede contener adicionalmente 1 a 2 heteroátomos N, O, S y que no está sustituido o está mono o disustituido con F, CF3, alquilo (C1-C3), O-alquilo (C1-C3).

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I, en la que

R1 es H, halógeno, alquilo (C1-C4), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C2)-H, cicloalquilo (C3-C6), fenilo, en el que alquilo, alquileno y fenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F;

R9 es alquilo (C1-C4), alquilen (C0-C3)-fenilo, alquilen (C0-C3)-heteroarilo (C5-C6), alquilen (C0-C3)-cicloalquilo (C3-C6), en el que alquilo, alquileno, fenilo, heteroarilo y cicloalquilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F; y

R10 es H.

W es un enlace, alquileno (C1-C3);

Y es un enlace, N(R6) y

R5 es H, alquilo (C1-C3), en el que alquilo puede estar mono, di o trisustituido con F;

R6 es H, alquilo (C1-C3), en el que alquilo puede estar mono, di o trisustituido con F;

R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)), forman un heterocicloalquilo (C4-C6), que puede contener adicionalmente 1 ó 2 heteroátomos N, O, S y que puede no estar sustituido o estar mono o disustituido con F, CF3, alquilo (C1-C3), O-alquilo (C1-C3);

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I en la que uno o más sustituyentes tienen el siguiente significado:

R1 es H, halógeno, OH, O-alquilo (C1-C2), cicloalquilo (C3-C6), en el que alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido con F;

R2 es H;

R3 es H, F;

B es C(R4) y

R4 es H;

X es O, O-CH2;

V es N y

U es O, S;

W es un enlace, CH2;

Y es un enlace, N(R6);

R5 es H, alquilo (C1-C3), en el que alquilo puede estar mono, di o trisustituido con F;

R6 es H, alquilo (C1-C3), en el que alquilo puede estar mono, di o trisustituido con F;

R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)), forman un heterocicloalquilo (C4-C6), que puede contener adicionalmente 1 ó 2 heteroátomos N, O, S y que puede no estar sustituido o estar mono o disustituido con F, CF3, alquilo (C1-C3), O-alquilo (C1-C3); preferiblemente piperidina que no está sustituida o está

mono o disustituida con F, CF3, alquilo (C1-C3), O-alquilo (C1-C3); más preferiblemente piperidina monosustituida con CF3;
Z es un enlace;
R7 es H, halógeno, alquilo (C1-C3), O-alquilo (C1-C3), fenilo, en el que alquilo y fenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F;
R8 es H;
R9 es alquilo (C1-C4), alquilen (C0-C3)-fenilo, alquilen (C0-C3)-heteroarilo (C5-C6), alquilen (C0-C3)-cicloalquilo (C3-C6), en el que alquilo, alquileno, fenilo y heteroarilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F;
R10 es H.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I en la que uno o más sustituyentes tienen el siguiente significado:
R1 es H, halógeno, alquilen (C1-C2)-O-alquilo (C1-C2), cicloalquilo (C3-C6), en el que alquileno y alquilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F;
R2 es H;
R3 es H, F;
B es C(R4) y
R4 es H;
X es O, O-CH2;
V es N y
U es O, S;
W es CH2;
Y es un enlace;
R5 es H;
Z es un enlace;
R7 es H, halógeno, alquilo (C1-C3), O-alquilo (C1-C3), fenilo, en el que alquilo y fenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F;
R8 es H;
R9 es alquilo (C1-C4), alquilen (C0-C3)-fenilo, alquilen (C0-C3)-heteroarilo (C5-C6), alquilen (C0-C3)-cicloalquilo (C3-C6), en el que alquilo, alquileno, fenilo, cicloalquilo y heteroarilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F;
R10 es H.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I en la que uno o más sustituyentes tienen el siguiente significado:

B es C(R4), N;

R1 es H, F, Cl, Br, OH, O-CH3, O-CHF2, O-CH2-CF3, CF3, CH2-CH3, CH2-O CH2-CF3, CH2-O-CH3, CH2-O-CH2-CH3; ciclopropilo;

R2 es H;

R3 es H, F;

R4 es H;

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.

X es O, CH2, O-CH2;

V es N,

U es S;

W es CH2;

Y es un enlace, N(R6);

R5 es H;

R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)), forman una piperidina que está monosustituida con CF3;

Z es un enlace;

R7 es CF3;

R8 es H;

R9 es CH3, CH2CH3, C3H7, C4H9, CF3, CF2-CH2-CH3, fenilo, CH2-fenilo, CH2-CH2-fenilo, CH2-4-F-fenilo, CH2-piridilo, CF2-ciclopropilo, CF2-4-CHF2 fenilo;

R10 es H.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I en la que uno o más sustituyentes tienen el siguiente significado:

R1 es F, OH, OCH3, OCHF2, OCH2CF3;

R2 es H;

R3 es H, F;

B es C(R4) y

R4 es H;

X es O;

V es N y

U es S;

W es un enlace, CH2;

Y es un enlace, N(R6);

R5 es CH3;

R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)), forman una piperidina que no está sustituida o está mono o disustituida con F, CF3, alquilo (C1-C3), O-alquilo (C1-C3), preferiblemente con CF3;

Z es un enlace;

R7 es CF3;

R8 es H;

R9 es CH2-CH3;

R10 es H.

Otra realización según la invención consiste en compuestos de la fórmula I en la que uno o más sustituyentes tienen el siguiente significado:

R1 es H Cl, F, CH3, CH2-CH3, ciclopropilo, CF3, CH2-O-CH3, CH2-O-CH2 CF3, CH2-O-CH2-CH3, 4-F-fenilo;

R2 es H;

R3 es H;

B es C(R4) y

R4 es H;

X es O, O-CH2;

V es N y

U es S;

W es CH2;

Y es un enlace;

R5 es H;

Z es un enlace;

R7 es CF3;

R8 es H;

R9 es CH2-CH3, CH2-fenilo, CH2-4-F-fenilo, CH2-piridilo, CF3, CF2-CH3, CF2-ciclopropilo;

R10 es H.

Los compuestos más preferidos son:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3-(4'-Fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-bifenil-2-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

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

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

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

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

3-(2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-quinolin-5-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-piridin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

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

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

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

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

3-(4-{2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(4-{2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

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

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

3-(2-Fluoro-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

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

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

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

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

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

3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-[5-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

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

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

3-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

Esta invención también abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos

de la invención descritas en esta memoria.

Tal como se usa en la presente memoria, el término alquilo se ha de entender en el sentido más amplio que significa residuos hidrocarbonados saturados que pueden ser lineales, es decir, de cadena recta o ramificada. Si no se define lo contrario, el alquilo tiene 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo (C1-C8)" son residuos alquilo que contienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono que son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo, los n-isómeros de todos estos residuos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, sec-butilo, terc-butilo o terc-pentilo. La expresión "alquilo (C0-C8)" es un residuo hidrocarbonado que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, en los que la expresión "alquilo C0" es un enlace covalente. Todos estos enunciados se aplican también al término alquileno.

Tal como se usa en la presente memoria, el término alquenilo se ha de entender en el sentido más amplio que significa residuos hidrocarbonados, que tiene 1 a 4 dobles enlaces y pueden ser lineales, es decir de cadena recta o ramificada. Si no se define lo contrario, el alquenilo tiene 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de "alquenilo (C2-C8)" son residuos alquenilo que contienen 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono que son, 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. Todos estos enunciados se aplican también al término alquenileno.

Tal como se usa en la presente memoria, el término alquinilo se ha de entender en el sentido más amplio que significa residuos hidrocarbonados, que tiene 1 a 4 triples enlaces y pueden ser lineales, es decir de cadena recta o ramificada. Si no se define lo contrario, el alquinilo tiene 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de "alquinilo (C2-C8)" son residuos alquinilo que contienen 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono que son, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (= propargilo) o 2-butinilo. Todos estos enunciados se aplican también al término alquilideno.

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

Si no se define lo contrario, alquilo, alquileno, alquenilo, alquenileno, alquinilo y alquinileno no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente unos de otros con grupos adecuados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF3, NO2, CN, COOH, CO-O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), CO-O-alquilo (C1-C4), CO-O-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), CO-O-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15),

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

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

Por el término cicloalquilo se entenderá un ciclo hidrocarbonado saturado que contiene entre 3 y 13 átomos de carbono en un anillo mono o bicíclico condensado, puente o espirocíclico. Los ejemplos de residuos alquilo cíclicos cicloalquilo (C3-C13) son residuos cicloalquilo que contienen 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 átomos de carbono de anillo como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo o ciclododecilo. El término cicloalquilo también incluye grupos bicíclicos en los que cualquiera de los anillo cicloalquilo anteriormente mencionados está condensado a un anillo benceno, por ejemplo indano y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Por el término cicloalquenilo se ha de entender un ciclo hidrocarbonado insaturado que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono en un anillo mono o bicíclico, condensado o en puente, en el que uno, dos o tres dobles enlaces no están ubicados dentro de un grupo alquilo cíclico de modo tal que resulte un sistema aromático. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo son ciclopentenilo o ciclohexenilo, que pueden estar unidos vía cualquier átomo de carbono. El término cicloalquenilo también incluye grupos bicíclicos en los que cualquiera de los anillos cicloalquenilo anteriormente mencionados está condensado a un anillo benceno, por ejemplo 1,2-dihidronaftaleno, 1,4-dihidronaftaleno y 1H-indeno.

Si no se define lo contrario, cicloalquilo o cicloalquenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos independientemente unos de otros con grupos adecuados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF3, NO2, CN, COOH, alquilen CO-O-(C0-C4)-arilo (C6-C10), CO-O-alquilo (C1-C4), CO-O-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), CO-O-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C1-C6)-H, CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), CON(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquilo (C3-C6), alquenilo (C2-C6), alquinilo (C2-C6), alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-alquilo (C0-C6), alquilen (C0-C4)-O-alquilo (C0-C4), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-CO-O-alquilen (C0-C4) -arilo (C6-C10), O-CO-O-alquilo (C1-C4), O-CO-O-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), O-CO-O-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), O-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H, O-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)- cicloalquilo (C3-C13), O-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), S-alquilo (C1-C4), S-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), S-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10),

S-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO-alquilo (C1-C4), SO-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO2-alquilo (C1-C4), SO2-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO2-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO2-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO2-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO2-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H, SO2-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO2-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), en los que el anillo arilo o el anillo heterocíclico no está sustituido o está mono o disustituido con F, Cl, Br, OH, CF3, NO2, CN, OCF3, O-alquilo (C1-C6), alquilo (C1-C6), N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H;

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

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

Por el término heterociclo se entiende anillos hidrocarbonados saturados (heterocicloalquilo), parcialmente insaturados (heterocicloalquenilo) o insaturados (heteroarilo) que contienen entre 3 y 15 átomos de carbono en un anillo mono o

bicíclico, condensado, en puente o espiro en donde 1 a 5 átomos de carbono de los 3 a 15 átomos de carbono de anillo se reemplazan con heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre en los que además los heteroátomos pueden ser oxidados, por ejemplo N=O, S=O, SO2. Los ejemplos de heterociclos son acridinilo, azaindol (1H-pirrolopiridinilo), azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benztiazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 3,3-dioxo[1,3,4]oxatiazinilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, 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-oxa-tiepanilo, 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, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 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 no están sustituidos o están 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-

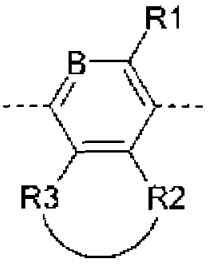
N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C1-C6)-H, CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), CON(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C12), alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquilo (C3-C6), alquenilo (C2-C6), alquinilo (C2-C6), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquileno (C0-C4)-heterociclo (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), en los que 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(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H, N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-alquilo (C0-C4), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-O-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-O-alquilo (C0-C4), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-O-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-O-alquilen (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilo (C0-C4), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquilen (C0-C4)-H)-CO-N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-heterociclo

(C3-C15), en los que el anillo heterocíclico o arilo no está sustituido o está mono o disustituido con F, Cl, Br, I, OH, CF3, NO2, CN, OCF3, O-alquilo (C1-C6), alquilo (C1-C6), N(alquilen (C0-C4)-H)-alquilen (C0-C4)-H,SO2-CH3, COOH, COO-alquilo (C1-C6), SF5, CONH2.

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 por ejemplo puede contener adicionalmente 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 bicíclicos 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.

La expresión "residuo oxo" u "=O" se refiere a residuos tales como carbonilo (-CO-), nitroso (-N=O), sulfinilo (-SO-) o sulfonilo ($-SO_2-$).

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

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

Los diaestereómeros, 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 diaestereoméricas 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, diaestereoisómeros y mezclas de diaestereoisómeros así como en sus formas tautómeras. La presente invención abarca todas esas formas isómeras y tautómeras de los compuestos de fórmula I. Esas formas isómeras se pueden obtener por métodos conocidos aunque no se describan específicamente en algunos casos.

Debido a que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos iniciales o básicos, las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente

aceptables de los compuestos de la invención adecuadas son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y ácido sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, bencensulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metansulfónico, succínico, p-toluensulfónico 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" utilizada en la presente memoria se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de la fórmula I de la invención, por ejemplo un éster, que tras la administración a un mamífero tal como por ejemplo un ser humano, es capaz de formar (directa o indirectamente) un compuesto de la fórmula I o su metabolito activo.

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

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

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

Uso

Esta invención se refiere además al uso de compuestos de fórmula I y sus

composiciones farmacéuticas como ligandos de PPAR. Los ligandos de PPAR de la invención son adecuados como moduladores de la actividad de PPAR.

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

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

De las tres isoformas del PPAR, durante mucho tiempo las funciones fisiológicas del PPAR-delta han sido un enigma. El primer papel farmacológico propuesto para el PPAR-delta, ha sido la regulación de la homeostasis del colesterol.

Se mostró que el ligando de PPAR-delta en cierta medida selectivo L-165041 eleva el colesterol del plasma en un modelo de animal diabético (Berger J. et al., J. Biol. Chem., 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D. et al., FEBS Lett., 2000, 473(3),

333-336). En monos rhesus obesos y resistentes a la insulina, el potente y selectivo ligando de PPAR-delta GW501516 aumenta el colesterol HDL y disminuye los niveles de colesterol LDL, triglicéridos e insulina en el plasma (Oliver, W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2001, 98, 5306-5361). El agonista doble de PPAR-delta/PPAR-alfa YM-16638 disminuye significativamente los lípidos en el plasma en monos rhesus y cynomologus (Goto, S. et al., Br. J. Pharm, 1996, 118, 174-178) y actúa de forma similar en ensayos clínicos de dos semanas en voluntarios sanos (Shimokawa, T. et al, Drug Dev. Res, 1996, 38, 86-92).

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

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

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

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

receptor activado por el proliferador de peroxisoma para el tratamiento de MS y otras enfermedades de desmielinización tal como se describe en la publicación WO2005/097098.

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

La desmielinización central (desmielinización del SNC) se produce en diferentes estados, a menudo de etiología indeterminada, que se han conocido como las enfermedades de desmielinización primarias. De éstas, la esclerosis múltiple (EM) es la más extendida. Otras enfermedades de desmielinización primarias incluyen adrenoleucodistrofia (ALD), adrenomieloneuropatía, mielopatía vacuolar asociada al SIDA, mielopatía asociada a HTLV, atrofia óptica hereditaria de Lebe, 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, puede dar como resultado la desmielinización. También, los trastornos en los que las células gliales formadoras de mielina son dañadas, incluyendo lesiones de la médula espinal, neuropatías y lesión nerviosa.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I adecuados para modular la actividad de los PPAR, especialmente la actividad de los PPAR-delta y

PPAR-alfa. Dependiendo del perfil de modulación, los compuestos de fórmula I son adecuados para el tratamiento, control y profilaxis de las indicaciones descritas en lo sucesivo, y para una serie de aplicaciones farmacéuticas diferentes relacionadas con éstas (véanse, 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 posprandial,
- bajas concentraciones de colesterol HDL
- bajas concentraciones de lipoproteína ApoA
- altas concentraciones de colesterol LDL
- partículas de colesterol LDL de baja densidad
- altas concentraciones de lipoproteína ApoB

4. Diversos trastornos diferentes que se pueden asociar con el sindrome 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 estas), 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 ulcerativa
- 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 estos), carcinomas del tubo digestivo, del hígado, de las vías biliares y del páncreas, tumores endocrinos, carcinomas de los pulmones, de los riñones y de las vías urinarias, del aparato genital, carcinomas prostáticos, etc.
- trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos y linfomas
- angiogénesis

7. Trastornos de desmielinización y otros neurodegenerativos de los sistemas nerviosos central y periférico que incluyen:

- 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 del ovario poliquístico (SOP)
- asma
- artrosis
- lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
- vasculitis

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

Formulaciones

La cantidad de un compuesto de fórmula I necesaria para lograr el efecto biológico deseado, depende de una serie de factores, por ejemplo, del compuesto específico elegido, del empleo pretendido, del modo de administración y del estado clínico del paciente. Generalmente la dosis diaria está en el intervalo de 0,001 mg a 100 mg (típicamente de 0,01 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo, 0,1-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,001 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar adecuadamente en forma de infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las disoluciones adecuadas para infusión para estos propósitos pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis solas pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del principio 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 las enfermedades anteriormente mencionadas, los compuestos de fórmula I se pueden usar como el compuesto propiamente dicho, pero preferiblemente se usan en la 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 principio activo. Del mismo modo, puede haber 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 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 a jugo gástrico. 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 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 principio 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 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

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 disolución 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 principio 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 principio activo en una disolución acuosa que está tamponada, cuando es adecuado, disuelta y/o dispersa en un adhesivo o dispersa en un polímero. Una concentración adecuada de principio activo es de aproximadamente 1 % a 35 %, preferiblemente de aproximadamente 3 % a 15 %. Una posibilidad es que el principio activo sea liberado por electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6): 368 (1986).

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

Combinaciones con otros medicamentos

Los compuestos de la invención pueden ser administrados de forma individual o en combinación con una o varias otras sustancias farmacológicamente activas. En

particular, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con principios activos que tienen una acción farmacológica similar. Por ejemplo, se pueden administrar en combinación con principios activos que tienen efectos favorables en los trastornos metabólicos frecuentemente asociados con ellos. Ejemplos de dichos medicamentos son

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

Pueden combinarse con los compuestos de la invención de la fórmula I en particular para un aumento sinérgico de actividad. La administración de la combinación del principio activo se puede producir por administración separada de los principios activos al paciente, o en forma de productos de combinación, en los que en una preparación farmacéutica hay una pluralidad de principios activos.

Otros principios activos particularmente adecuados para las preparaciones de combinación son:

Todos los antidiabéticos mencionados en la Rote Liste 2006, Capítulo 12; todos los agentes adelgazantes/supresores del apetito mencionados en Rote Liste 2006, Capítulo 1; todos los agentes reductores de lípidos mencionados en la Rote Liste 2006, Capítulo 58. Pueden combinarse con el compuesto de la fórmula I según la invención, en particular para un aumento sinérgico de actividad. La combinación del compuesto activo puede administrarse bien por administración separada de los compuestos activos al paciente o en la forma de preparaciones de combinación en las

que está presente una pluralidad de compuestos activos en una preparación farmacéutica. La mayoría de los compuestos activos mencionados a continuación se describen en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina, como por ejemplo, Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964 o aquellos descritos en la publicación WO2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de acción rápida (véase US 6.221.633), insulinas inhalables, como por ejemplo , Exubera ® o insulinas orales, como por ejemplo IN-105 (Nobex) u Oral-lyn™ (Generex Biotechnology), derivados de GLP-1, como por ejemplo, Exenatida, Liraglutida o aquellos descritos en la publicación WO 98/08871 o WO2005027978 de Novo Nordisk A/S, en la publicación WO 01/04156 de Zealand o en la publicación WO 00/34331 de Beaufour-Ipsen, acetato de pramlintida (Symlin; Amilin Pharmaceuticals) y también principios activos hipoglucémicos oralmente eficaces.

Los compuestos activos preferiblemente incluyen

sulfonilureas,

biguanidinas,

meglitinidas,

oxadiazolidindionas,

tiazolidindionas,

inhibidores de glucosidasa,

inhibidores de glucógeno fosforilasa,

antagonistas de glucagón,

activadores de glucocinasa,

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,

abridores del canal de potasio, como por ejemplo aquellos descritos en las publicaciones internacionales WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S,

inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV),

sensibilizantes de insulina,

inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de gluconeogénesis y/o glucogenólisis,

moduladores de absorción de glucosa, transporte de glucosa y resorción inversa de la glucosa,

inhibidores de 11ß-HSD1,

inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B),

moduladores del cotransportador de sodio/glucosa 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2),

compuestos que alteran el metabolismo de lípidos, como principios activos y principios 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

principios 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 en combinación con un inhibidor de HMGCoA reductasa, 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 en combinación con un inhibidor de resorción de colesterol, tal como por ejemplo ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbil fosfato; Forbes Medi-Tech, WO2005042692), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497) o con compuestos tales como los descritos en la publicación internacional 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 en combinación 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 en combinación con un agonista de PPAR alfa, como por ejemplo GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101 o DRF-10945.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma, tales como, por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar, naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030 o como se describe en los documentos WO00/64888, WO00/64876, WO03/020269, WO2004075891, WO2004076402, WO2004075815, WO2004076447, WO2004076428, WO2004076401, WO2004076426, WO2004076427,

WO2006018118, WO2006018115 y WO2006018116 o en J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR delta, tal como por ejemplo GW-501516 o como se describe en las publicaciones internacionales WO2005097762, WO2005097786, WO2005097763 y WO2006029699.

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

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

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de resorción de ácido biliar (véase, por ejemplo, las publicaciones internacionales US 6.245.744, US 6.221.897 o WO00/61568), como por ejemplo, HMR 1741 o aquellos descritos en las publicaciones internacionales 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 en combinación con un adsorbente de ácido biliar polimérico, como por ejemplo colestiramina o colesevelam.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inductor del receptor de LDL (véase la publicación US 6.342.512), tal como por ejemplo HMR1171, HMR1586 o aquellos descritos en la publicación WO2005097738.

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

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

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un modulador de lipoproteína lipasa, 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, como por ejemplo SB-204990.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de escualeno sintasa, como por ejemplo BMS-188494 o tal como se describe en la publicación internacional WO2005077907.

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonistas del receptor de HM74A, como por ejemplo ácido nicotínico.

E una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de lipasa, como por ejemplo orlistat o cetilistat (ATL-962).

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

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

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

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una tiazolidindiona, como por ejemplo troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos en la publicación internacional

WO 97/41097 de Dr. Reddy's Research Foundation, en particular 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinil-metoxi]-fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un principio activo que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, como por ejemplo 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 anteriormente mencionados, por ejemplo en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

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

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con activadores de glucocinasa tales como por ejemplo RO-4389620, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 o aquellos descritos, por ejemplo, por Prosidion en las publicaciones internacionales WO2004072031, WO2004072066, WO 05103021 o WO 06016178, por Roche en las publicaciones internacionales 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 las publicaciones internacionales EP 1532980, WO 03055482, WO 04002481, WO 05049019, WO 05066145 o WO 05123132, por Merck/Banyu en las publicaciones internacionales WO 03080585, WO03097824, WO 04081001, WO 05063738 o WO 05090332, por Eli Lilly en las publicaciones internacionales WO 04063194, o por Astra Zeneca en las publicaciones internacionales 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 gluconeogénesis, como por ejemplo FR-225654.

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4), 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 en combinación con inhibidores de glutamina: fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), tal como se describe, por ejemplo, en la publicación internacional WO2004101528.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), 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 aquellos descritos en las publicaciones internacionales 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 en combinación con inhibidores de 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa-1 (11ß-HSD1), como por ejemplo BVT-2733 o aquellos descritos, por ejemplo, en las publicaciones internacionales 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 en combinación con inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), tal como se describe, por ejemplo, en las publicaciones internacionales 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 con moduladores del cotransportador de sodio/glucosa 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2), como por ejemplo KGA-2727, T-1095 y SGL-0010 o tal como se describe, por ejemplo, en las publicaciones internacionales WO2004007517, WO200452903, WO200452902, WO2005121161 , WO2005085237, JP2004359630 o como lo describe 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 en combinación con inhibidores de lipasa sensible a hormonas (HSL), tales como aquellos descritos, por ejemplo, en las publicaciones internacionales WO01/17981, WO01/66531, WO2004035550, WO2005073199 o WO03/051842.

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK), como aquellos descritos, por ejemplo, en la publicación internacional WO2004074288.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3 beta (GSK-3 beta), como aquellos descritos, por ejemplo, en las publicaciones internacionales 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 en combinación con un inhibidor de la proteína cinasa C beta (PKC beta), como por ejemplo ruboxistaurina.

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de "I-kappaB cinasa" (inhibidores IKK), como aquellos descritos, por ejemplo, en las publicaciones internacionales WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553 o WO2005097129.

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

En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormona and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);
antagonistas de NPY, tales como por ejemplo hidrocloruro de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}naftalen-1-sulfonamida (CGP 71683A);
péptido YY 3-36 (PYY3-36) o compuestos análogos, como por ejemplo CJC-1682 (PYY3-36 conjugados con albúmina de suero humano via Cys34), CJC-1643 (derivado de PYY3-36 que se conjuga *in vivo* con albúmina de suero) o aquellos descritos en la publicación internacional WO2005080424;
antagonistas del receptor canabinoide 1, tales como por ejemplo rimonabant, SR147778 o aquellos descritos, por ejemplo, en las publicaciones internacionales 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; (WO 01/91752)) o LB53280, LB53279, LB53278 o THIQ,

MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 o aquellos descritos en las publicaciones internacionales 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 aquellos descritos, por ejemplo, en las publicaciones internacionales WO200196302, WO200185693, WO2004085403 o WO2005075458);

agonistas del receptor de histamina H3 (por ejemplo sal de ácido 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona oxálico (WO 00/63208) o aquellos descritos en las publicaciones internacionales WO200064884, WO2005082893);

antagonistas de CRF (por ejemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585));

antagonistas de CRF BP (por ejemplo urocortina);

agonistas de urocortina;

agonistas de β3 (como por ejemplo hidrocloruro de 1-(4-cloro-3-metansulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol (WO 01/83451));

agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos);

antagonistas del receptor de MCH (hormona concentradora de melanina) (como por ejemplo, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 o aquellos compuestos descritos en las publicaciones internacionales 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 del ácido trifluoroacético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (WO 99/15525), SR-146131 (WO 0244150) o SSR-125180);

inhibidores de reabsorción de serotonina (por ejemplo dexfenfluramina);
compuestos mixtos de serotonina y noradrenérgicos (por ejemplo WO 00/71549);
agonistas del receptor de 5-HT, por ejemplo sal del ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina oxálico (WO 01/09111);
agonistas del receptor de 5-HT2C (como por ejemplo APD-356, BVT-933 o aquellos descritos en las publicaciones internacionales WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304 o WO2005082859);
antagonistas del receptor de 5-HT6, como aquellos descritos, por ejemplo, en la publicación internacional WO2005058858;
agonistas del receptor de bombesina (agonistas de BRS-3);
antagonistas del receptor de galanina;
hormona del crecimiento (por ejemplo hormona humana del crecimiento o AOD-9604);
compuestos que liberan la hormona del crecimiento (terc-butil 6-benciloxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato (WO 01/85695));
antagonistas del receptor secretagogo de la hormona del crecimiento (antagonistas de ghrelina) como por ejemplo A-778193 o aquellos descritos en la publicación internacional WO2005030734;
agonistas de TRH (véase, por ejemplo EP 0 462 884);
2 ó 3 moduladores de la proteína de desacoplamiento;
agonistas de leptina (véase, por ejemplo Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. "Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity". Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881);
agonistas de DA (bromocriptina o Doprexina);
inhibidores de lipasa/amilasa (tal como se describe, por ejemplo, en la publicación internacional WO 00/40569);
inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasas (DGATs) tal como se describe, por ejemplo, en la publicación internacional US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492 o WO2005013907;
inhibidores de sintasa de ácido graso (FAS) tales como, por ejemplo, C75 o aquellos descritos en la publicación internacional WO2004005277;
oxintomodulina;
oleoil-estrona

o agonistas del receptor de la hormona tiroidea, como por ejemplo KB-2115 o aquellos descritos en las publicaciones internacionales WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421 o WO2005092316.

En una forma de realización de la invención, el otro principio activo 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 otro principio activo es dexanfetamina o anfetamina.

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

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

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

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I son administrados en combinación con agentes que confieren volumen, preferiblemente agentes que confieren volumen insolubles (véase, por ejemplo, algarroba/Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18 (5), 230-6). Caromax es un producto que contiene carob 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 fórmula I y Caromax®. En relación con esto, Caromax® se puede administrar también en forma de productos alimenticios, 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 en combinación con inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), tal como se describe, por ejemplo, en las publicaciones internacionales WO2003/077949 o WO2005012485.

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

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

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con bupropión, tal como se describe en la publicación internacional WO2006017504.

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de endopeptidasa neutros, tal como se describe, por ejemplo, en las publicaciones internacionales WO200202513, WO2002/06492, WO 2002040008, WO2002040022 o WO2002047670.

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

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

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

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

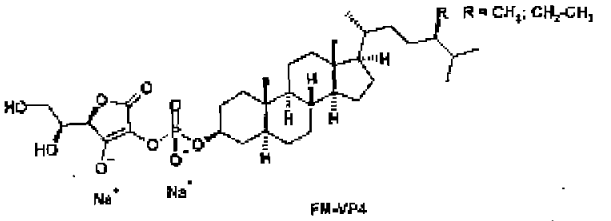
En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con NRI (inhibidores de reabsorción de norepinefrina) tal como se describe, por ejemplo, en la publicación internacional WO2002053140.

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

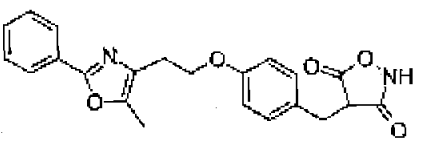
En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con ingredientes activos antitrombóticos, tales como por ejemplo clopidrogel.

Se ha de entender que cada combinación adecuada de los compuestos según la invención con uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y opcionalmente una o más de otras sustancias farmacológicamente activas tiene como fin incluirse en el alcance de la presente invención.

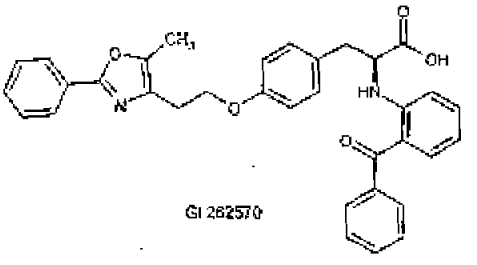
Las fórmulas para algunos de los códigos de desarrollo anteriormente mencionados se exponen a continuación.



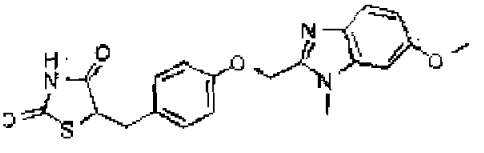
FM-VP4



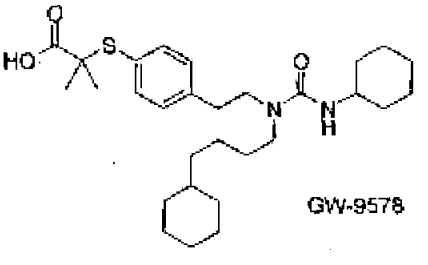
JTT-501



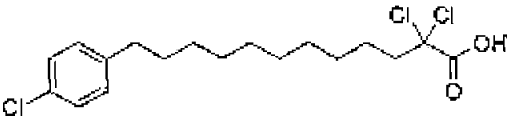
GI 262570



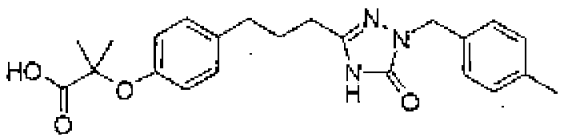
CS-011
Rivoglitazona



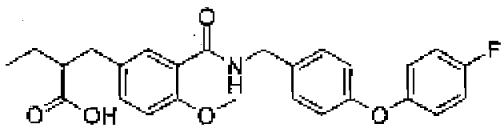
GW-9578



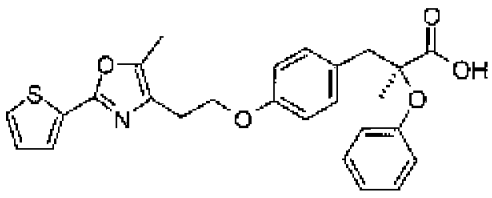
K-111



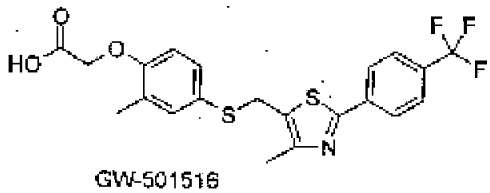
LY-674



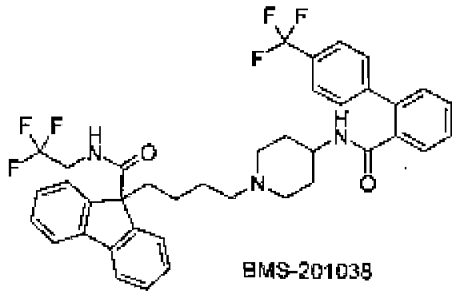
KRP-101



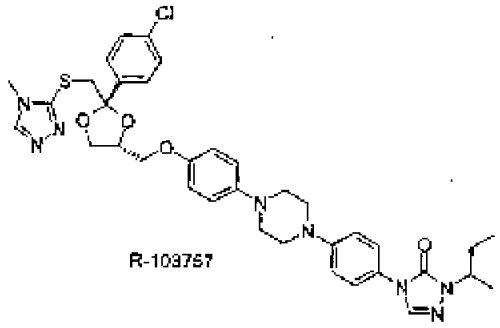
LY-510929



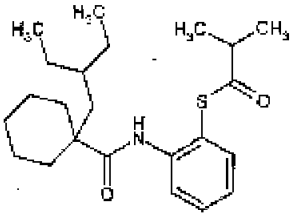
GW-501516



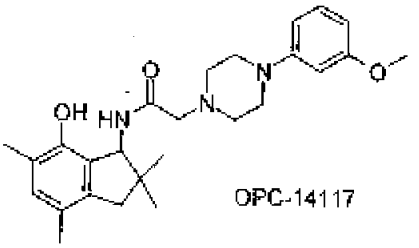
BMS-201038



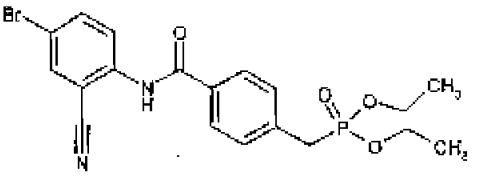
R-103757



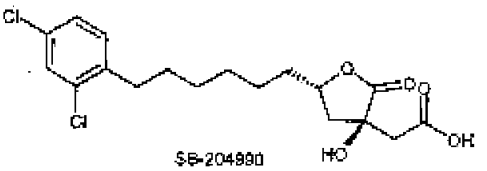
JTT-705



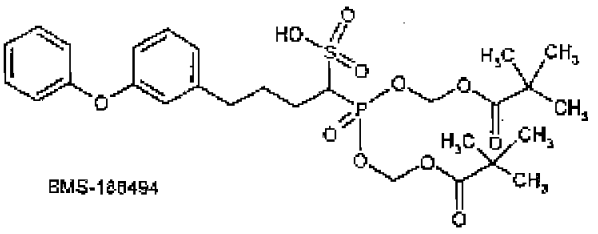
OPC-14117



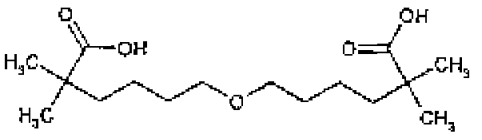
NO-1886



SB-204890

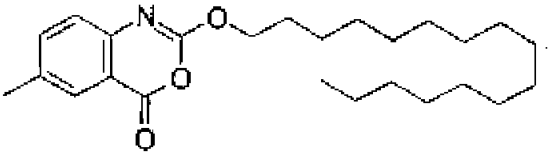


BMS-188494

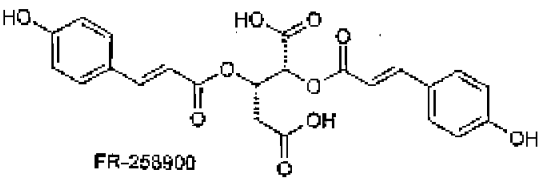


CI-1027

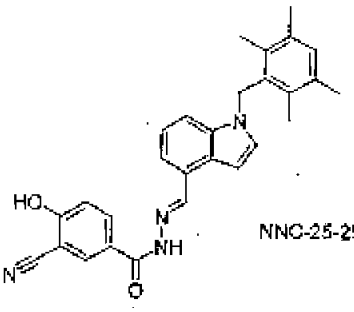
5



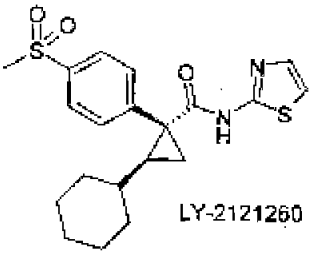
ATL-962



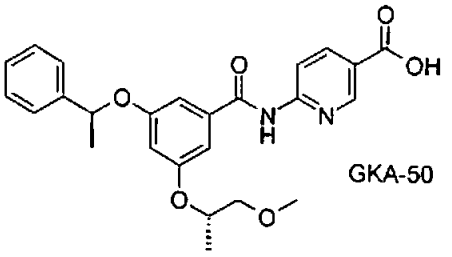
FR-258900



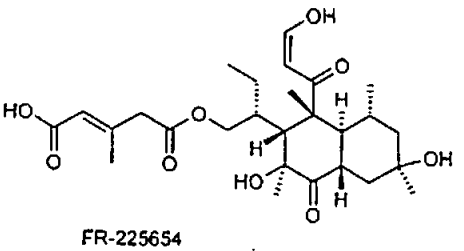
NNC-25-2504



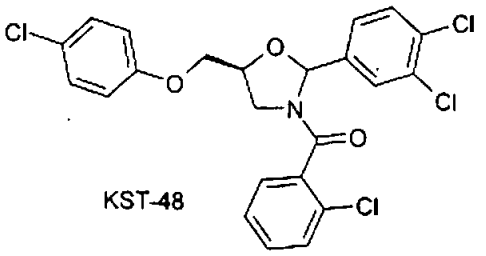
LY-2121260



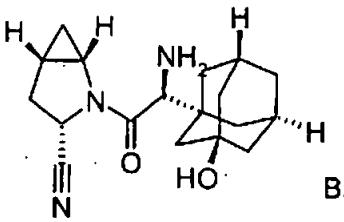
GKA-50



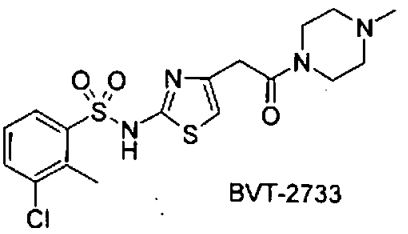
FR-225654



KST-48

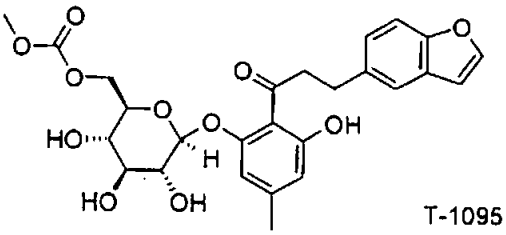


BMS-477118

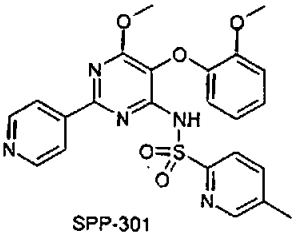


BVT-2733

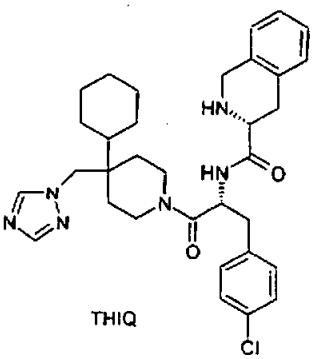
H–Cl



T-1095

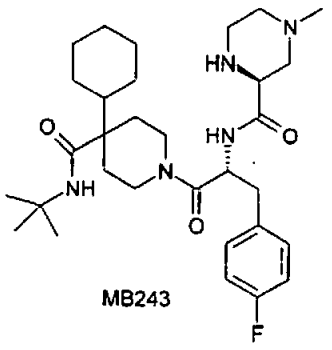


SPP-301

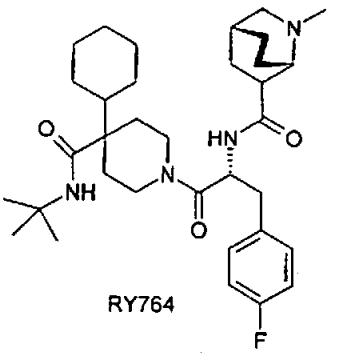


THIQ

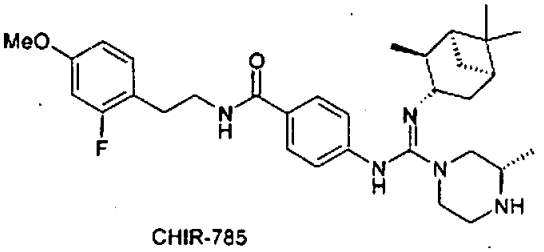
5



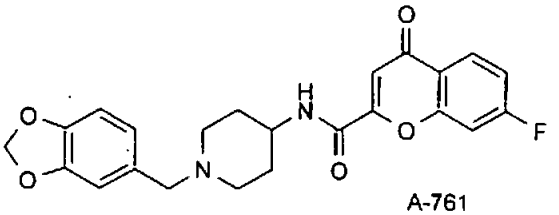
MB243



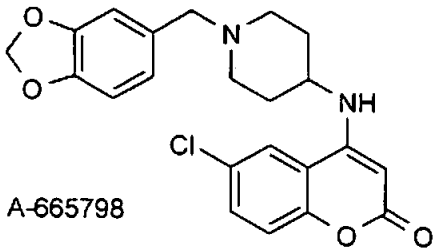
RY764



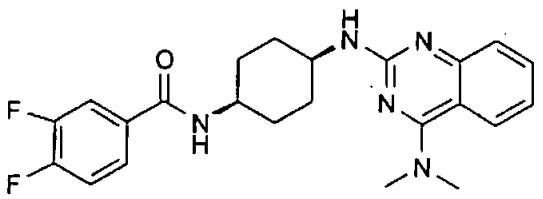
CHIR-785



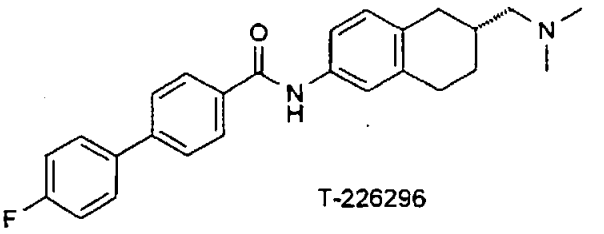
A-761



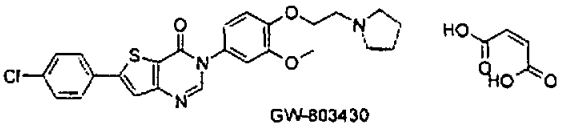
A-665798



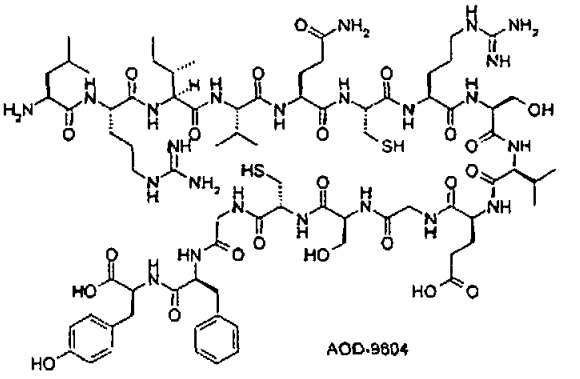
ATC-0175



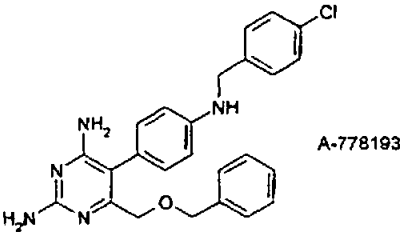
T-226296



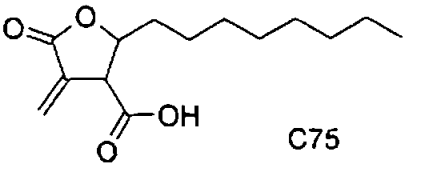
GW-803430



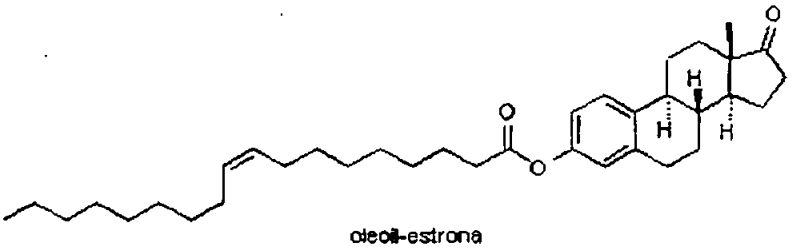
AOD-9604



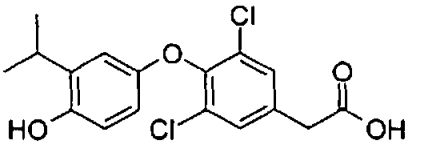
A-778193



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

Construcción de la línea celular de indicador de PPAR-alfa

La línea celular de indicador de PPAR-alfa se preparó en dos etapas. Primero, se construyó el elemento indicador de luciferasa y se transfectó establemente en células HEK. Para este propósito, se clonaron cinco sitios de unión del factor de transcripción de levadura GAL4 (nº de acceso # AF264724) 5' corriente arriba de un promotor mínimo de MMTV de 68 pb de longitud (nº de acceso # V01175). La sección promotora mínima de MMTV contiene una caja CCAAT y un elemento TATA con el fin de permitir una transcripción eficaz por la RNA-polimerasa II. La clonación y secuenciación de la construcción de GAL4-MMTV se produce de forma análoga a la descrita por Sambrook J. *et. al.* (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Después se clonó el gen de Photinus pyralis (nº de acceso # M15077) 3' corriente abajo del elemento GAL4-MMTV. Después de la secuenciación, el elemento indicador de luciferasa que consistía en cinco sitios de unión de GAL4, promotor de MMTV y gen de luciferasa, se volvió a clonar en un plásmido que confiere resistencia a la zeocina con el fin de obtener el plásmido pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo. Este vector se transfectó en células HEK de acuerdo con lo expuesto por Ausubel, F.M. et al. (Current

protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995). Después se utilizó medio que contenía zeocina (0,5 mg/ml) para seleccionar un clon de célula estable adecuado que presentó muy poca expresión basal del gen de luciferasa.

En una segunda etapa, la proteína de fusión de PPAR-alfa (GR-GAL4-PPARalfa-humano-LBD) se introdujo en el clon de célula estable descrito. Para este propósito, inicialmente el ADNc que codifica los 76 aminoácidos N-terminales del receptor de glucocorticoides (nº de acceso # P04150) se unió a la sección de ADNc que codifica los aminoácidos 1-147 del factor de transcripción de levadura GAL4 (nº de acceso # P04386). El ADNc del dominio de unión del ligando del receptor PPAR-alfa humano (aminoácidos S167-Y468; nº de acceso # S74349) se clonó en el extremo 3' de esta construcción GR-GAL4. La construcción de fusión preparada de esta forma (GR-GAL4-PPAR-alfa-humano-LBD) se volvió a clonar en el plásmido pcDNA3 (Invitrogen) con el fin de permitir la expresión constitutiva en él mediante el promotor de citomegalovirus. Este plásmido se linealizó con una endonucleasa de restricción y se transfectó establemente en el clon celular previamente descrito que contenía el elemento indicador de luciferasa. La línea celular del receptor PPAR-alfa acabada que contiene un elemento indicador de luciferasa y expresa constitutivamente la proteína de fusión de PPAR-alfa (GR-GAL4-PPAR-alfa-humano-LBD) se aisló por selección con zeocina (0,5 mg/ml) y G418 (0,5 mg/ml).

Procedimiento de ensayo

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

Día 1

La línea celular de indicador de PPAR-alfa se cultiva hasta 80% de confluencia en DMEM (# 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con las siguientes adiciones: cs-FCS al 10% (suero de ternero fetal; #SH-30068.03, Hyclone), 0,5 mg/ml zeocina (#R250-01, Invitrogen), 0,5 mg/ml G418 (#10136-027, Invitrogen), disolución al 1% penicilina-estreptomicina (#15140-122, Invitrogen) y L-glutamina 2 mM (#25030-024, Invitrogen). El cultivo se realiza en frascos de cultivo celular estándar (# 353612, Becton Dickinson) en un incubador de cultivos celulares a 37°C en presencia de CO_2 al 5%. Las células 80% confluentes se lavan una vez con 15 ml de PBS (#14190-094, Invitrogen), se tratan con 3 ml de disolución de tripsina (#25300-054, Invitrogen) a 37°C durante 2 min, se absorben en 5 ml del DMEM descrito y se cuentan en un contador de células. Después de diluir a 500.000 células/ml, se siembran 35.000 células en cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos con una base

de plástico transparente (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 (#41965-039, Invitrogen) que se mezcla con 5% cs-FCS (#SH-30068.03, Hyclone), L-glutamina 2 mM (#25030-024, Invitrogen) y los antibióticos previamente descritos (zeocina, G418, penicilina y estreptomicina).

Las sustancias de ensayo se ensayan con 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 10 µM a 100 pM. Los compuestos más potentes se ensayan con concentraciones en el intervalo de 1 µM a 10 pM o entre 100 nM y 1 pM.

El medio de la línea de células con el indicador de 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 del 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 49 en este ensayo están en el intervalo de 5 nM a >33 µM. Los compuestos de la

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

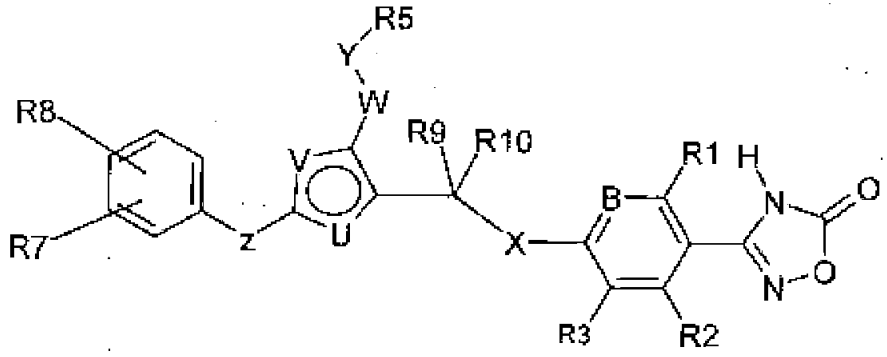
pcDNA3 (Invitrogen) con el fin de permitir la expresión constitutiva mediante el promotor de citomegalovirus. Este plásmido se linealizó con una endonucleasa de restricción y se transfectó establemente en el clon celular previamente descrito que contenía el elemento indicador de luciferasa. La línea 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 0,2 nM a >10 μM para los agonistas de PPAR de los Ejemplos 1 a 49 descritos en esta solicitud. Los compuestos de 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.

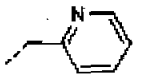


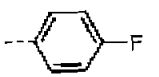
en la que R8 y R10 = H, y Z es un enlace.

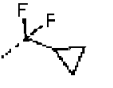
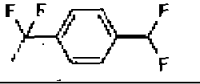
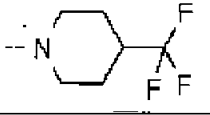
La línea punteada significa el puntó de unión.

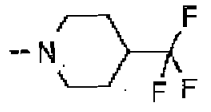
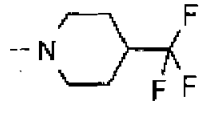
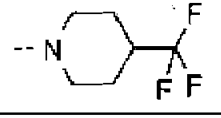
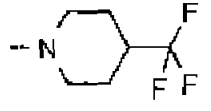
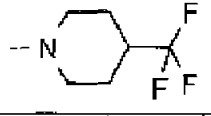
Tabla I

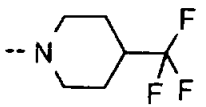
Ejemplo	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
1	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH3
2	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH(CH3)2
3	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH(CH3)2
4	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
5	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH2-Ph

Ejemplo	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
6	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-Ph
7	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-(CH2)2Ph
8	O	-CH2-	enlace	H	-	O	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-(CH2)2Ph
9	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	
10	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	
11	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Br	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
12	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-CH2OCH2CF3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
13	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-CH2OCH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
14	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-CH2OCH2CH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
15	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-CH2CH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
16	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N		H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
17	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	H			p-CF3	CH	-CH2CH3

Ejemplo	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
18	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-CF3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
19	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N		H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
20	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CF3
21	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
22	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	F	H	H	p-CF3	CH	-CF3
23	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CF3
24	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N		H	H	p-CF3	CH	-CF3
25	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	H			p-CF3	CH	-CF3
26	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	H			p-CF3	CH	-CF3
27	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	N	-CF3
28	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	F	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3

Ejemplo	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
29	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	H			p-CF3	CH	-CH2CH3
30	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	H	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
31	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	H	H	H	p-CF3	CH	-CF2CH2CH3
32	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	H	H	H	p-CF3	CH	
33	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	H	H	H	p-CF3	CH	
34	-CH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	F	H	H	p-CF3	CH	-(CH2)3CH3
35	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	F	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
36	O	-CH2-				S	N	F	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
37	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-OCHF2	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
38	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-OCH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
39	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-OH	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3

Ejemplo	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
40	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-OCH3	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3
41	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-OCHF2	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3
42	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
43	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3
44	O	-CH2-				S	N	-OCH2CF3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
45	O	-CH2-				S	N	-OCHF2	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
46	O	-CH2-				S	N	-OCHF2	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3
47	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-OCH2CF3	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3
48	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-OCH2CF3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3

Ejemplo	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
49	O	-CH2-				S	N	-OCH2CF3	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3

La potencia de algunos de los ejemplos descritos en los ensayos de GAL4 se indica en la tabla siguiente:

Ejemplo	PPAR-delta CE50 (μM)	PPAR-alfa CE50 (μM)
4	0,0002	0,012
10	0,006	4,38
16	0,001	0,117
20	0,001	0,307
22	0,017	2,64
25	0,003	0,544
27	0,017	1,21
32	0,127	>33
34	0,001	1,07
35	0,004	0,269
37	0,0005	0,223
(+)-40	0,001	0,677
42	0,008	>33
(+)-45	0,0003	1,23
48	0,001	0,087

5

Procedimientos

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

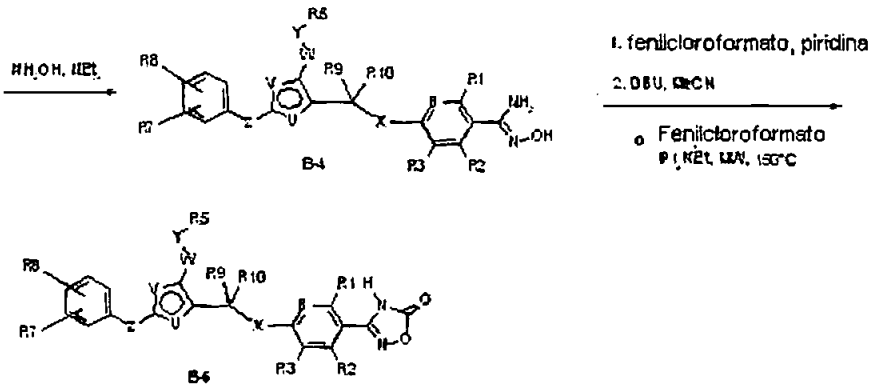
Procedimiento A

Un compuesto de fórmula general A-2 en la que X' es -OH, -SH, - CH2OH o - CH2SH, y R1, R2, R3 y B son tal como se definió anteriormente, bien se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general A-1 en la que R es haluro (I, Br, Cl) o un sulfonato (OSO_2CH_3, $OSO_2C_6H_4CH_3$) y R5, R7, R8, R9, R10, U, V, W, Y y Z son tal como se definió anteriormente en presencia de una base de carbonato de cesio o hidruro de sodio en un disolvente como dimetilformamida, o con un alcohol de fórmula general A-1 en la que R = OH y R5, R7, R8, R9, R10, U, V, W, Y y Z son tal como se definió anteriormente bajo condiciones de reacción Mitsunobu (trifenilfosfina, dietilazodicarboxilato, por ejemplo) en un disolvente apolar como diclorometano para producir un compuesto de fórmula general A-3 en la que X= O, S, $-OCH_2-$ o $-SCH_2-$. El compuesto de fórmula general A-3 se hace reaccionar con hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de una base como trietilamina en un disolvente como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de fórmula general A-4. Esta reacción se puede facilitar calentando la mezcla de reacción bajo irradiación de 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 ciclización 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 – 10** y **35-36** se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento A.

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

Procedimiento B

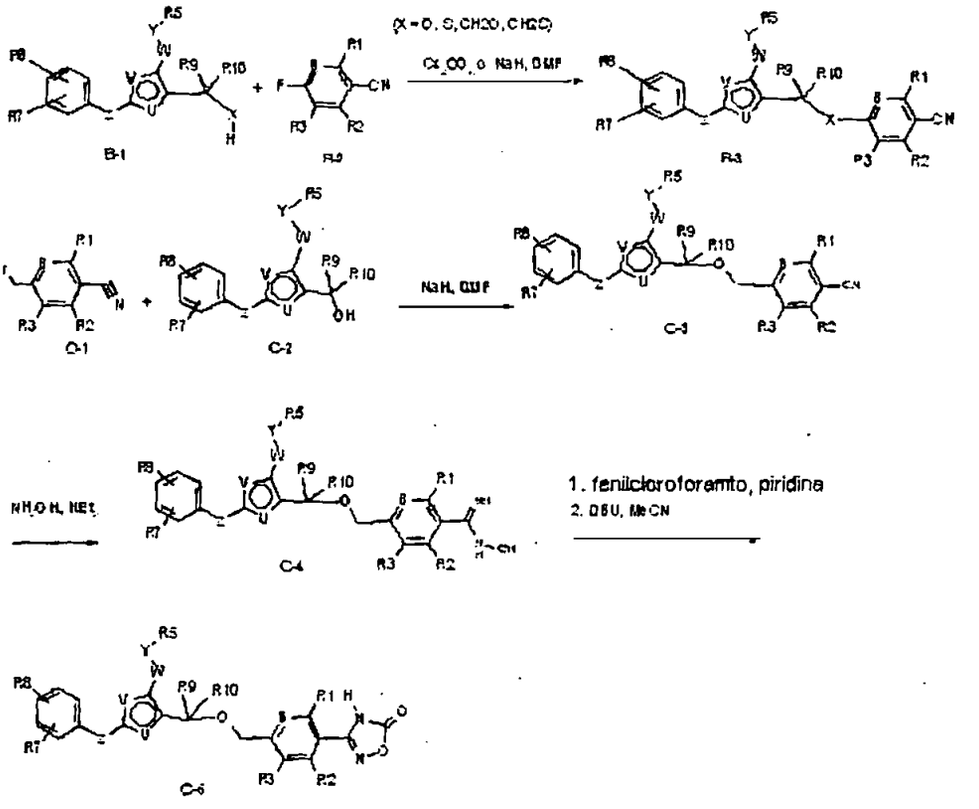


Un compuesto de fórmula general B-1, en la que X es O, S, CH_2O o CH_2S y R5, R7, R8, R9, R10, U, V, W, Y y Z son tal como se definió anteriormente, se hace reaccionar con un fluoro-nitrilo de fórmula general B-2, en la que R1, R2, R3 y B son tal como se definió anteriormente en presencia de una base tal como carbonato de cesio o hidruro de sodio en un disolvente tal como dimetilformamida para producir un compuesto de fórmula general B-3. Tal como se describe en el procedimiento A, el compuesto B-3 se trata con hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de fórmula general B-4. Esta reacción se puede facilitar calentando la mezcla de reacción bajo irradiación de microondas. El compuesto B-4 se convierte al producto de fórmula general B-5 por reacción con fenilcloroformato en presencia de una base como piridina o diisopropiletilamina seguida de calentamiento de la mezcla de reacción bajo irradiación de microondas para permitir la ciclización, o alternativamente por aislamiento del intermedio resultante y tratamiento con una base como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente como acetonitrilo.

Los ejemplos **11 - 21** y **37-46** se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento B.

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

Procedimiento C

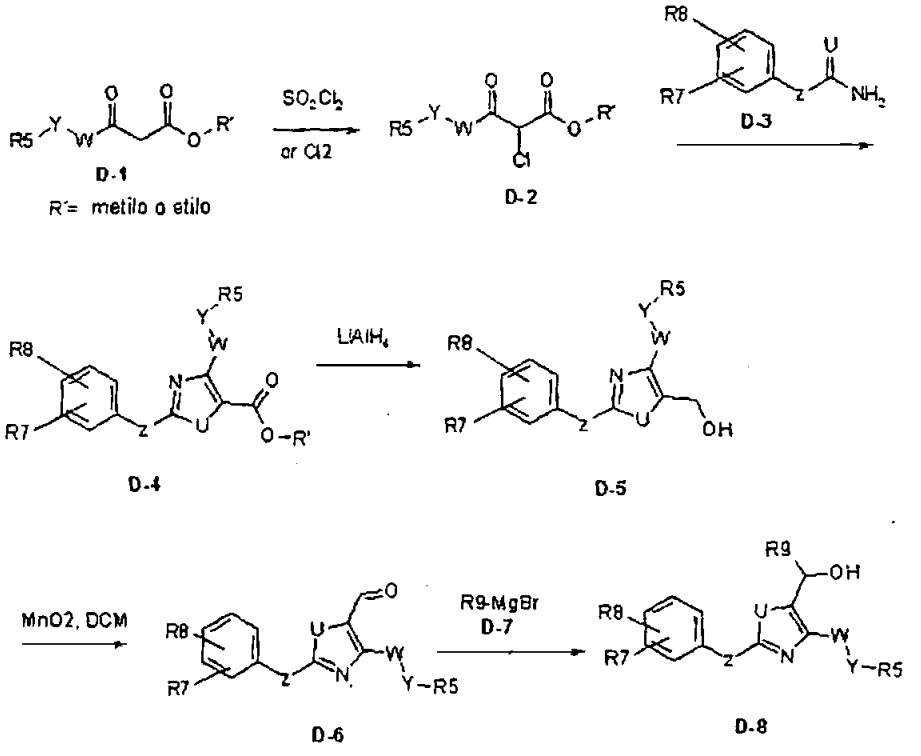


Un compuesto de fórmula general C-2, en la que R5, R7, R8, R9, R10, U, V, W, Y y Z son tal como se definió anteriormente, se hace reaccionar con un bromuro bencílico de fórmula general C-1, en la que B, R1, R2, R3 y R4 son tal como se definió anteriormente en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un disolvente tal como dimetilformamida para producir un compuesto de fórmula general C-3. Tal como se describió en el procedimiento A, el compuesto C-3 se trata con hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de fórmula general C-4. Esta reacción se puede facilitar calentando la mezcla de reacción bajo irradiación de microondas. El compuesto C-4 se convierte al producto de fórmula general C-5 por reacción con fenilcloroformato en presencia de una base como piridina o diisopropiletilamina seguida de calentamiento de la mezcla de reacción bajo irradiación de microondas para permitir la ciclización o alternativamente aislando el intermedio resultante y tratándolo con una base como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente como acetonitrilo.

Los Ejemplos **21-33** se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento C.

Procedimiento D:

Este procedimiento se utiliza para sintetizar las unidades estructurales D-8, que corresponden a la fórmula general A-1 del procedimiento A, fórmula general B-1 del procedimiento B y fórmula general C-2 del procedimiento C, en las que R = OH, R10 = H, V es N y U, W, Y, Z, R5, R7, R8 y R9 son tal como se definió anteriormente.



Un éster metílico o etílico del ácido 3-oxo-carboxílico de fórmula general D-1, en la que R5, Y y W son tal como se definió anteriormente, se hace reaccionar con cloro o cloruro de sulfurilo para producir el cloruro correspondiente de fórmula general D-2. Este compuesto de fórmula general D-2 se hace reaccionar con una benzamida o tiobenzamida de fórmula general D-3, en la que U es S u O y R7, R8 y Z son tal como se definió anteriormente para obtener un éster de tiazol u oxazol de fórmula general D-4. El éster de fórmula general D-4 se reduce con un agente reductor, por ejemplo hidruro de aluminio y litio, al alcohol de fórmula general D-5, en la que R5, R7, R8, U, W, Y y Z son tal como se definió anteriormente.

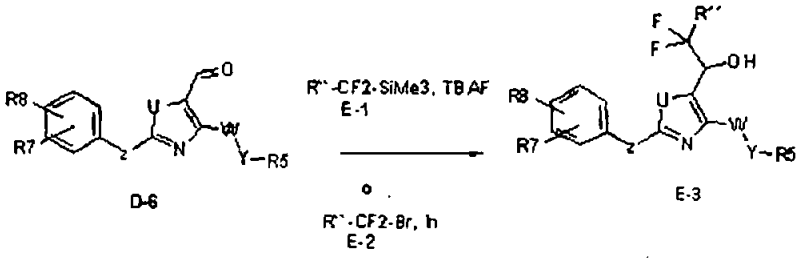
Un compuesto de fórmula general D-5 se trata con un agente oxidante como dióxido de manganeso en un disolvente apolar como diclorometano para obtener un aldehído de fórmula general D-6, en la que W, Y, U, Z, A, R5, R7 y R8 son tal como se definió anteriormente. El aldehído de fórmula general D-6 se hace reaccionar con un reactivo de Grignard de fórmula general D-7, en la que R9 es tal como se definió anteriormente para obtener un alcohol secundario de fórmula general D-8.

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

conocidos.

Procedimiento E:

Este procedimiento se utiliza para sintetizar las unidades estructurales E-3, que corresponden a la fórmula general A-1 del procedimiento A, fórmula general B-1 del procedimiento B y fórmula general C-2 del procedimiento C, en las que R = OH, R9 es –CF2R``, R10 = H, V es N y U, W, Y, Z, R5, R7 y R8 son tal como se definió anteriormente.

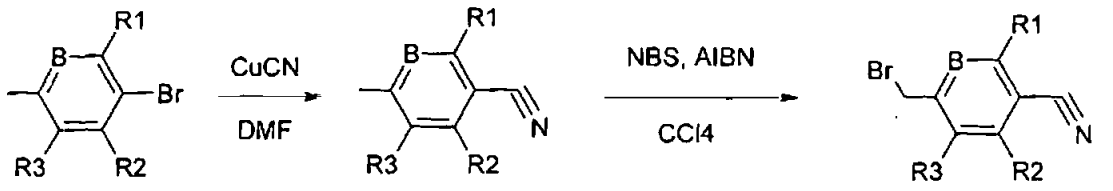


Un compuesto de fórmula general D-6 (derivado del procedimiento D) se trata con un reactivo de difluorotrimetilsililo de fórmula general E-1, en la que R'' es alquilo (C1-C5), alquenilo (C2-C5), alquilen (C0-C5)-arilo (C6-C14), alquilen (C0-C5)-heteroarilo (C5-C15), alquilen (C0-C5)-cicloalquilo (C3-C8), alquilen (C0-C5)-cicloalquenilo (C3-C8), en el que alquilo y alquileno no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F y arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con halógeno, alquilo (C1-C4) , -CF3, -CHF2 o O-alquilo (C1-C4) en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano con cantidades catalíticas de una fuente de ión de fluoruro tal como KF o fluoruro de tetrabutil amonio o alternativamente con un reactivo de bromodifluorometilo de fórmula general E-2 en presencia de indio en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano en un baño ultrasónico para obtener un alcohol secundario de fórmula general E-3.

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

Procedimiento F:

Este procedimiento se utiliza para sintetizar los bloques estructurales F-3, que corresponde a la fórmula general C-1 del procedimiento C.

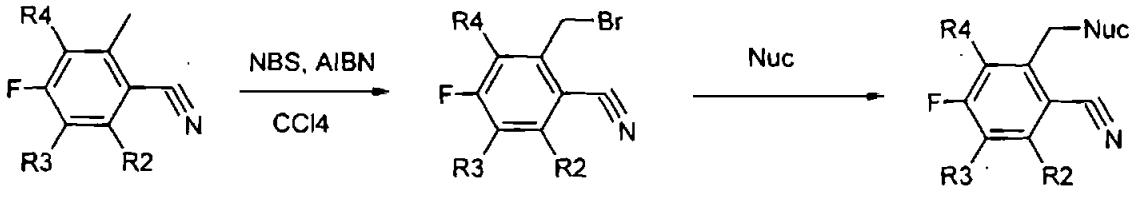


F-1 F-2 F-3

Un 1-bromo-4-metil-benceno de fórmula general F-1, en la que B, R1, R2, R3 y R4 son tal como se definió anteriormente, se hace reaccionar con cianuro de cobre en un disolvente polar como dimetilformamida a temperatura elevada, como por ejemplo 150 – 200°C para obtener el 4-metil-benzonitrilo de fórmula general F-2. El 4-metil-benzonitrilo de fórmula general F-2 se broma por tratamiento con N-bromosuccinimida en tetraclorometano a reflujo en presencia de un iniciador radical como AIBN para obtener el 4-Bromometil-benzonitrilo de fórmula general F-3.

Procedimiento G:

Este procedimiento se utiliza para sintetizar las unidades estructurales G-3, que corresponde a la fórmula general B-2 del procedimiento B, en la que B= C(R4), R1 = -CH2-Nuc, y R2, R3 y R4 son tal como se define.

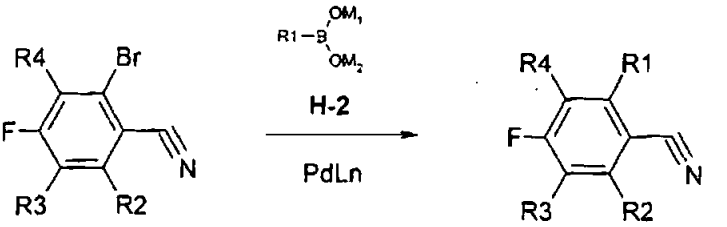


G-1 G-2 G-3

Un 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo de fórmula general G-1 se broma por tratamiento con N-bromosuccinimida en tetraclorometano a reflujo en presencia de un iniciador radical como AIBN para obtener el 2-Bromometil-benzonitrilo de fórmula general G-2. El compuesto de fórmula general G-2 se hace reaccionar con un nucleófilo, por ejemplo una amina primaria o secundaria o una sal de sodio de un tiol o un alcohol, en un disolvente polar tal como dimetilformamida para obtener el compuesto de fórmula general G-3.

Procedimiento H:

Este procedimiento se utiliza para sintetizar las unidades estructurales H-3, que corresponden a la fórmula general B-2 del procedimiento B, en la que B= C(R4), R1, R2, R3 y R4 son tal como se define.

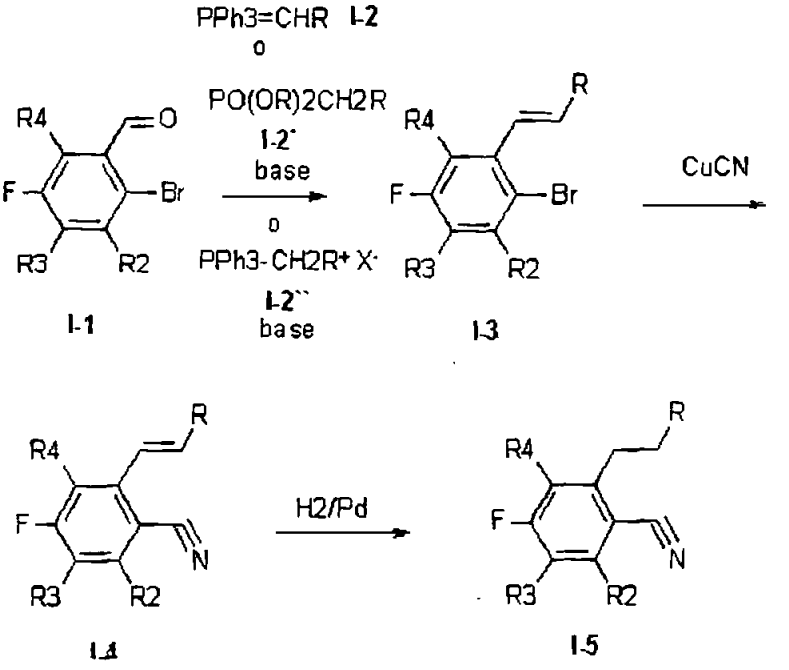


H-1 H-3

Un 4-fluoro-2-bromobenzonitrilo de fórmula general H-1 se convierte a un compuesto de fórmula general H-3, reaccionando con un ácido bórico o un éster bórico de fórmula general H-2, en la que M1 & M2 pueden ser independientemente hidrógeno o alquilo (C1-C8). En el caso de alquilo, M1/M2 pueden formar un sistema de anillo y R1 es tal como se definió anteriormente, usando una cantidad catalítica de un metal de transición, como por ejemplo Paladio y un ligando, como por ejemplo trifenilfosfina en presencia de una base como por ejemplo Cs_2CO_3 en un disolvente como por ejemplo DMF/agua.

Procedimiento I:

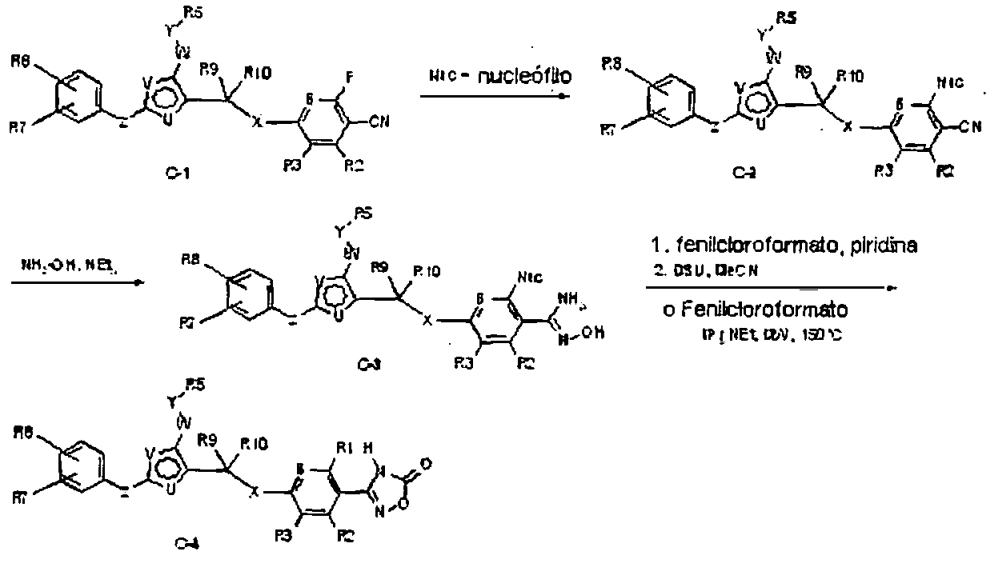
Este procedimiento se utiliza para sintetizar las unidades estructurales I-5, que corresponden a la fórmula general B-2 del procedimiento B, en la que B= C(R4), R1 es –CH2CH2R y R2, R3 y R4 son tal como se define.



Un 2-bromo-5-fluorobenzaldehído de fórmula general I-1, en la que R2, R3 y R4 son tal como se definió anteriormente, se hace reaccionar bajo condiciones de reacción de tipo Wittig bien con un trifenilfosforanilideno de fórmula general I-2, en la que R es alquilo (C1-C7), en la que el alquilo está 1 a 5 veces sustituido con F;

o con un fosfonato de fórmula general I-2`, en la que R es alquilo (C1-C7), en la que alquilo está sustituido 1 a 5 veces con F en presencia de una base como hidruro de sodio o con una sal de fosfonio de fórmula general I-2``, en la que R es alquilo (C1-C7), en la que alquilo está 1 a 5 veces sustituido con F en presencia de una base como n-butil-litio en un disolvente polar como tetrahidrofurano para obtener un compuesto de fórmula general I-3, en la que R2, R3, R4 y R son tal como se definió anteriormente. El bromuro de fórmula general I-3, en la que R2, R3, R4 y R son tal como se definió anteriormente, se hace reaccionar con cianuro de cobre en un disolvente polar como dimetilformamida a temperatura elevada, por ejemplo 150 – 200°C para obtener el 4-fluoro-benzonitrilo de fórmula general I-4, en la que R2, R3, R4 y R son tal como se definió anteriormente. El doble enlace del compuesto de fórmula general I-4 se puede hidrogenar con hidrógeno y un catalizador de paladio en un disolvente polar como metanol para obtener el compuesto de fórmula general I-5, en la que R2, R3, R4 y R son tal como se definió anteriormente.

Procedimiento J

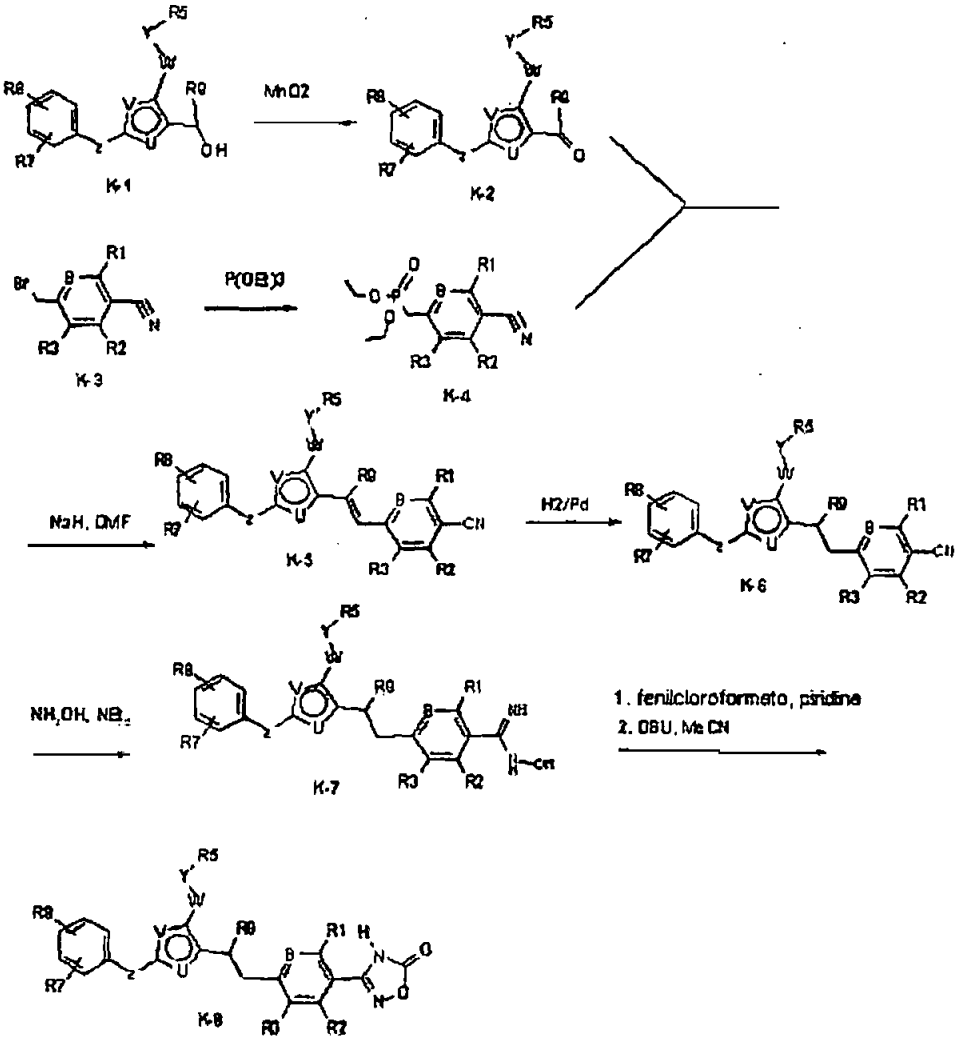


Un compuesto de fórmula general C-1, en la que R1 = F, y B, R2, R3, R5, R7, R8, R9, R10, U, V, W, Y y Z son tal como se definió anteriormente, se hace reaccionar

con un nucleófilo, p. ej., metilato de sodio, para obtener un compuesto de fórmula general C-2. Un compuesto de fórmula general C-2 se hace reaccionar con hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de una base como trietilamina en un disolvente como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de fórmula general C-3. Esta reacción se puede facilitar calentando la mezcla de reacción bajo irradiación de microondas. Un compuesto de fórmula general C-3 se convierte al producto de fórmula general C-4 por reacción con fenilcloroformato en presencia de una base como piridina o diisopropiletilamina seguida de calentamiento de la mezcla de reacción con irradiación de microondas para permitir la ciclización, o alternativamente aislando el intermedio resultante y tratándolo con una base como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente tal como acetonitrilo.

Los Ejemplos **47-49** se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento J.

Procedimiento J

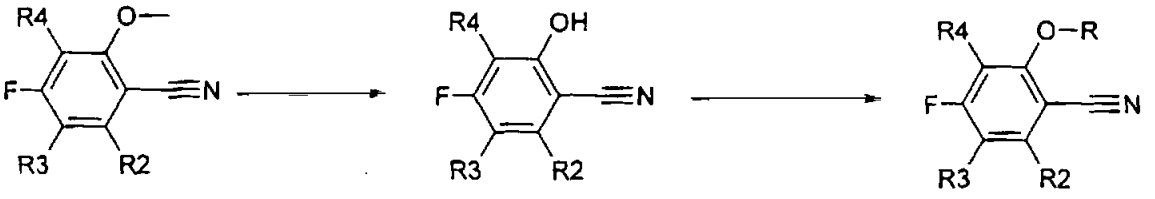


Un compuesto de fórmula general K-1, en la que R5, R7, R8, R9, U, V, W, Y y Z son tal como se definió anteriormente, se trata con un agente oxidante como dióxido de manganeso en un disolvente apolar como diclorometano para obtener una cetona de fórmula general K-2, en la que R5, R7, R8, R9, U, V, W, Y y Z son tal como se definió anteriormente. Un 4-bromometil-benzonitrilo de fórmula general K-3, en la que R1, R2, R3, R4 y B son tal como se definió anteriormente, se hace reaccionar con una fosfito a tal como trietilfosfito a temperatura elevada, como por ejemplo 120 – 180°C para obtener un fosfonato de fórmula general K-4, en la que R1, R2, R3, R4 y B son tal como se definió anteriormente. El fosfonato de fórmula general K-4, en la que R1, R2, R3, R4 y B son tal como se definió anteriormente, y la cetona de fórmula general K-2, en la que R5, R7, R8, R9, U, V, W, Y y Z son tal como se definió anteriormente, se hacen reaccionar bajo condiciones de tipo Wittig en presencia de una base como hidruro de sodio en un disolvente polar como tetrahidrofurano para obtener el compuesto de fórmula general K-5, en la que R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y y Z son tal como se definió anteriormente. El doble enlace del compuesto de fórmula general K-5 se hidrogena con hidrógeno y un catalizador de paladio en un disolvente polar como metanol para obtener el compuesto de fórmula general K-6, en la que R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y y Z son tal como se definió anteriormente. Tal como se describió en el procedimiento A, el compuesto K-6, en el que R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y y Z son tal como se definió anteriormente, se trata con hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de fórmula general K-7, en la que R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y y Z son tal como se definió anteriormente. Esta reacción se puede facilitar calentando la mezcla de reacción bajo irradiación de microondas. El compuesto K-7 se convierte al producto de fórmula general K-8, en la que R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y y Z son tal como se definió anteriormente, por reacción con fenilcloroformato en presencia de una base como piridina o diisopropiletilamina, seguida de calentamiento de la mezcla de reacción bajo irradiación de microondas para permitir la ciclización o alternativamente aislando el intermedio resultante y tratándolo con una base como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente como acetonitrilo.

El Ejemplo **34** se obtuvo de acuerdo con el procedimiento K.

Procedimiento L:

Este procedimiento se usa para sintetizar las unidades estructurales L-3, que corresponden a la fórmula general B-2 del procedimiento 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 no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F, y donde R2, R3 y R4 son como se han definido anteriormente.



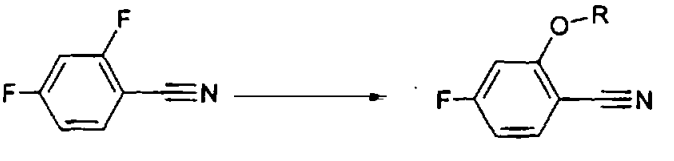
L-1 L-2 L-3

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 CHF2.

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

Procedimiento M:

Este procedimiento se utiliza para sintetizar las unidades estructurales M-2, que corresponden a la fórmula general B-2 del procedimiento B, en la que B = C(R4), R1 = OR, R es alquilo (C1-C4) o alquilen (C0-C2)-cicloalquilo (C3-C6) donde alquilo y alquileno no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F, y donde R2, R3 y R4 son H.



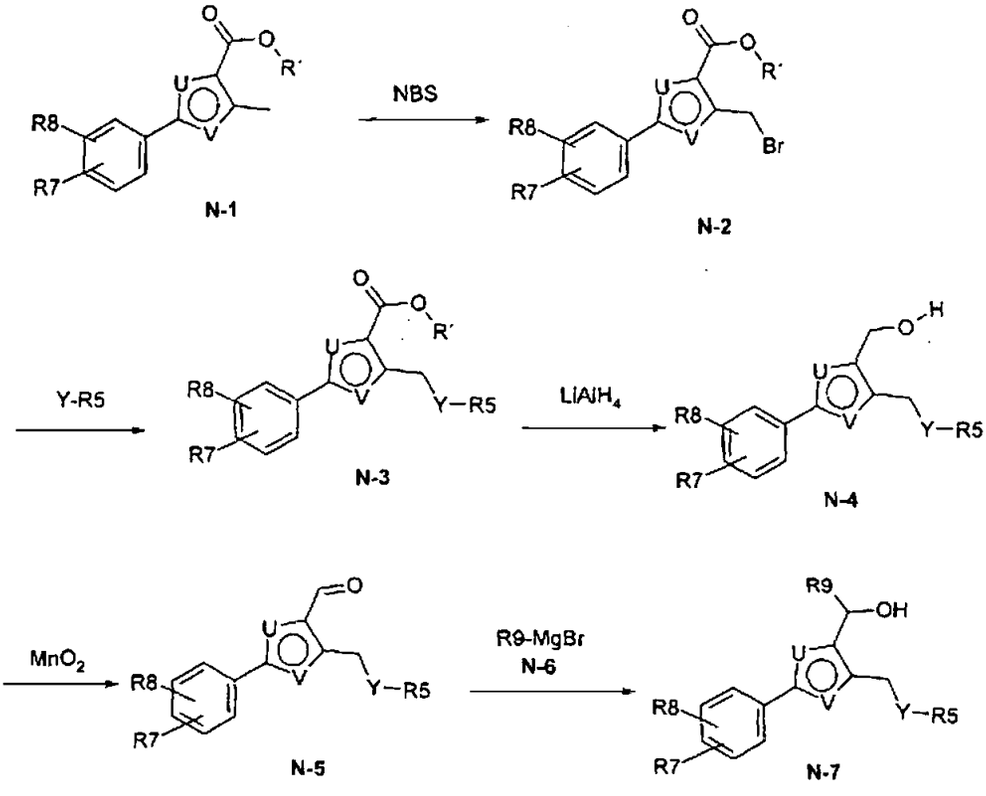
M-1 M-2

Se trata 2,4-difluoro-benzonitrilo de fórmula M-1 con un alcohol ROH en un disolvente tal como tetrahidrofurano en presencia de una base tal como terc-butóxido de potasio a 0-5°C para producir el éter de fórmula general M-2 en la que R es alquilo (C1-C4) o alquilen (C0-C2)-cicloalquilo (C3-C6) en la que alquilo y alquileno no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F.

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

Procedimiento N:

Este procedimiento se utilizó para sintetizar las unidades estructurales N-4 y N-7, que corresponden a la fórmula general A-1 del procedimiento A, en la que R = OH, fórmula general B-1 del procedimiento B, en la que X es O, y fórmula general C-2 del procedimiento C, en la que W es CH2, R10 es H, Z es un enlace y U, V, Y, R5, R7 y R8 son tal como se definió anteriormente, y R9 es H para N-4 o como se definió anteriormente para N-7.



El oxazol o tiazol éster de fórmula general N-1, en la que R' es alquilo inferior, U, V, R7 y R8 son tal como se definió anteriormente, se broma por tratamiento con N-bromosuccinimida en tetraclorometano o diclorometano a reflujo en presencia de un iniciador radical como AIBN o peróxido de benzoílo para producir el producto bromado

de fórmula general N-2. El bromuro de alquilo de fórmula general N-2 se hace reaccionar con un nucleófilo Y-R5, en el que Y es OH o Y es NH(R6) y R5, R6 son tal como se definió anteriormente, en un disolvente polar como acetonitrilo en presencia de una base como carbonato de potasio para obtener un compuesto de fórmula general N-3. El éster de fórmula general N-3 se reduce con un agente reductor, como hidruro de aluminio y litio, al alcohol de fórmula general N-4. Se trata un compuesto de fórmula general N-4 con un agente oxidante tal como dióxido de manganeso en un disolvente apolar como diclorometano para obtener un aldehído de fórmula general N-5, en la que Y, U, V, R5, R7 y R8 son tal como se definió anteriormente. El aldehído de fórmula general N-5 se hace reaccionar con un reactivo de Grignard de fórmula general N-6, en la que R9 es tal como se definió anteriormente para obtener un alcohol secundario de fórmula general N-7.

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	benzoilo
CI	Ionización química (MS)
Cy	ciclohexilo
DBU	1;8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DEAD	dietilazodicarboxilato
DCI	Ionización química directa (EM)
DCM	diclorometano
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EE	acetato de etilo
eq	equivalentes
EI	Ionización por impacto de electrones (MS)

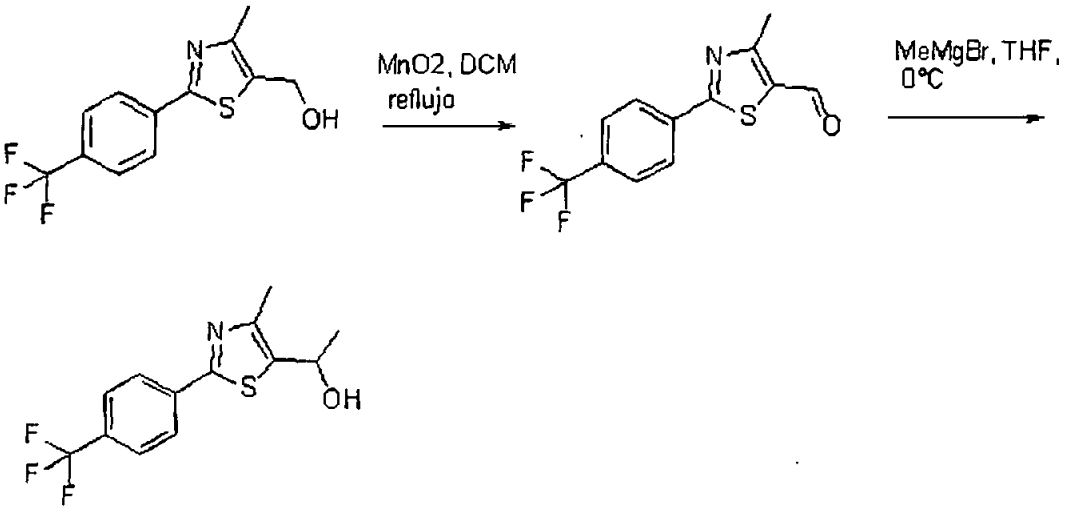
ESI	Ionización por electropulverización (MS)
FG	Grupo funcional
F-TEDA	1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato)
Hal	halógeno
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
LC-MS	cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas
GS	Grupo lábil
Me	metilo
MCPBA	Ácido meta-cloroperbenzoico
MS	espectrometría de masas
MsCl	Cloruro de metansulfonilo
MW	microondas
NBS	N-bromosuccinimida
RMN	Resonancia magnética nuclear
p	para
Pd/C	paladio sobre carbono
PG	Grupo Protector
iPr	isopropilo
nPr	n-propilo
pTsOH	ácido p-toluensulfónico
Rf	factor de retención (TLC)
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
terc	terciario
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	trimetilsililo

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

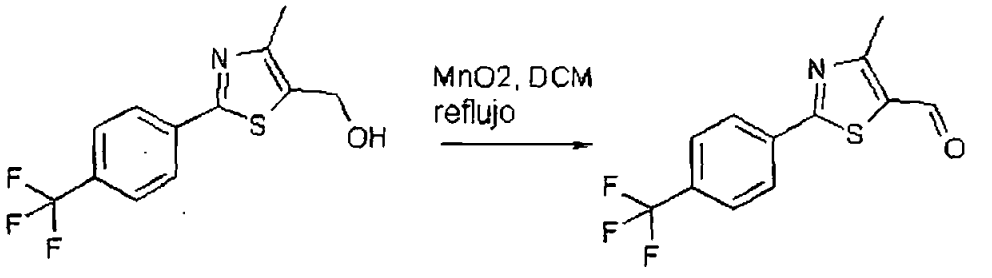
A continuación se describen los procedimientos experimentales para preparar los ejemplos antes mencionados.

Síntesis de las unidades estructurales de acuerdo con el procedimiento D:

1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol



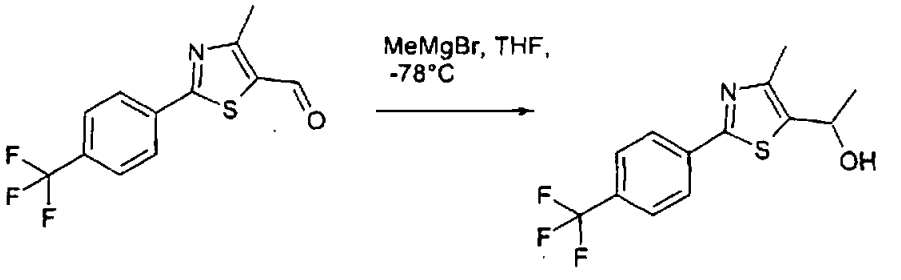
4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído



Se disolvieron 18,5 g de [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol[1] en 200 ml de diclorometano. Se añadieron 65,3 g de óxido de manganeso (IV) (activado con carbón) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante cuatro horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de un lecho de celita. El filtrado se evaporó *in vacuo* para obtener 17,1 g de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído como un sólido amarillo pálido.

C12H8F3NOS (271,26), MS(ESI): 272,1 ($M+H^+$).

1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol

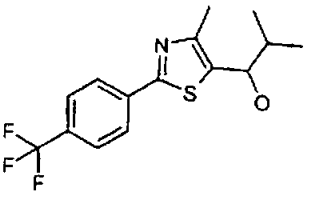


[1] EP1586573

Se disolvieron 2,5 g de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído en 100 ml de tetrahidrofurano. A 0°C, se añadieron gota a gota 3,38 ml de una disolución uno molar de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Luego la mezcla de reacción se vertió en 100 ml disolución saturada de NH4Cl enfriada con hielo y se extrajo cinco veces con porciones de 80 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de salmuera, luego se secaron sobre MgSO4. El disolvente se evaporó para obtener 2,7 g de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol bruto como un sólido amarillo pálido que se usó sin purificación adicional.

C13H12F3NOS (287,36), MS(ESI): 288,1 ($M+H^+$).

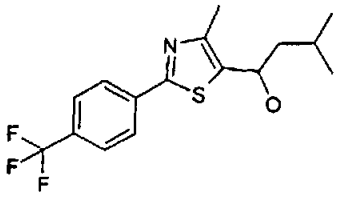
2-Metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



De acuerdo con el método descrito para 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo 2-Metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol a partir de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y bromuro de isopropilmagnesio.

C15H16F3NOS (315,36), EM (ESI): 316,1 (M+H+).

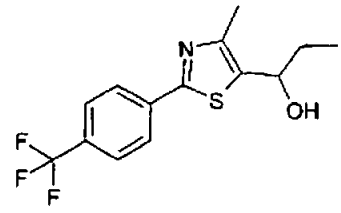
3-Metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol



De acuerdo con el método descrito para 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo 3-Metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol a partir de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y bromuro de isobutilmagnesio.

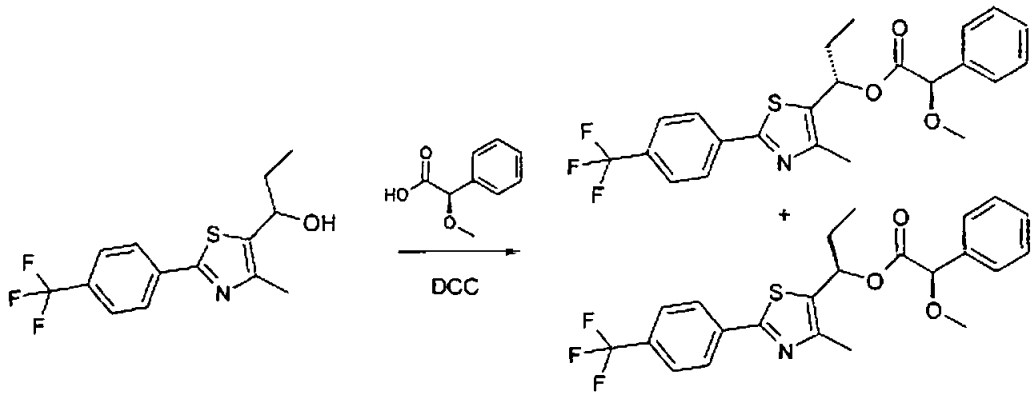
C16H18F3NOS (329,39), EM (ESI): 330,0 (M+H+).

1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



De acuerdo con el método descrito para 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol a partir de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y bromuro de etilmagnesio.

C14H14F3NOS (301,33), MS(ESI): 302,0 (M+H+).



A una disolución de 10,48 g de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol racémico en 210 mL de tetrahidrofurano se le añadieron 5,9 g de ácido (R)-(-)-α-metoxifenil acético, 40 mL de una disolución molar de N,N-diciclohexilcarbodiimida en diclorometano y algunos mg de N,N-dimetilaminopiridina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y los diaestereómeros se separaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 90/ acetato de etilo 10) para producir:

4,09g de éster (S)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propílico del ácido (+)-(R)-metoxi-fenil-acético (fracción menos polar) de acuerdo con el análisis ^{1}H RMN[2]

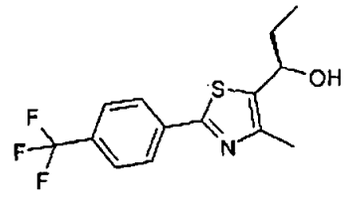
C23H22F3NO3S (449,50), MS(ESI): 450,1 ($M+H^+$),

y 5,42g de éster (R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propílico del ácido (-)-(R)-metoxi-fenil-acético (fracción más polar) de acuerdo con el análisis ^{1}H RMN[2]

C23H22F3NO3S (449,50), MS(ESI): 450,1 ($M+H^+$).

(+)-(R)-1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol

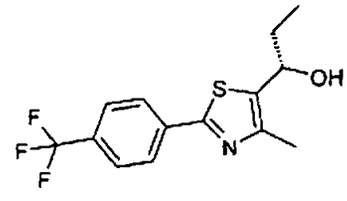
[2] Trost, B.M.; Belletire, J.L.; Godleski, S.; McDougal, P.G.; Balkovec, J.M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370



A una disolución de 3,74 g de éster (R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propílico del ácido (-)-(R)-metoxi-fenil-acético en 19 mL de tetrahidrofurano y 19 mL de etanol, a 0°C, se le añadieron gota a gota 24,5 mL de una disolución molar de hidróxido de sodio en 20,4 mL de agua. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, luego se añadieron 24,5 mL de una disolución 5N de ácido clorhídrico en 20,4 mL de agua. Después de eliminar los disolventes orgánicos al vacío, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se filtró a través de una silicona tratada con papel de filtro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano 90/acetato de etilo 10) para proveer 2,09 g de (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol.

C14H14F3NOS (301,33), MS(EI): 301 (M^+).

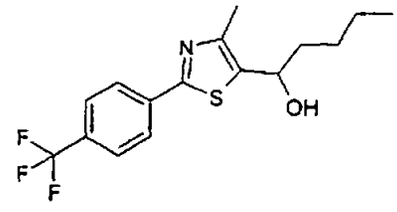
(-)-(S)-1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



De acuerdo con el método descrito para (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol, se obtuvo (-)-(S)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol por saponificación de éster (S)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propílico del ácido (+)-(R)-metoxi-fenil-acético.

C14H14F3NOS (301,33), MS(ESI): 302,2 ($M+H^+$).

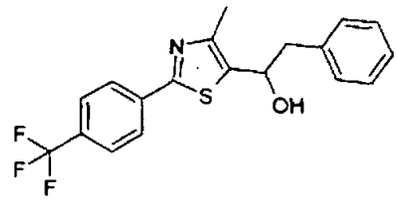
1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ol



De acuerdo con el método descrito para 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ol a partir de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y bromuro de Butilmagnesio.

C16H18F3NOS (329,39), EM (ESI): 330,1 (M+H+), Rf (n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,46.

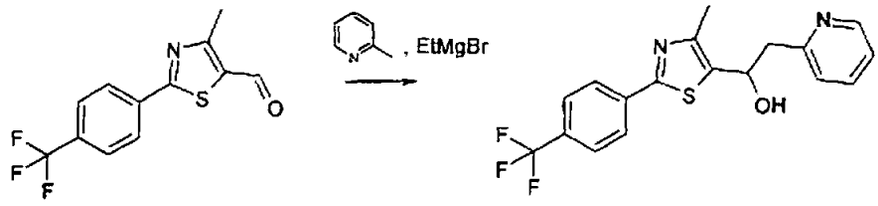
1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etanol



De acuerdo con el método descrito para 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etanol a partir de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y bromuro de bencilmagnesio.

C19H16F3NOS (363,40), MS (ESI): 364,0 (M+H+).

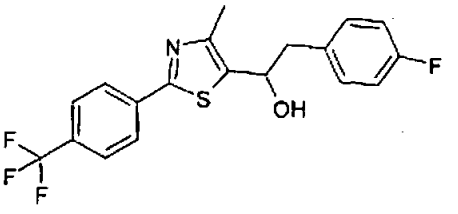
1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etanol



Se añadió 1,47 ml de una disolución 3M de bromuro de etilmagnesio a una disolución de 0,44 ml de 2-picolina en 40 ml de éter dibutílico. La mezcla de reacción se agitó a 140°C durante cuarenta minutos. Después, se burbujeó una atmósfera de argón a través de la mezcla de reacción durante diez minutos. La mezcla se enfrió hasta 70°C. Se añadió 1,0 g de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído, disuelto en 50 ml de tetrahidrofurano, y se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos. La mezcla de reacción se vertió en 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 *in vacuo* para obtener 1,49 g de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etanol bruto como un aceite. Este material se usó sin purificar.

C18H15F3N2OS (364,39), MS(ESI): 365,1 (M+H+), Rf (n-heptano: acetato de etilo = 1,1) = 0,08.

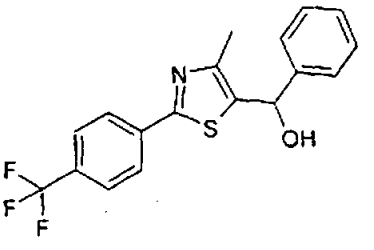
2-(4-Fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol



De acuerdo con el método descrito para 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo 2-(4-Fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol a partir de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y bromuro de 4-fluorbencilmagnesio.

C13H13F3N2OS (302,32), MS (ESI): 303,1 (M+H+).

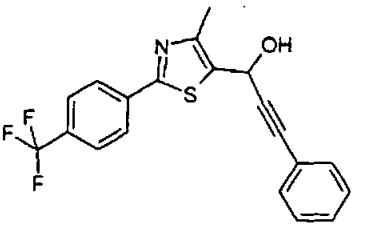
[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-metanol



De acuerdo con el método descrito para 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo [4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-metanol a partir de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y cloruro de fenilmagnesio.

C19H15F4NOS (381,40), MS(ESI): 382,0 (M+H+).

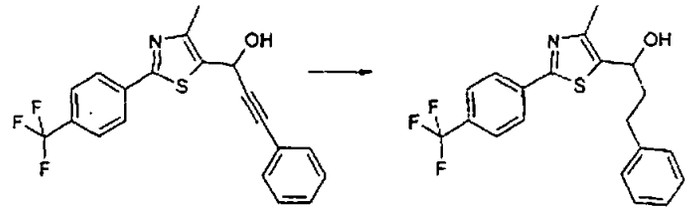
1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol



De acuerdo con el método descrito para 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol a partir de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y bromuro de feniletinilmagnesio.

C20H14F3NOS (373,40), MS(ESI): 374,0 (M+H+).

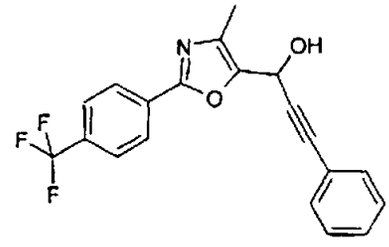
1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol



Se obtuvo 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol por hidrogenación de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol en metanol con paladio sobre carbono (10%) en una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche.

C20H18F3NOS (377,43), MS(ESI): 376,1 (M+H+).

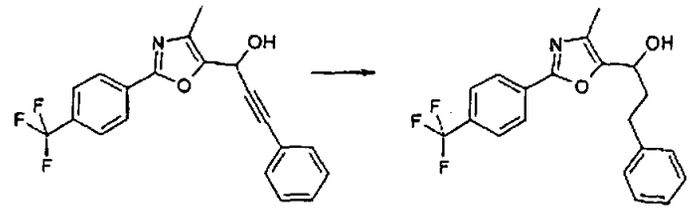
1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol



De acuerdo con el método descrito para 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol a partir de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazole-5-carbaldehído (obtenido a partir de [4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-metanol3 y dióxido de manganeso (IV) de acuerdo con la sintesis descrita para 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído) y bromuro de feniletinilmagnesio.

C20H14F3NO2 (357,34), MS(ESI): 358,1 (M+H+).

1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol



Se obtuvo 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol por hidrogenación de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol en metanol con paladio sobre carbono (10%) en una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche.

C20H18F3NO2 (361,37), MS(ESI): 362,0 (M+H+).

---

[3]Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003), 13(9), 1517-1521,

Síntesis de las unidades estructurales según el procedimiento E:

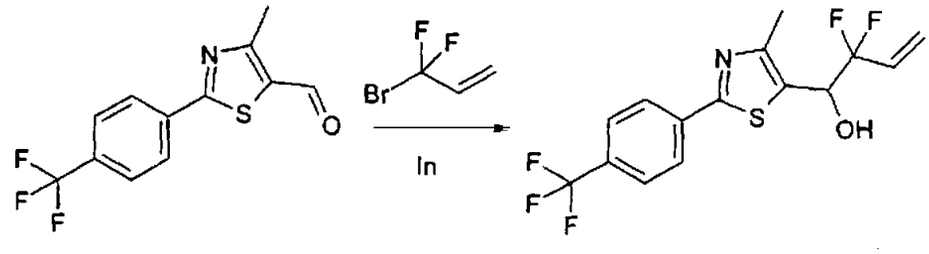
2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol



A una disolución enfriada de 1,0 g de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y 0,55 ml (trifluormetil)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 *in vacuo* para obtener 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol como un sólido.

C13H9F6NOS (341,28), MS(ESI): 342,0 (M+H+), Rf (n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,54.

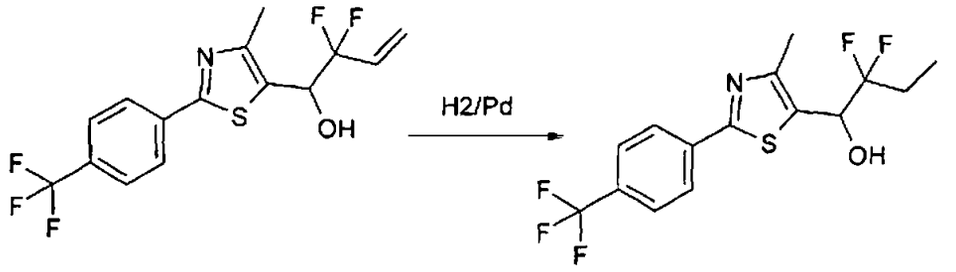
2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-but-3-en-1-ol



A una disolución de 1,0 g de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y 868 mg de 3-bromo-3,3-difluorpropeno en 10 ml de dimetilformamida se le añadieron 425 mg de indio y la suspensión resultante se agitó en un baño ultrasónico durante dos horas. Después, se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico 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 740 mg de 2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-but-3-en-1-ol como un liofilizado incoloro.

C15H12F5NOS (349,32), MS(ESI): 350,1 (M+H+), Rf (n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,52.

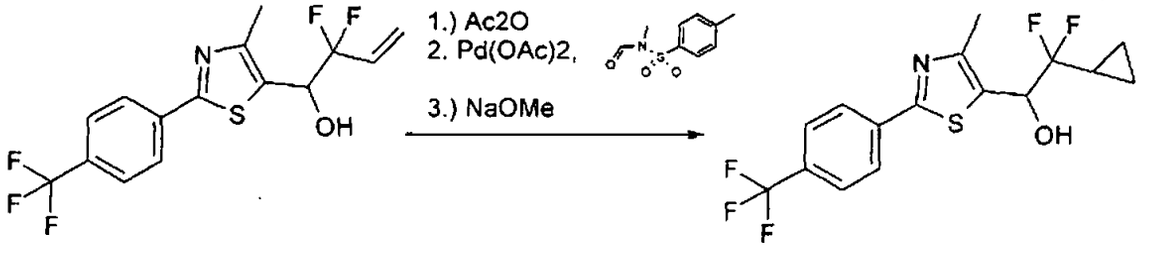
2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol



Se disolvieron 740 mg de 2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-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 filtró y el filtrado se evaporó *in vacuo* para obtener 720 mg de 2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol como un sólido blanco.

C15H14F5NOS (351,34), MS(ESI): 352,1 (M+H+).

2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol

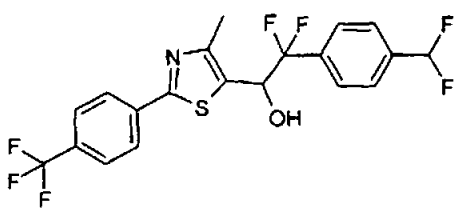


A una disolución enfriada con hielo de 365 mg de 2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-but-3-en-1-ol en 10 ml de piridina se le añadieron 5 ml de anhídrido de ácido acético. Se quitó el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió hielo y la mezcla de reacción se diluyó por adición de 100 ml de diclorometano. La capa orgánica se separó y se lavó con 50 ml de agua, HCl 1M, disolución saturada de NaHCO3 y salmuera. Luego la capa orgánica se secó sobre MgSO4 y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en 30 ml de éter dietílico (matraz 1). Se añadieron 246 mg de acetato de paladio (II) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. En un segundo matraz se suspendieron 4,0 g de N-metil-N-nitroso-p-toluensulfonamida en 30 ml de etanol. Se burbujeó una corriente de argón permanentemente a través del matraz 2 y luego a través del matraz 1. Se añadió gota a gota NaOH 2N al matraz 2 hasta que la disolución de N-metil-N-nitroso-p-toluensulfonamida, luego se detuvo la corriente de argón. La mezcla de reacción (matraz 1) se agitó a 0°C durante una hora más. Luego

se añadieron 10 ml de ácido acético y la mezcla de reacción se diluyó por adición de 80 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO4. El disolvente se separó a vacio. El residuo resultante se disolvió en 20 ml de metanol, se añadió 1 ml de disolución de metilato de sodio (30%) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se neutralizó luego por adición de ácido acético, el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 120 mg de 2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol como liofilizado.

C16H14F5NOS (363,35), MS(ESI): 364,1 (M+H+).

2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol

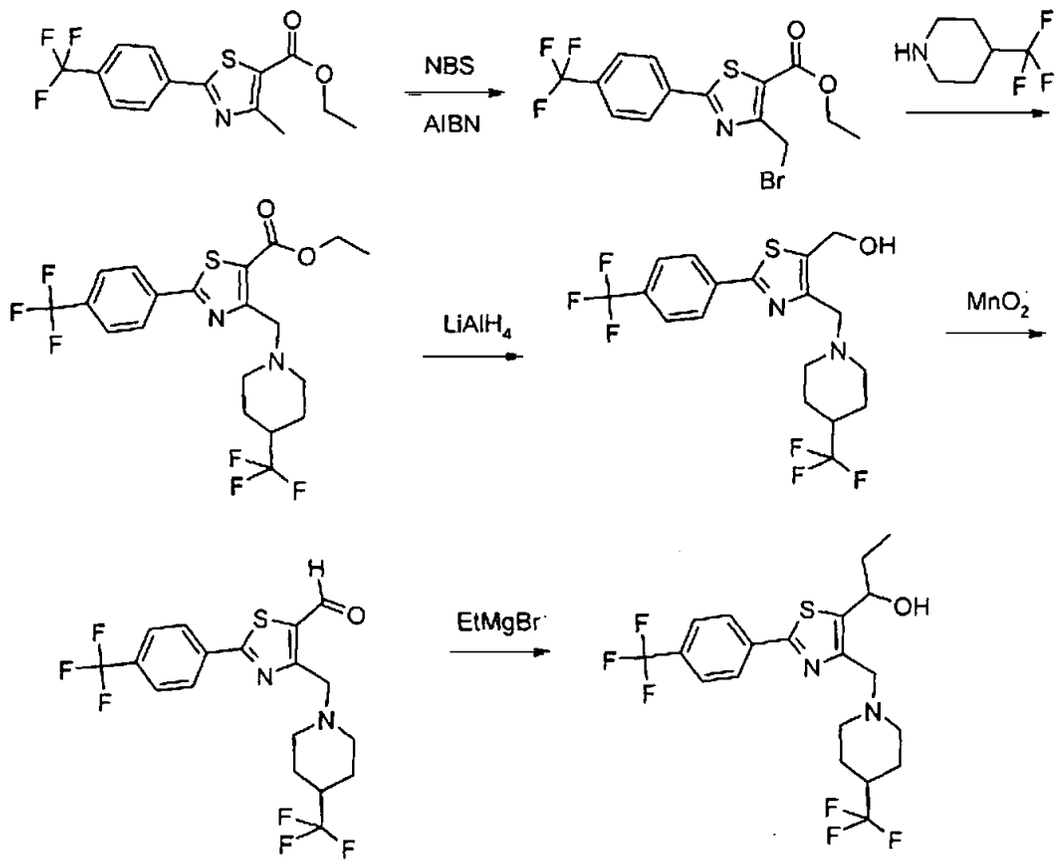


A una disolución de 1,0 g de 4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y 1,42 g de 4-(bromodifluorometil)-1-(difluormetil)benceno en 10 ml de dimetilformamida se le añadieron 508 mg de indio y la suspensión resultante se agitó en un baño ultrasónico durante doce horas. Luego se añadió 1,42 g adicional de 4-(bromodifluorometil)-1-(difluormetil)benceno y se añadieron 508 mg de Indio, y la suspensión resultante se agitó en un baño ultrasónico durante doce horas más. Después, se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico 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 620 mg de 2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol como un liofilizado.

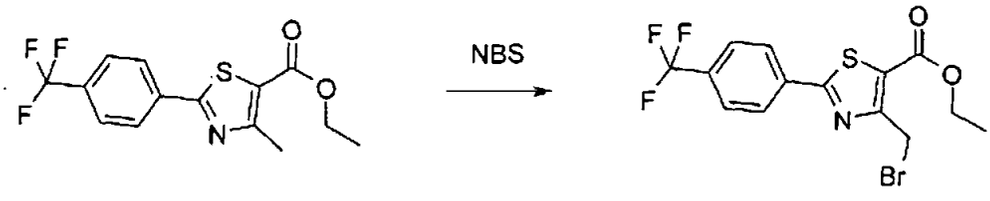
C20H14F7NOS (449,39), MS(ESI): 450,1 (M+H+),

Síntesis de las unidades estructurales según el procedimiento N:

1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



Éster etílico del ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico[4]



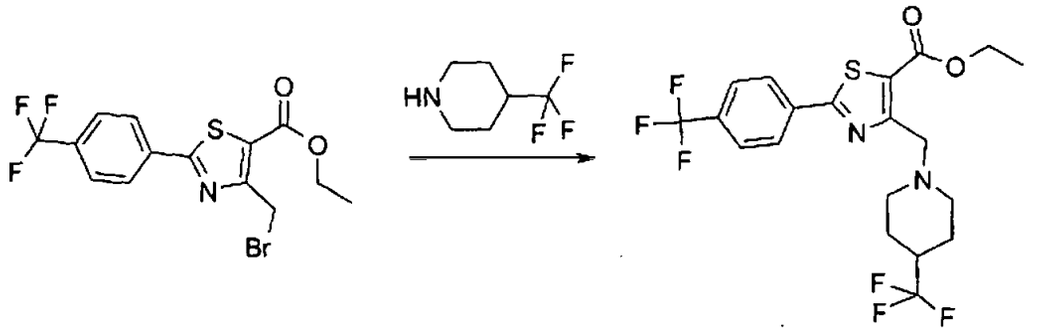
A una disolución de 200 g de éster etílico del ácido 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico existente en el mercado, en 1,6 L de diclorometano, se le añadieron 20,5 g de peróxido de benzoílo y 124 g de NBS. La mezcla resultante se sometió a reflujo en la oscuridad durante 22 h. Después de enfriar hasta 0°C, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró hasta la mitad del volumen a presión reducida, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para producir un sólido blanco. El sólido se recristalizó en 900 mL de éter diisopropílico 80/ diclorometano 20 para producir un primer cultivo de 101 g de éster etílico del ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico. El filtrado se concentró a presión reducida, luego se recristalizó en 300 mL de éter diisopropílico 90/

[4] WO02067912

diclorometano 10 para producir un segundo cultivo de 72 g. Se obtuvo un total de 173 g de éster etílico del ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico como un sólido blanco.

C14H11BrF3NO2S (394,21), MS(EI): 394 (M^+).

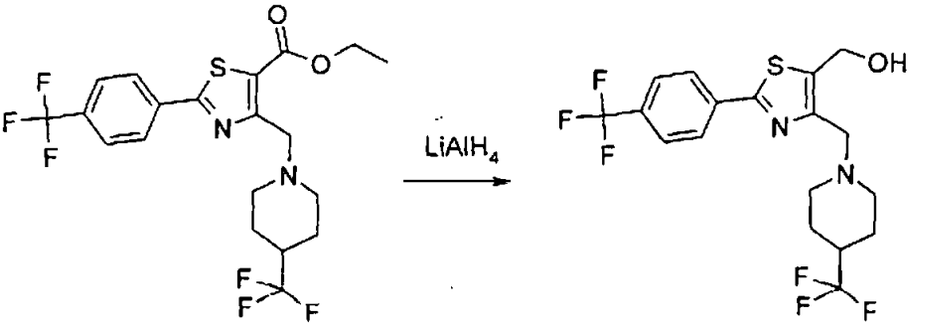
Éster etílico del ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-carboxílico



A una disolución de 107,7 g de hidrocloruro de 4-trifluorometil piperidina en 450 mL de agua se le añadieron 2,7 L de acetonitrilo, 224 g de éster etílico del ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico y 157 g de carbonato de potasio. La mezcla resultante se calentó hasta 40°C durante 2h, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en 2L de diclorometano, luego se lavó dos veces con 500 mL de agua. La capa orgánica 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 diclorometano/etanol de 100/0 a 90/10) seguida de lavado del sólido recogido con éter diisopropílico para proveer 212 g de éster etílico del ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-carboxílico como un sólido blanco.

C20H20F6N2O2S (466,45), MS(EI): 466 (M^+).

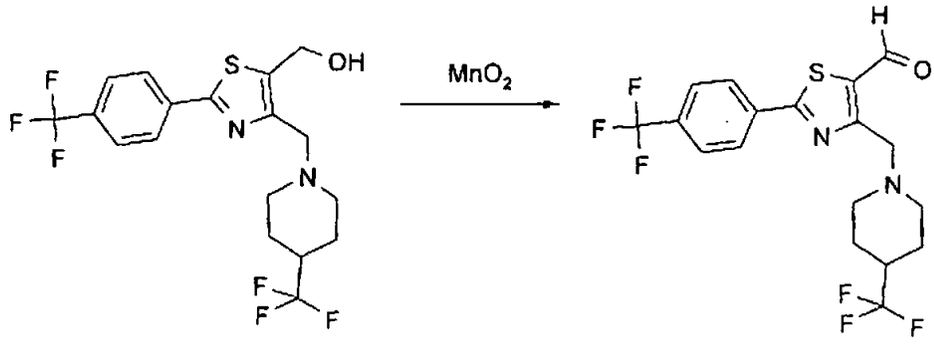
[2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-metanol



A una disolución de 220 g de éster etílico del ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-carboxílico, en 2,2 L de tetrahidrofurano a 0°C, se le añadieron gota a gota 250 mL de una disolución 2M de hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó durante 1 h, dejando que se calentara hasta temperatura ambiente, luego se vertió lentamente en 1L de agua fría y se extrajo dos veces con 1,5 L de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se lavó con 500 mL de éter diisopropílico caliente, luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/etanol de 100/0 a 90/10) para proveer 163 g de [2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-metanol como un sólido blanco.

C18H18F6N2OS (424,41), MS(ESI): 425 ($M+H^+$).

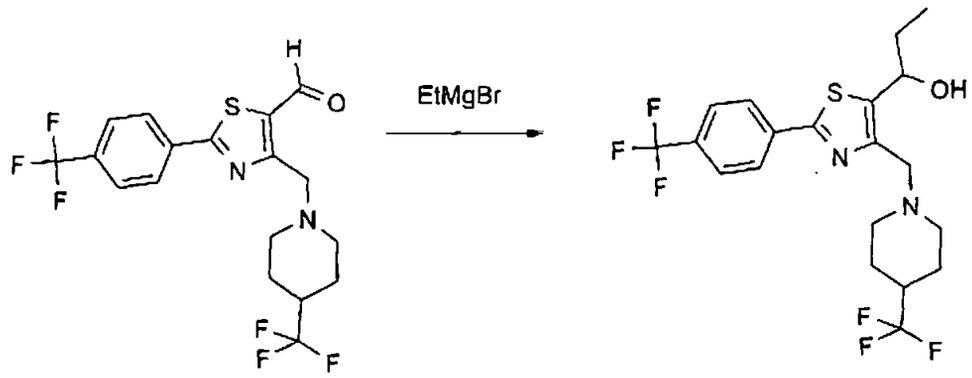
2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-carbaldehído



A una disolución de 1 g de [[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-metanol en 7 ml de diclorometano se le añadieron 2,35 g de óxido de manganeso (IV) (activado con carbón). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante cuatro horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de un lecho de celita. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano 80/acetato de etilo 20) para producir 0,53 g de 2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-carbaldehído.

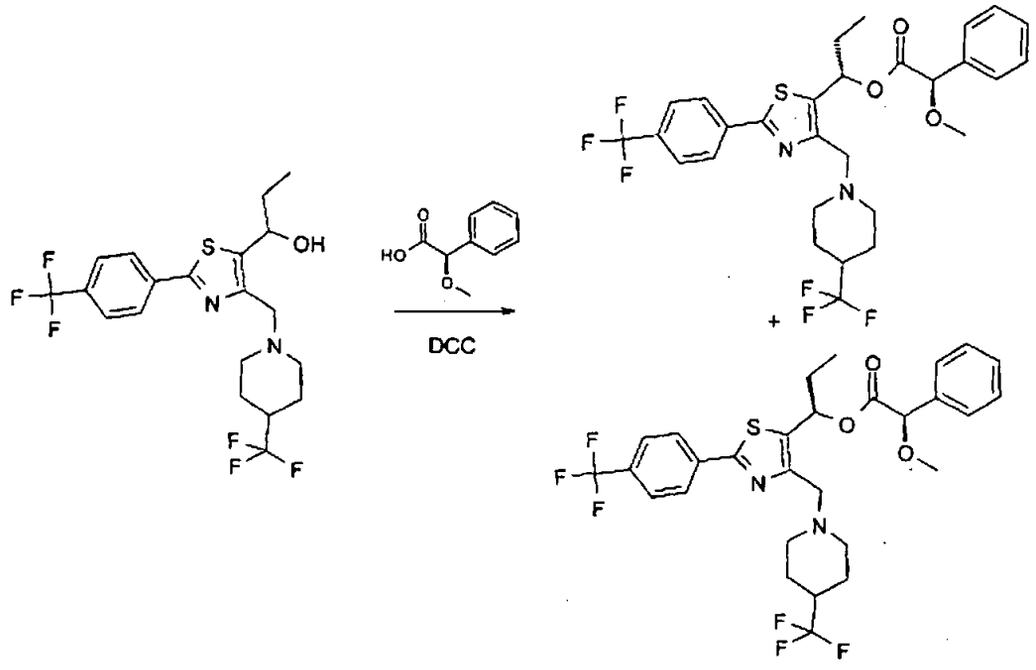
C18H16F6N2OS (422,39), MS(ESI): 423,0 ($M+H^+$).

1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



A una disolución de 530 mg de 2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-carbaldehído en 43 ml de tetrahidrofurano a 0°C se le añadieron 2,2 ml de una disolución molar de bromuro de etilmagnesio en éter terc-butil metílico. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora, luego se vertió en una disolución acuosa de KH2PO4 y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proveer 545 mg de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol que se utilizó sin purificación adicional.

C20H22F6N2OS (452,47), MS(ESI): 453 ($M+H^+$).



A una disolución de 3,78 g de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol racémico en 66 mL de tetrahidrofurano se le añadió 1,5 g de ácido (R)-(-)-α-metoxifenil acético, 9 mL de una disolución molar de

N,N-diciclohexilcarbodiimida en diclorometano y algunos mg de N,N-dimetilaminopiridina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y los diaestereómeros se separaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a diclorometano 90/ acetato de etilo 10) para producir:

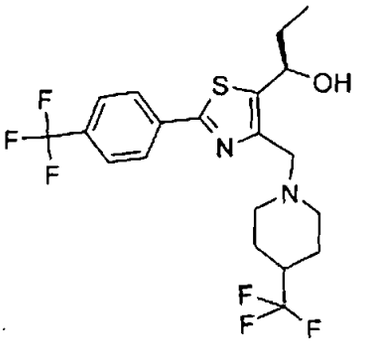
1,06g de éster (S)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propílico del ácido (-)-(R)-metoxi-fenil-acético (fracción menos polar) de acuerdo con el análisis ^{1}H RMN^2

C29H30F6N2O3S (600,62), MS(ESI): 601,2 ($M+H^+$),

y 0,67 g de éster (R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propílico del ácido (+)-(R)-metoxi-fenil-acético (fracción más polar) de acuerdo con el análisis ^{1}H RMN^2

C29H30F6N2O3S (600,62), MS(ESI): 601,2 ($M+H^+$).

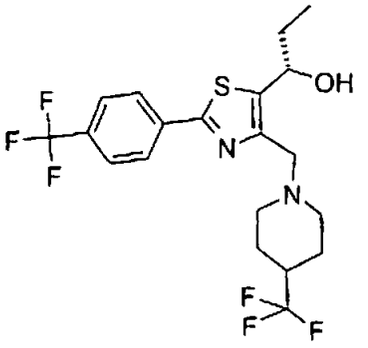
(R)-1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



A una disolución de 0,67 g de éster (R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propílico del ácido (R)-metoxi-fenil-acético en 2,5 mL de tetrahidrofurano y 2,5 mL de etanol a 0°C se le añadieron gota a gota 3,5 mL de una disolución molar de hidróxido sódico en 2,7 mL de agua. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, luego se añadió 0,6 mL de una disolución 5N de ácido clorhídrico en 2,7 mL de agua. Después de eliminar los disolventes orgánicos al vacío, la mezcla se extrajo con diclorometano, se filtró a través de una silicona tratada con filtro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano 90/ acetato de etilo 10) para producir 270 mg de (R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol.

C20H22F6N2OS (452,46), MS(ESI): 453,2 ($M+H^+$).

(S)-1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol

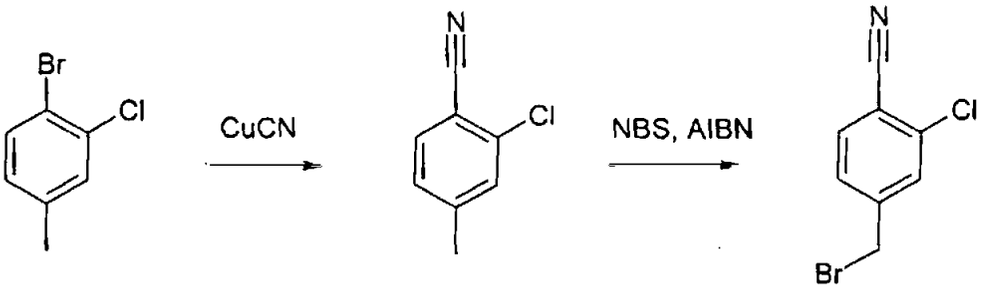


De acuerdo con el método descrito para (R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol, se obtuvo (S)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol por saponificación de éster (S)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propílico del ácido (R)-metoxi-fenil-acético.

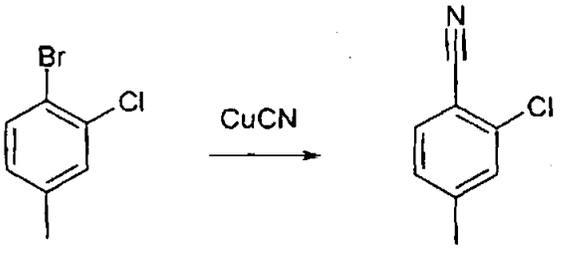
C20H22F6N2OS (452,46), MS(ESI): 453,1 ($M+H^+$).

Síntesis de las unidades estructurales de acuerdo con el procedimiento F:

4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo.



2-Cloro-4-metil-benzonitrilo

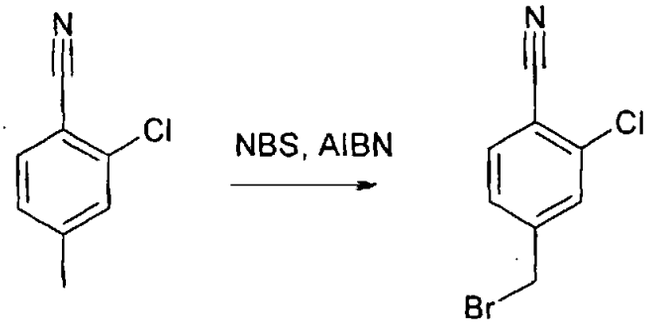


Se disolvieron 25,0 g de 4-bromo-3-clorotolueno y 21,8 g de cianuro de cobre (I) en 200 ml de dimetilformamida y la mezcla se agitó a 150°C durante tres horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó mediante la adición de 300 ml de acetato de etilo y se lavó tres veces con porciones de 150 ml de una 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).

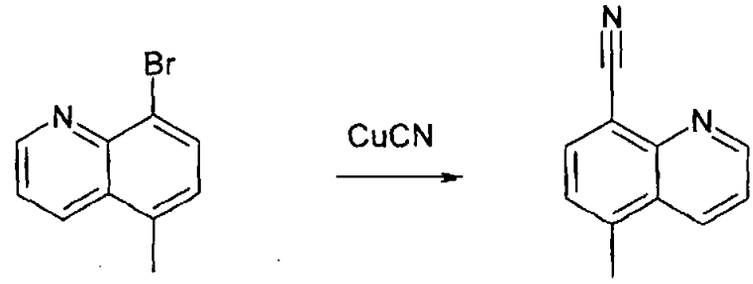
4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo



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 reflujo durante tres horas adicionales. La mezcla de reacción enfriada se filtró luego a través de un lecho de celita. El filtrado se lavó con 100 ml de disolución saturada de NaHCO3, se secó sobre MgSO4 y el disolvente se eliminó *in vacuo*. 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 dietil fosfito, seguidos 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 separó a vacio. 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 como un sólido.

C8H5BrClN (230,49), Rf (n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,31.

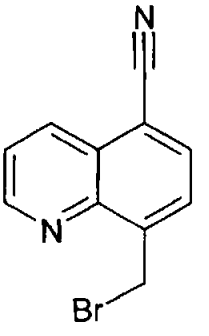
8-Metil-quinolina-5-carbonitrilo



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.

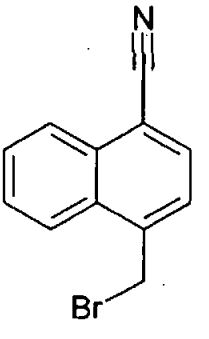
8-Bromometil-quinolina-5-carbonitrilo



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.

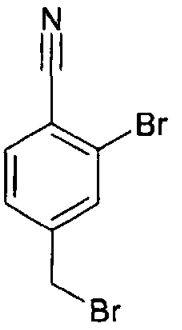
4-Bromometil-naftaleno-1-carbonitrilo



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.

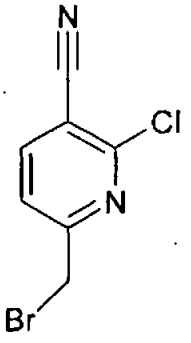
2-Bromo-4-bromometil-benzonitrilo



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.

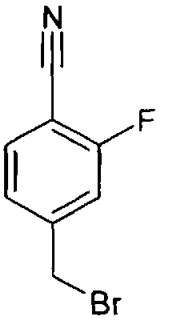
6-Bromometil-2-cloro-nicotinonitrilo



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

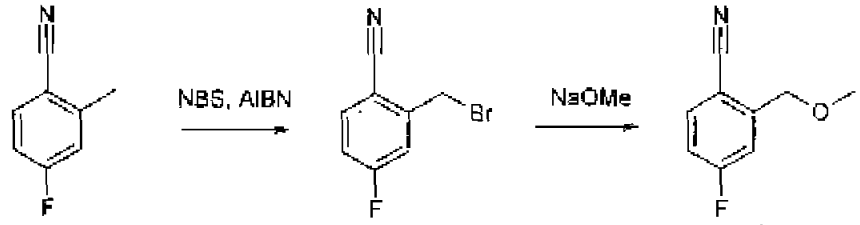


De acuerdo con el método descrito para 4-bromometil-2-cloro-benzonitrilo, se obtuvo 4-bromometil-2-fluoro-benzonitrilo a partir de 2-fluoro-4-metil-benzonitrilo disponible en el mercado.

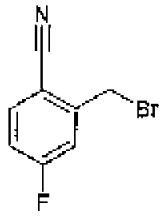
C8H5BrFN (214,04), Rf (n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,25.

Síntesis de las unidades estructurales de acuerdo con el procedimiento G:

4-Fluoro-2-metoximetil-benzonitrilo



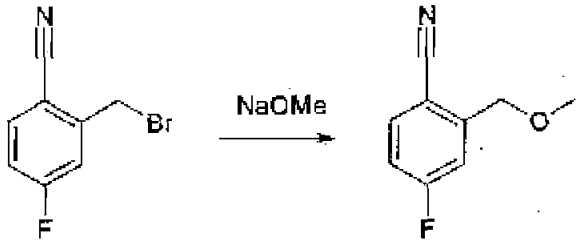
2-Bromometil-4-fluoro-benzonitrilo



De acuerdo con el método descrito para 4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo, se obtuvo 2-Bromometil-4-fluoro-benzonitrilo existente a partir de 4-Fluoro-2-metilbenzonitrilo existente en el mercado.

C8H5BrFN (214,04), Rf (n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,25.

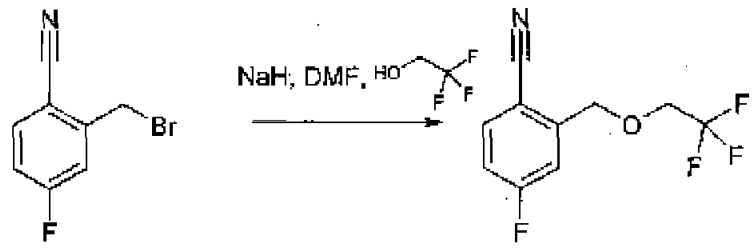
4-Fluoro-2-metoximetil-benzonitrilo



Se disolvió 1,0 g de 2-bromometil-4-fluoro-benzonitrilo en una mezcla de 10 ml de metanol y 10 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 500 mg de metilato de sodio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de agua y se extrajo cinco veces con una porción de 25 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con el eluyente heptano => n-heptano: acetato de etilo = 9:1 para obtener 526 mg de 4-Fluoro-2-metoximetil-benzonitrileas como un aceite.

C9H8FNO (165.17), Rf(n-heptano: acetato de etilo = 9:1) = 0,25.

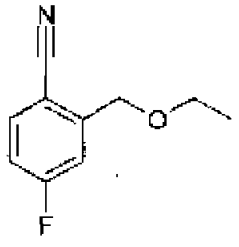
4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-benzonitrilo



Se disolvieron 336 µl de 2,2,2-trifluoroetanol en 10 ml de dimetilformamida. Se añadieron 243 mg de hidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Luego se añade 1,0 g de 2-Bromometil-4-fluoro-benzonitrilo en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua y se extrajo cinco veces con una porción de 25 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con el eluyente heptano => n-heptano: acetato de etilo = 4:1 para obtener 750 mg de 4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-benzonitrilo.

C10H7F4NO (233,17), Rf(n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,31.

2-Etoximetil-4-fluoro-benzonitrilo

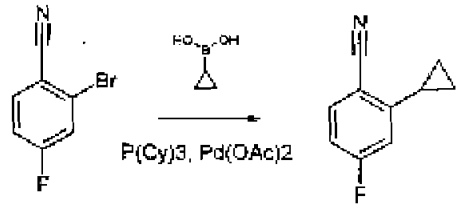


De acuerdo con el método descrito para 4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-benzonitrilo, se obtuvo 2-Etoximetil-4-fluoro-benzonitrilo a partir de 2-Bromometil-4-fluoro-benzonitrilo y etanol.

C10H10FNO (179,20).

Síntesis de las unidades estructurales de acuerdo con el procedimiento H:

2-Ciclopropil-4-fluoro-benzonitrilo

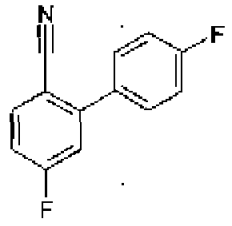


Se dispusieron 500 mg de 2-Bromo-4-fluorobenzonitrilo existente en el mercado, 70 mg de triciclohexilfosfina, 2,04 g de trifosfato de potasio monohidratado y 278 mg de ácido ciclopropilbórico en un recipiente de reacción y se añadieron 11 ml de

tolueno. La mezcla se desgaseó con argón, luego se añadieron 561 mg de acetato de paladio (II) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción enfriada se le añadieron 30 ml de agua y la mezcla se extrajo cinco veces con porciones de 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con el eluyente heptano => n-heptano: acetato de etilo = 5:1 para obtener 310 mg de 2-Ciclopropil-4-fluoro-benzonitrilo como un sólido amarillo.

$C_{10}H_8FN$ (161,18), Rf(n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,48.

5,4'-Difluoro-bifenil-2-carbonitrilo

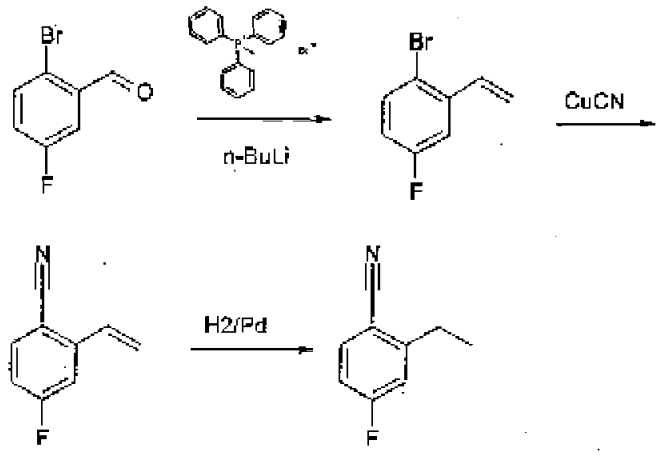


De acuerdo con el método descrito para 2-Ciclopropil-4-fluoro-benzonitrilo, se obtuvo 5,4'-Difluoro-bifenil-2-carbonitrilo a partir de 2-Bromo-4-fluorobenzonitrilo y ácido 4-fluorobenceno bórico.

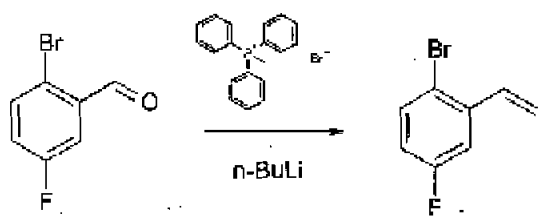
$C_{13}H_7F_2N$ (215,20).

Síntesis de las unidades estructurales según el procedimiento K:

2-Etil-4-fluoro-benzonitrilo



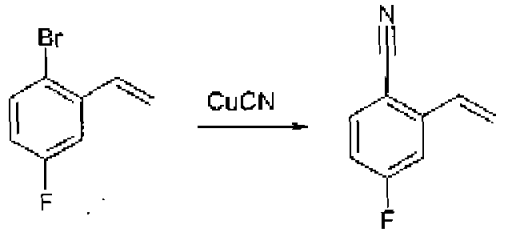
1-Bromo-4-fluoro-2-vinil-benceno



Se suspendieron 21,12 g de metiltrifenilfosfonio en 150 ml de tetrahidrofurano y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadieron 21,68 ml de n-butil litio (2,5 M en n-heptano) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante treinta minutos. Luego se añadieron lentamente 10,0 g de 2-bromo-5-fluorobenzaldehído existente en el mercado de modo que la temperatura de reacción no superó +5°C. Después de completar la adición, se eliminó el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó por adición de 300 ml de acetato de etilo y se lavó tres veces con porciones de 120 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO4, el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con el eluyente heptano => n-heptano: acetato de etilo = 9:1 para obtener 7,9 g de 1-Bromo-4-fluoro-2-vinil-benceno como un aceite.

C8H6BrF (201,04), Rf(n-heptano: acetato de etilo = 9:1) = 0,61.

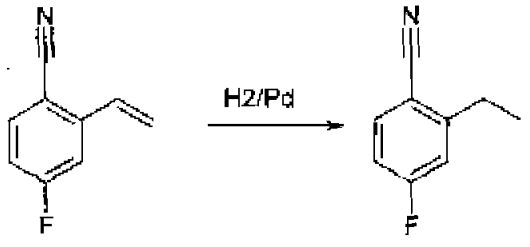
4-Fluoro-2-vinil-benzonitrilo



Se disolvieron 4,0 g de 1-Bromo-4-fluoro-2-vinil-benceno y 1,87 g de cianuro de cobre (I) en 16 ml de dimetilformamida y se calentó bajo irradiación de microondas a 200°C durante 25 minutos. La mezcla de reacción enfriada se vertió en 200 ml de HCl 1M y se extrajo cinco veces con porciones de 60 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de HCl 1N, se secaron sobre MgSO4, luego el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con el eluyente heptano => n-heptano: acetato de etilo = 6:1 para obtener 1,77 g de 4-Fluoro-2-vinil-benzonitrilo como un sólido.

C9H6FN (147,15), Rf(n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,33.

2-Etil-4-fluoro-benzonitrilo

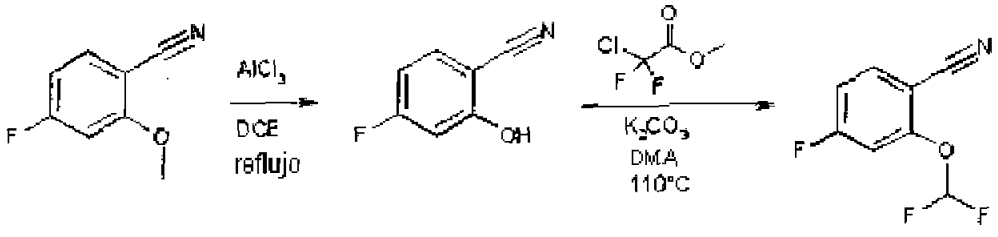


Se disolvieron 800 mg de 4-fluoro-2-vinil-benzonitrilo en 5 ml de metanol. Se añadieron 80 mg de paladio (10% sobre carbono) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante una hora. El catalizador se filtró a través de un lecho de celita. El filtrado se evaporó para obtener 625 mg de 2-Etil-4-fluoro-benzonitrilo.

C9H8FN (149,17), Rf(n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,37.

Síntesis de las unidades estructurales de acuerdo con el procedimiento L:

2-Difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo



Se preparó 4-fluoro-2-metoxi-benzonitrilo de acuerdo con una publicación previa:[5]

A una disolución de 1 g de 4-fluoro-2-metoxi-benzonitrilo en 15 mL de dicloroetano se le añadió 1,1 g de tricloruro de aluminio. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 día, luego se vertió lentamente en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron dos veces con disolución acuosa al 10% de hidróxido de sodio. Las capas básicas combinadas se lavaron dos veces con acetato de etilo, se acidificaron con disolución acuosa de ácido clorhídrico y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 0,78 g de 4-fluoro-2-hidroxi-benzonitrilo como un sólido blanco.

C7H4FNO (137,11), MS(ESI): 138,17 ($M+H^+$).

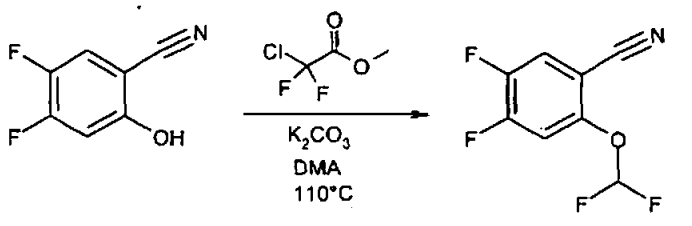
A una disolución de 4,6 g de 4-fluoro-2-hidroxi-benzonitrilo en 15 mL de dimetilacetamida anhidra se le añadieron 6,8 g de clorodifluororacetato de metilo y 6,5 g de carbonato de potasio. La mezcla resultante se desgaseó burbujeando argón a través de ella y se calentó hasta 110°C durante 2h, luego se añadieron 6,5 g adicionales de clorodifluororacetato de metilo y 6,5 g de carbonato de potasio. La mezcla resultante se calentó hasta 110°C durante otra hora, luego se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en acetato de etilo, se lavó dos veces con una disolución acuosa molar de hidróxido de sodio, con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se

[5] JP9143139

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 80/ acetato de etilo 20) para proveer 4,78 g de 2-difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo como un líquido amarillento.

C8H4F3NO (187,12), MS(ESI): 188,0 ($M+H^+$).

2-Difluorometoxi-4,5-difluoro-benzonitrilo

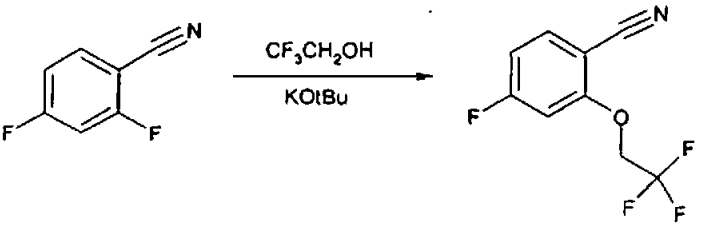


A una disolución de 1 g de 4,5-difluoro-2-hidroxi-benzonitrilo existente en el mercado, en 5 mL de dimetilacetamida anhidra, se le añadieron 1,3 g de clorodifluororacetato de metilo y 1,28 g de carbonato de potasio. La mezcla resultante se desgaseó burbujeando argón a través de ella y se calentó hasta 110°C durante 1,5h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en acetato de etilo, se lavó dos veces con una disolución acuosa molar de hidróxido de sodio, con agua y 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 producir 0,42 g de 2-difluorometoxi-4,5-difluoro-benzonitrilo como un líquido amarillento.

C8H3F4NO (205,11), MS(EI): 205 (M^+).

Síntesis de las unidades estructurales según el procedimiento M:

4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo



A una disolución de 359 mg de trifluoroetanol en 3 mL de tetrahidrofurano anhidro a 5°C se le añadieron lentamente 3,6 mL de una disolución molar de terc-butóxido de potasio en terc-butanol. La disolución resultante se agitó durante 30 minutos a 5°C y se añadió lentamente a una disolución de 500 mg de 2,4-difluoro-benzonitrilo en 3 mL de tetrahidrofurano anhidro a 5°C. La mezcla resultante se agitó durante 1h a 5°C, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre

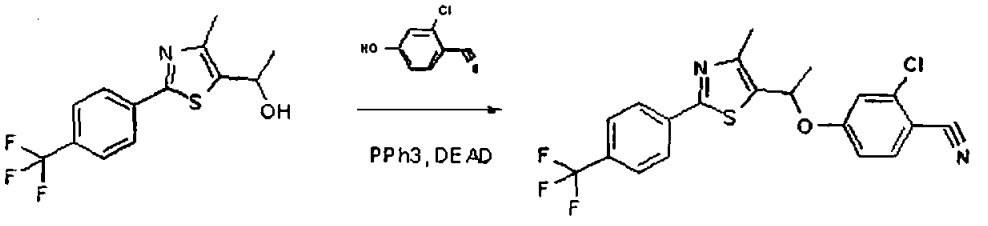
gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 90/ acetato de etilo 10) para producir 640 mg de 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo como un sólido blanco.

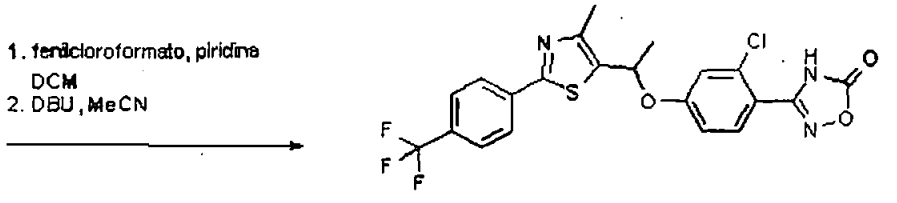
C9H5F4NO (219,14), MS(ESI): 220 ($M+H^+$).

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

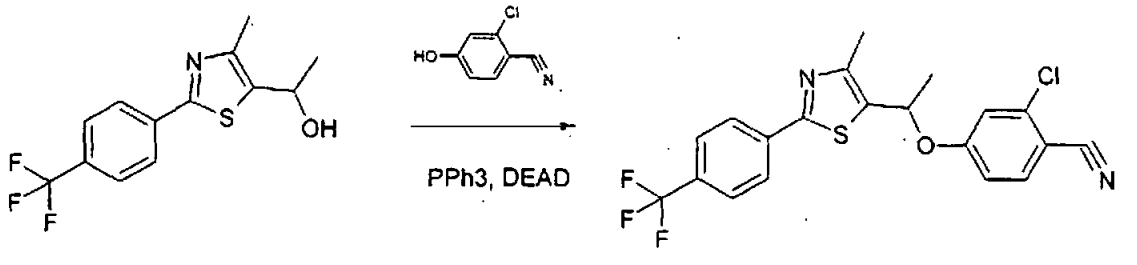
Ejemplo 1

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





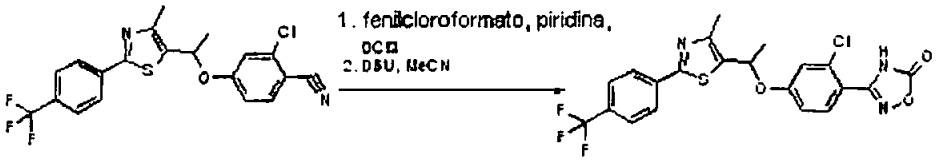
2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-benzonitrilo



Se disolvieron 2,0 g de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 1,18 g de 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo en 50 ml de tetrahidrofurano. A –20°C se añadieron 2,74 g de trifenilfosfina y 1,82 g de dietilazodicarboxilato. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Luego la mezcla de reacción se vertió en 100 ml disolución saturada de NH4Cl enfriada con hielo y se extrajo cinco veces con porciones de 80 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de salmuera, luego se secaron sobre MgSO4. El disolvente se evaporó *in vacuo* y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente n-heptano: acetato de etilo = 4: 1 para obtener 2,1 g de 2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}- benzonitrilo como un sólido amarillo pálido.

C20H14ClF3N2OS (422,86), MS(ESI): 422,9 ($M+H^+$).

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



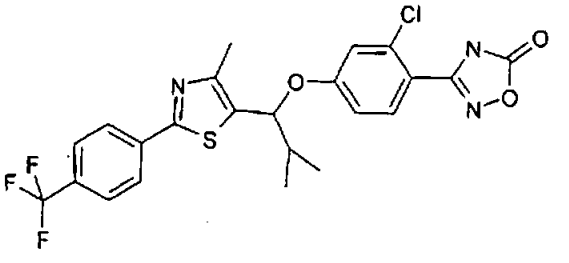
Se disolvieron 2,1 g de 2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-benzonitrilo en una mezcla de 20 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de metanol. Se añadieron 3,29 g de hidrocloruro de hidroxilamina seguidos de la adición de 5,74 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a 60°C toda la 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 *in vacuo*. El residuo se disolvió en 10 ml de diclorometano. Se añadieron 0,50 ml de piridina y 0,77 ml de fenilcloroformato y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante quince minutos. La mezcla se diluyó por adición de 25 ml de acetonitrilo y se añadieron 3,54 ml de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos. La mezcla se evaporó *in vacuo* y el material bruto resultante se purificó por RP-HPLC para obtener 0,50 g de 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/40) con el eluyente n-heptano: propanol = 5+1, Rt = 5,4 min y 7,4 min.

C21H15ClF3N3O3S (481,88), MS(ESI): 482,1.

Ejemplo 2

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



De acuerdo con el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-

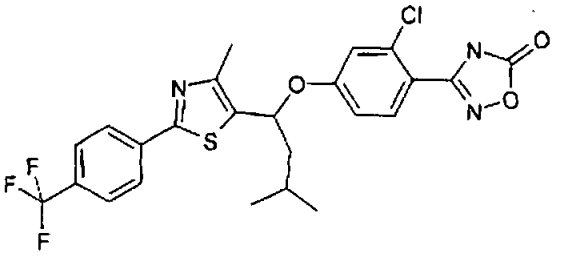
cloro-4-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-Metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/40) con el eluyente n-heptano: propanol = 5+1., Rt = 6,3 min y 11,3 min.

C23H19ClF3N3O3S (509,94), EM (ESI): 510,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 3

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



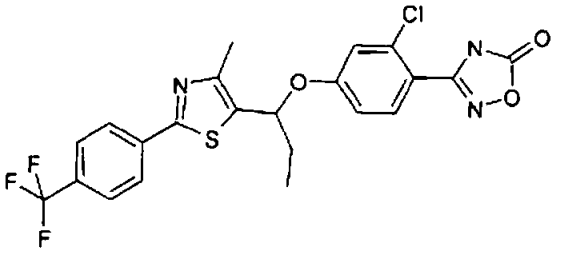
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{3-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}- fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 3-Metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/40) con el eluyente n-heptano: propanol = 5+2., Rt = 3,5 min y 5,4 min.

C24H21ClF3N3O3S (523,97), EM (ESI): 524,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 4

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



De acuerdo con el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on, se obtuvo 3-(2-

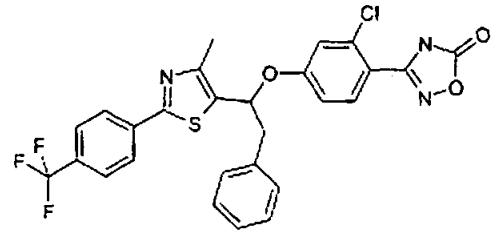
cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/40) con el eluyente n-heptano: propanol = 5+2, Rt = 6,0 min y 9,7 min.

C22H17ClF3N3O3S (495,91), MS(ESI): 496,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 5

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



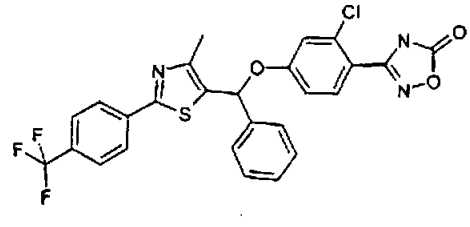
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etanol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía en fase quiral (Chiralpak AD-H/40) con el eluyente etanol: metanol = 1+1 + 0,1% ácido trifluoroacético, Rt = 4,5 min y 7,3 min.

C27H19ClF3N3O3S (557,98), MS(ESI): 558,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 6

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



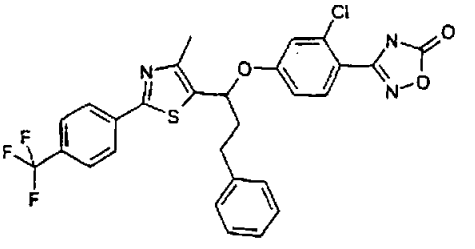
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-metoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de [4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-

metanol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo. El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C26H17ClF3N3O3S (543,96), MS(ESI): 544,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 7

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

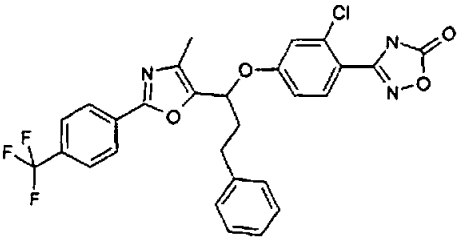


De acuerdo con el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo. El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C28H21ClF3N3O3S (572,01), MS(ESI): 572,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 8

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

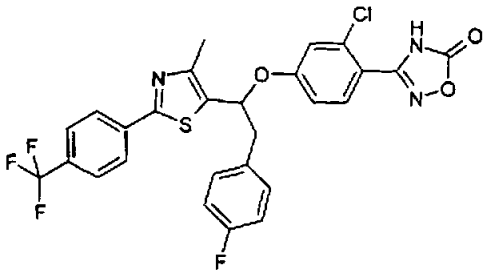


De acuerdo con el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo. El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C28H21ClF3N3O4 (555,95), MS(ESI): 556,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 9

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



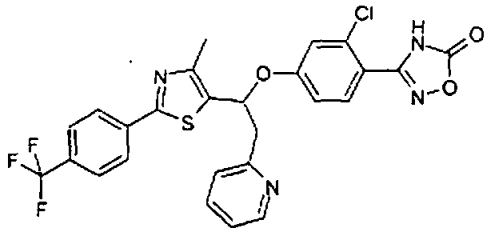
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Cloro-4-{2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-(4-Fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía en fase quiral (Chiralpak AD-H/39) con el eluyente n-heptano: iso-propanol = 2:1, Rt = 5,75 min y 14,84 min.

C27H18ClF4N3O3S (575,97), MS(ESI): 576,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 10

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



De acuerdo con el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etanol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

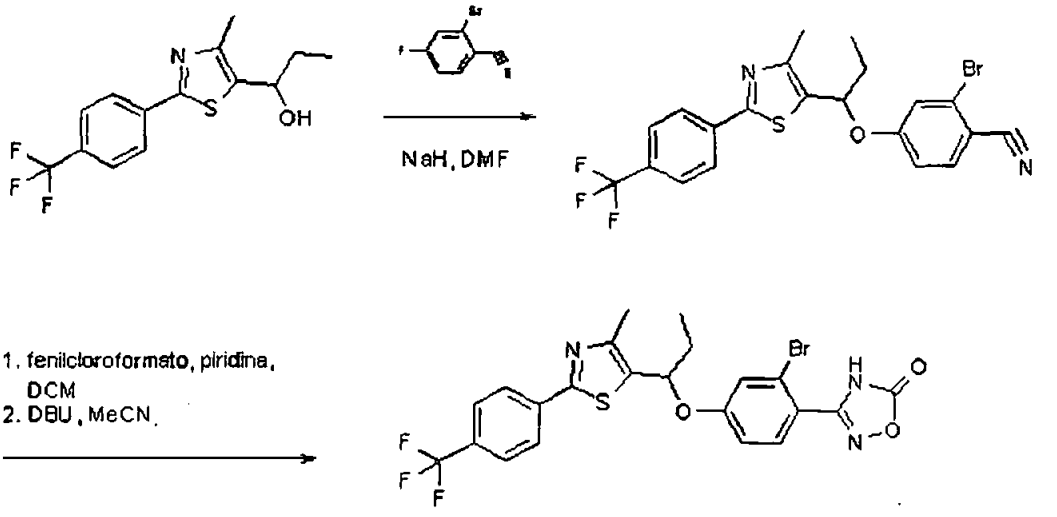
El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía en fase quiral (Chiralpak AD-H/40) con el eluyente n-heptano: iso-propanol = 2:1, Rt = 6,87 min y 12,04 min.

C26H18ClF3N4O3S (558,97), MS(ESI): 559,2 ($M+H^+$), Rf (acetato de etilo) = 0,18.

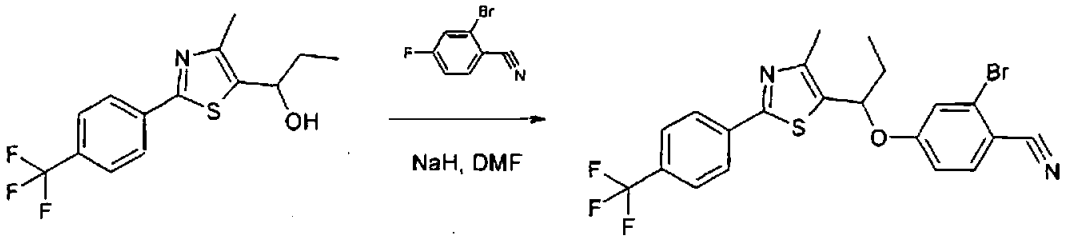
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento B:

Ejemplo 11

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



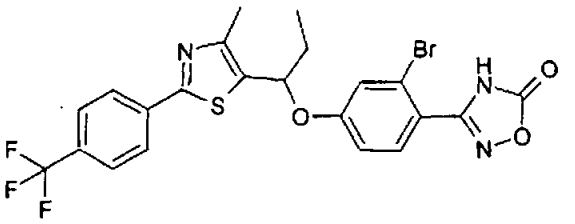
2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo



Se disolvieron 500 mg de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol en 5 ml de dimetilformamida. Se añadieron 108 mg de hidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de treinta minutos se añadió 2-bromo-4-fluorobenzonitrilo existente en el mercado a temperatura ambiente durante una hora. Luego se añadieron 5 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con porciones de 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4 y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 375 mg de 2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo como un aceite.

C21H16BrF3N2OS (481,34), MS(ESI): 481,0 ($M+H^+$).

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



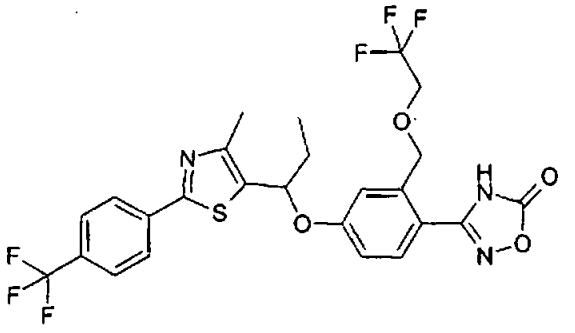
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C22H17BrF3N3O3S (540,36), MS(ESI): 540,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 12

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



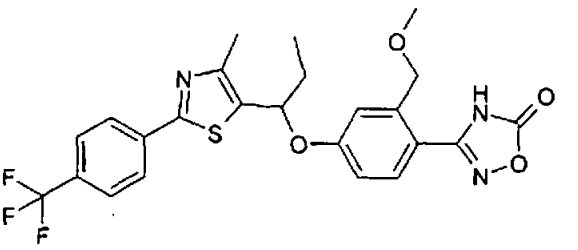
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-[4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-benzonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C25H21F6N3O4S (573,52), MS(ESI): 574,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 13

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



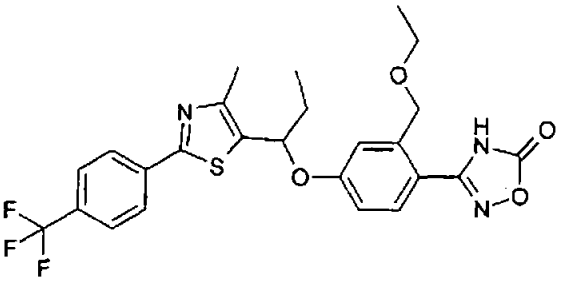
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Metoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-Fluoro-2-metoximetil-benzonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C24H22F3N3O4S (505,52), EM (ESI): 506,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 14

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



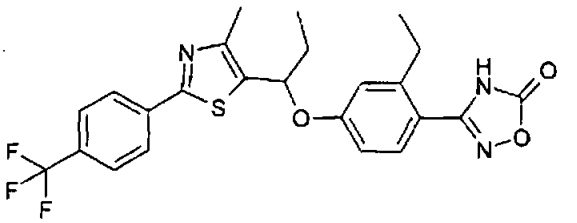
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Etoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-Etoximetil-4-fluoro-benzonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C25H24F3N3O4S (519,55), MS(ESI): 520,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 15

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



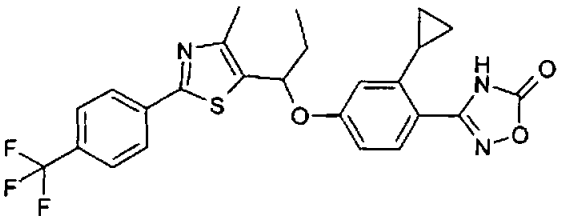
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Etil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-Etil-4-fluoro-benzonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C24H22F3N3O3S (489,52), EM (ESI): 490,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 16

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



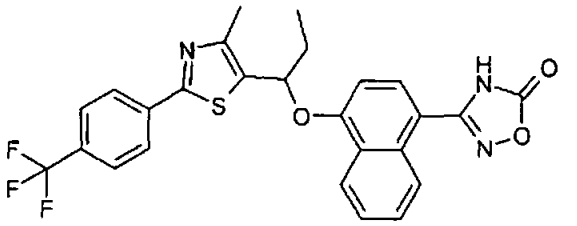
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Ciclopropil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-Ciclopropil-4-fluoro-benzonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C25H22F3N3O3S (501,53), MS(ESI): 502,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 17

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



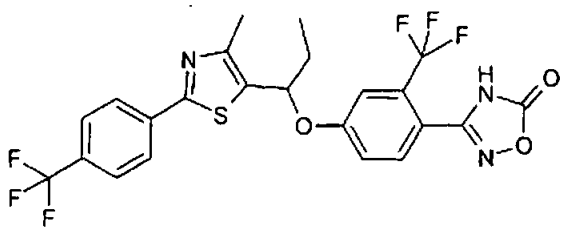
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 1-Ciano-4-fluoronaftaleno existente en el mercado.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C26H20F3N3O3S (511,53), MS(ESI): 512,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 18

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



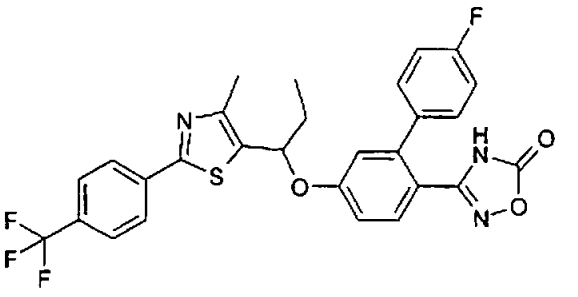
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-trifluorometil-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo existente en el mercado.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C23H17F6N3O3S (529,46), MS(ESI): 530,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 19

3-(4'-Fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-bifenil-2-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



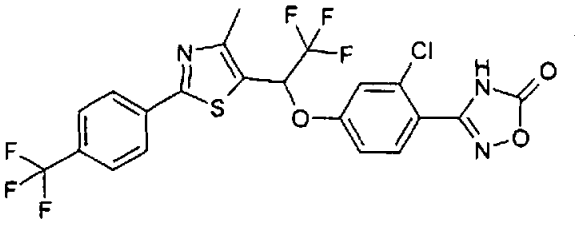
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4'-Fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-bifenil-2-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 5,4'-Difluoro-bifenil-2-carbonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C28H21F4N3O3S (555,56), MS(ESI): 556,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 20

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



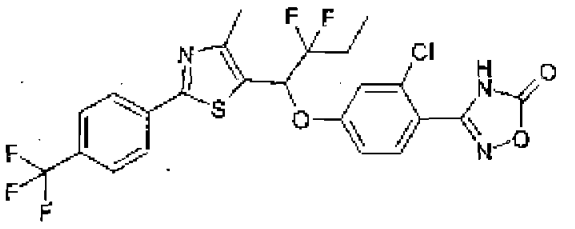
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 2-Cloro-4-fluoro-benzonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C21H12ClF6N3O3S (535,86), MS(ESI): 536,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 21

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



De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Cloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol y 2-Cloro-4-fluoro-benzonitrilo.

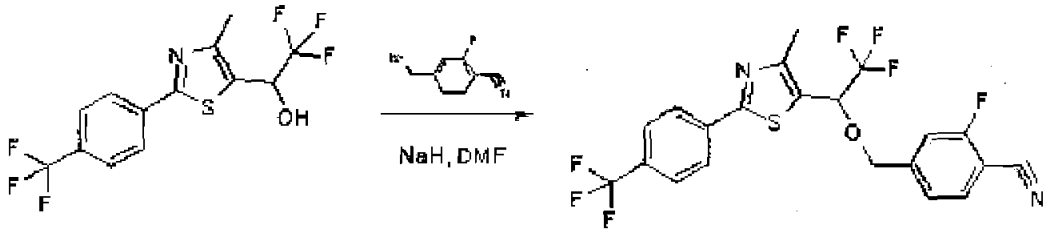
El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

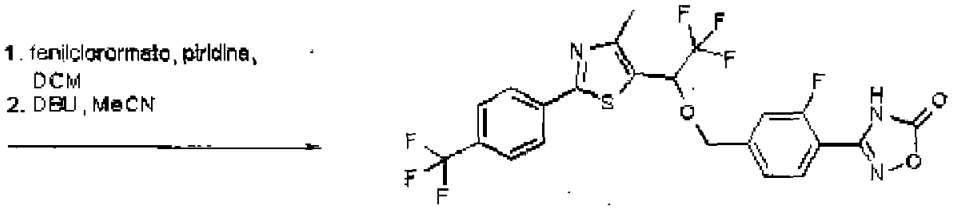
C23H17ClF5N3O3S (545,92), MS(ESI): 546,1 ($M+H^+$).

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento C.

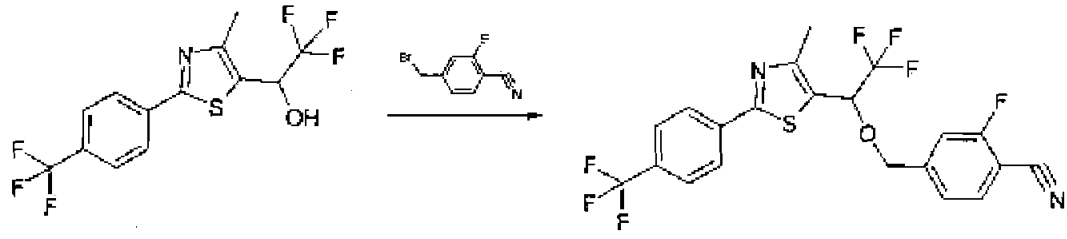
Ejemplo 22

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





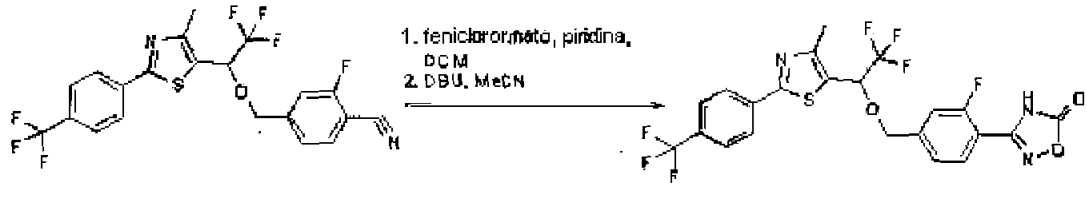
2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo



Se disolvieron 1,30 g de 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 815 mg de 4-Bromometil-2-fluoro-benzonitrilo en 40 ml de dimetilformamida. Se añadieron 192 mg de hidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Luego se añadieron 15 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4 y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 840 mg de 2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo como un aceite.

C21H13F7N2OS (474,40), MS(ESI): 475,1 ($M+H^+$), Rf (n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,57.

<u>3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona</u>



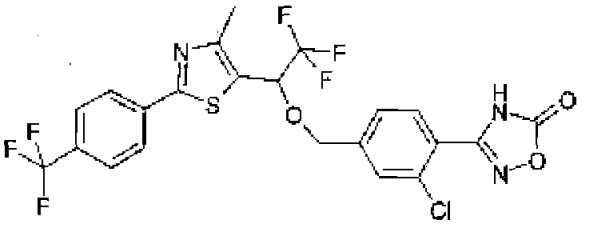
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-cloro-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/39) con el eluyente n-heptano: iso-propanol: etanol = 8:1:1, Rt = 8,13 min y 11,09 min.

C22H14F7N3O3S (533,43), MS(ESI): 534,1 ($M+H^+$), Rf (n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,14.

Ejemplo 23

<u>3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona</u>



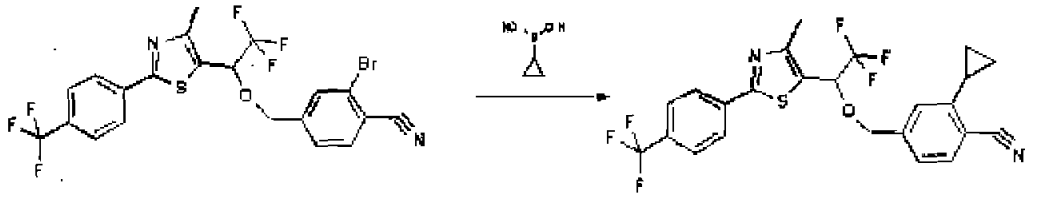
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo.

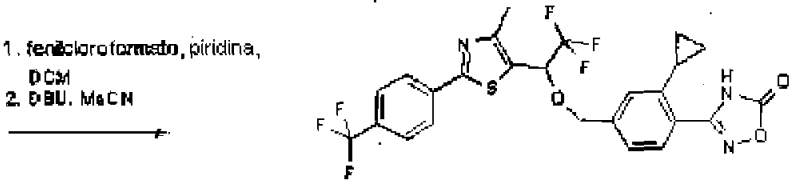
El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C22H14ClF6N3O3S (549,88), MS(ESI): 550,0 ($M+H^+$).

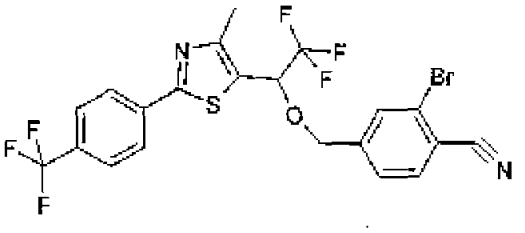
Ejemplo 24

3-(2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona





2-Bromo-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo

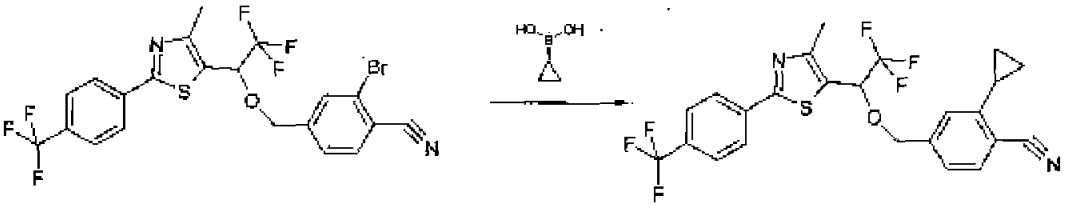


De acuerdo con el método descrito para 2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo, se obtuvo 2-Bromo-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo a partir de

2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 2-Bromo-4-bromometil-benzonitrilo.

C21H13BrF6N2OS (535,3), MS(ESI): 335,0 (M+H+), Rf (n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,10.

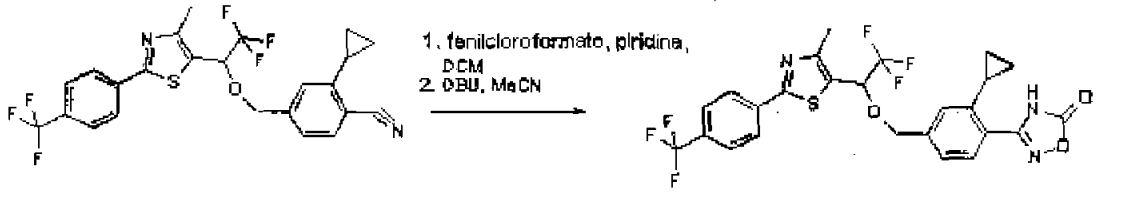
2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo



Se disolvieron 147 mg de 2-Bromo-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo, 15 mg de Triciclohexilfosfina, 71 mg de ácido Ciclopropilbórico y 224 mg de Trifosfato de potasio monohidratado en una mezcla de 2 ml de tolueno y 0,2 ml de agua. Se desgaseó la mezcla de reacción y se añadieron 62 mg de acetato de paladio (II), y la mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó por adición de 50 ml de acetato de etilo y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 97 mg de 2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo como un aceite.

C24H18F6N2OS (496,48), MS(ESI): 497,2 (M+H+), Rf (n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,16.

3-(2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



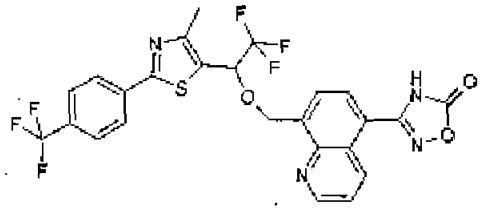
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C25H19F6N3O3S (555,50), MS(ESI): 556,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 25

3-(8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-quinolin-5-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



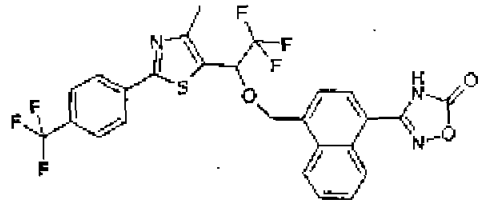
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-quinolin-5-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 8-Bromometil-quinolina-5-carbonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C25H16F6N4O3S (566,49), MS(ESI): 567,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 26

3-(4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



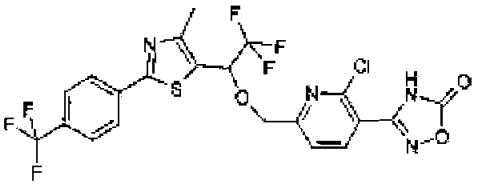
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 5-Bromometil-naftalen-1-carbonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C26H17F6N3O3S (565,50), MS(ESI): 566,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 27

3-(2-Cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-piridin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



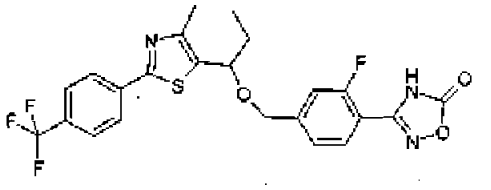
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-piridin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 6-Bromometil-2-cloro-nicotinonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C21H13ClF6N4O3S (550,87), MS (ESI): 551,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 28

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



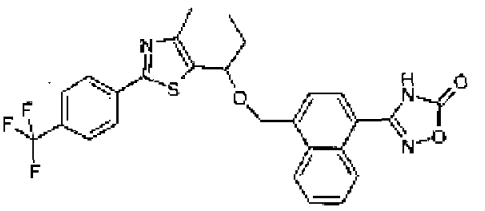
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-Bromometil-2-fluoro-benzonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C23H19F4N3O3S (493,48), EM (ESI): 494,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 29

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



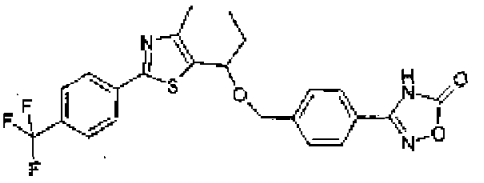
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 5-Bromometil-naftalen-1-carbonitrilo.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C27H22F3N3O3S (525,55), MS(ESI): 526,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 30

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



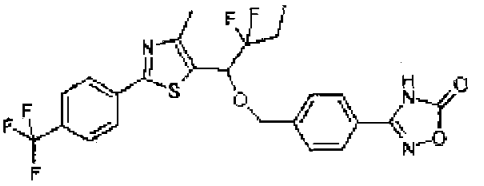
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4-{1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-Bromometil-benzonitrilo existente en el mercado.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C23H20F3N3O3S (475,49), MS(ESI): 476,1,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 31

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



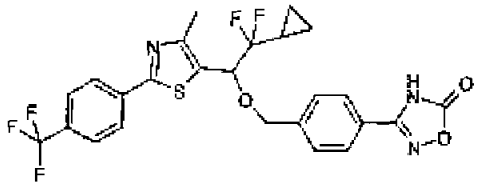
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol y 4-Bromometil-benzonitrilo existente en el mercado.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C24H20F5N3O3S (525,50), MS(ESI): 526,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 32

3-(4-{2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



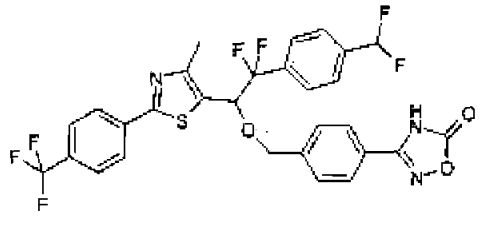
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4-{2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 4-Bromometil-benzonitrilo existente en el mercado.

El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C25H20F5N3O3S (537,51), MS(ESI): 538,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 33

3-(4-{2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4-{2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-(4-Difluorometil-

fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 4-Bromometil-benzonitrilo existente en el mercado.

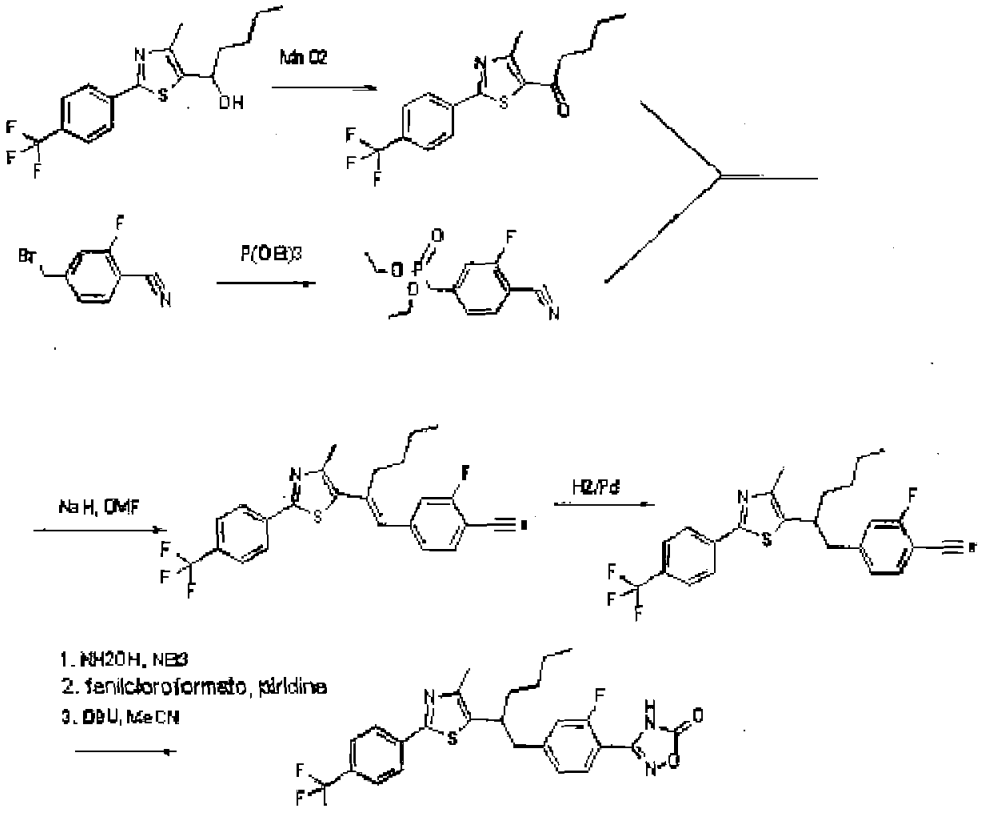
El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C29H20F7N3O3S (623,55), MS(ESI): 624,4 ($M+H^+$).

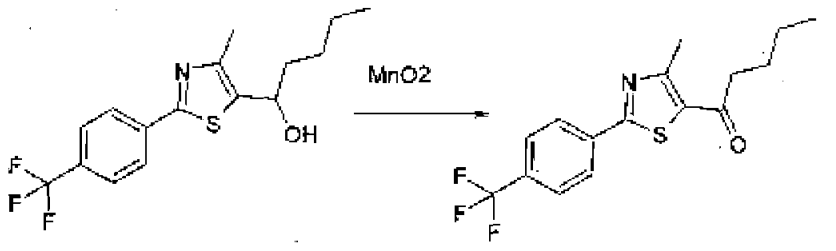
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento K:

Ejemplo 34

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



1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ona

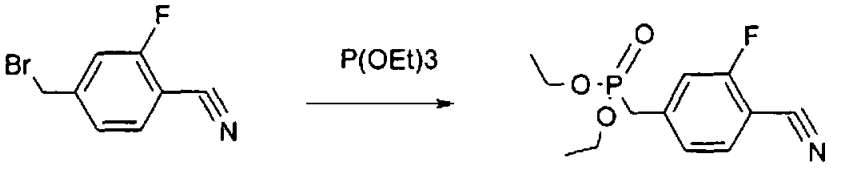


Se disolvió 1,50 g de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ol en 30 ml de diclorometano. Se añadieron 5,46 g de óxido de manganeso (IV) (activado sobre carbón) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de un lecho de celita. El filtrado se evaporó *in*

vacuo para obtener 1,2 g de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ona como un aceite.

C16H16F3NOS (327,37), MS(ESI): 328,1 ($M+H^+$).

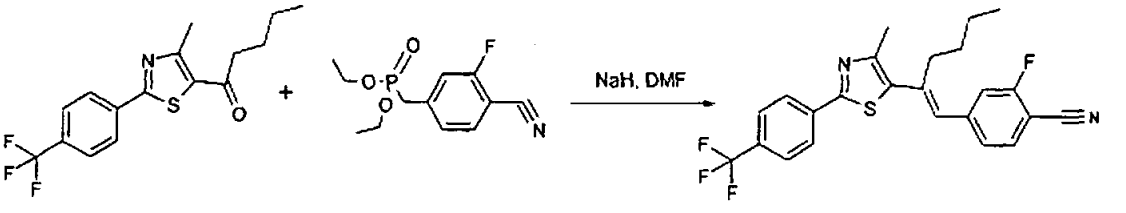
Éster dietílico del ácido (4-Ciano-3-fluoro-bencil)-fosfórico



Se disolvieron 2,2 g de 4-Bromometil-2-fluoro-benzonitrilo en 2,0 ml de trietil fosfito y se agitó a 150°C durante cuatro horas. Luego se eliminó la trietil fosfito *in vacuo* para obtener 2,5 g de éster dietílico del ácido (4-Ciano-3-fluoro-bencil)-fosfónico como un aceite.

C12H15FNO3P (271,23), MS(ESI): 272,1 ($M+H^+$).

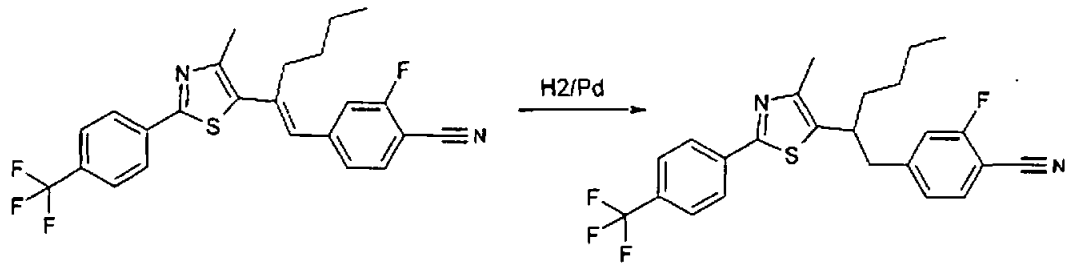
2-Fluoro-4-{(E)-2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hex-1-enil}-benzonitrilo



Se disolvió 1,0 g de éster dietílico del ácido (4-Ciano-3-fluoro-bencil)-fosfónico en 50 ml de tetrahidrofurano y se enfrió en un baño de hielo. A 0°C se le añadieron 103 mg de hidruro de sodio y la mezcla se agitó durante quince minutos. Luego se añadió gota a gota 1,2 g de 1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ona disuelta en 20 ml de tetrahidrofurano. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Luego se añadieron 1,0 g de éster dietílico del ácido (4-Ciano-3-fluoro-bencil)-fosfónico y 103 mg de hidruro de sodio, y la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional. Luego se añadieron 20 ml de agua y la mezcla se extrajo cinco veces con porciones de 25 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, luego se eliminó el disolvente *in vacuo* para obtener 1,6 g de 2-Fluoro-4-{(E)-2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hex-1-enil}-benzonitrilo como un aceite amarillo.

C24H20F4N2S (444,50), MS(ESI): 445,1 ($M+H^+$), Rf(n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,65.

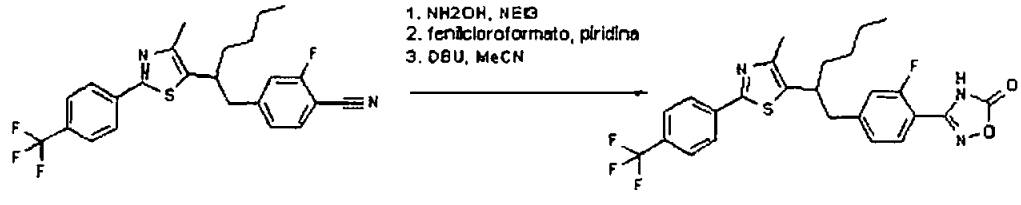
2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-benzonitrilo



Se disolvió 1,6 g de 2-Fluoro-4-{(E)-2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hex-1-enil}-benzonitrilo en una mezcla de 10 ml de metanol y 10 ml de acetato de etilo. Se añadieron 300 mg de paladio (5% sobre carbono) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de tres horas, el catalizador se filtró a través de un lecho de celita y el filtrado se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 1,2 g de 2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-benzonitrilo como un liofilizado.

C24H22F4N2S (446,51), MS(ESI): 447,2 ($M+H^+$).

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



De acuerdo con el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-benzonitrilo.

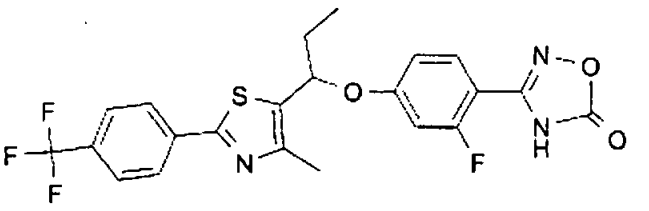
El racemato se separó en sus enantiómeros por el método ya descrito en la presente memoria.

C25H23F4N3O2S (505,54), MS(ESI): 506,1 ($M+H^+$).

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

Ejemplo 35

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



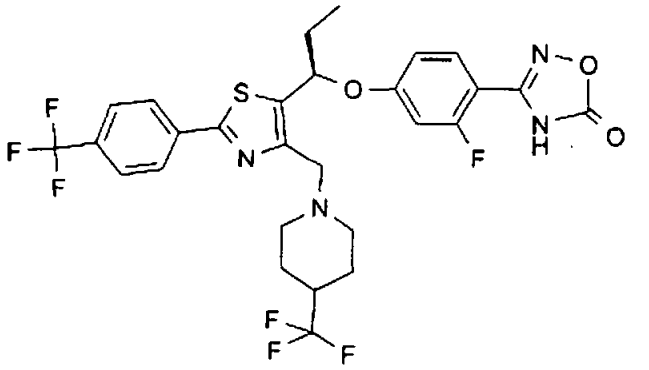
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)- 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo.

C22H17F4N3O3S (479,46), MS(ESI): 480,0 ($M+H^+$).

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD, columna 350x50 mm, 20 µm) con 25% metanol/75% dióxido de carbono como eluyente (120 bars, caudal: 230 ml/min, UV 230 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD, columna 250x4,6 mm, 20 µm) con 10% metanol/90% dióxido de carbono como eluyente (100 bars, caudal: 3 ml/min, UV 230 nm): enantiómero levógiro: >99% de ee, Tr = 5,22 min; enantiómero dextrógiro: >99% de ee, Tr = 6,81 min.

Ejemplo 36

(+)-3-(2-Fluoro-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



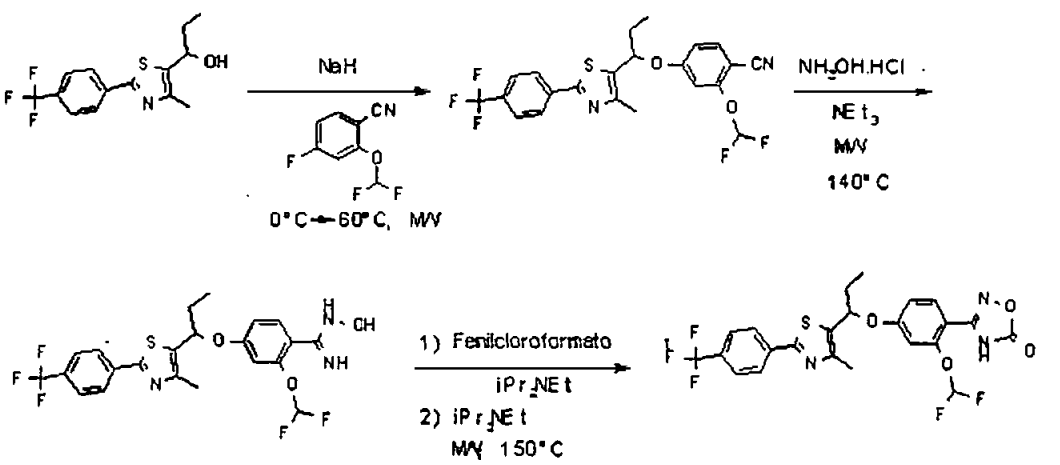
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo (+)-3-(2-fluoro-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (S)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo.

C28H25F7N4O3S (630,59), MS(ESI): 631,2 ($M+H^+$).

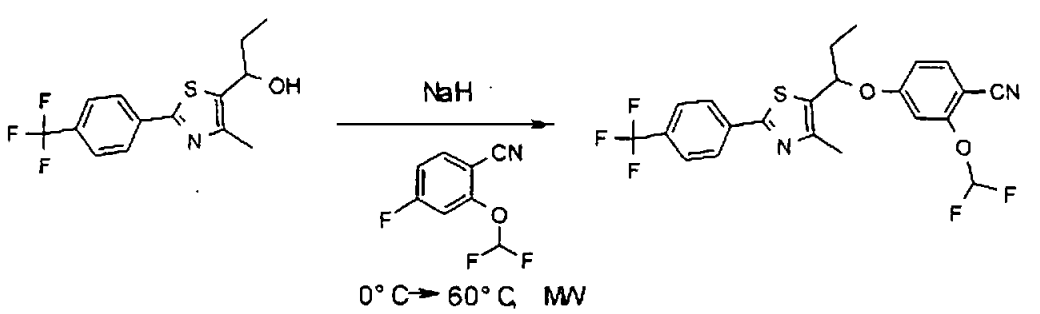
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento B:

Ejemplo 37

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



2-Difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo

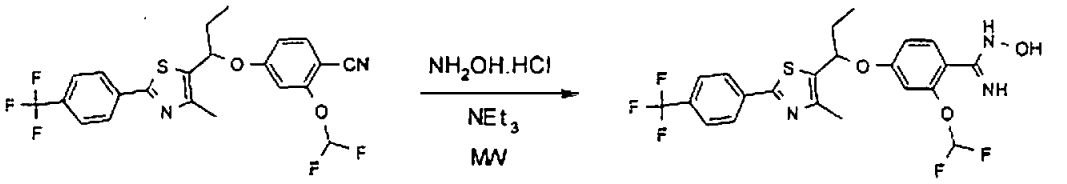


A una disolución de 1,7 g de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol en 4,7 mL de dimetilformamida a 5°C se le añadieron 250 mg de una suspensión al 55% de hidruro de sodio en aceite mineral. El volumen de reacción se completó con dimetilformamida hasta aproximadamente 8,5 mL. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C. Se añadieron lentamente 4,3 mL de la mezcla resultante a una disolución de 450 mg de 2-difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo en 2 mL de dimetilformamida a 5°C. La mezcla resultante se agitó a 5°C dejando que la temperatura se calentara hasta temperatura ambiente. Luego se calentó en un tubo sellado hasta 60°C bajo irradiación de microondas durante 15 minutos. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se

filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 50/ acetato de etilo 50) para producir 490 mg de 2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo.

C22H17F5N2O2S (468,45), MS(ESI): (M+H$^+$) 469,0 (M+H$^+$).

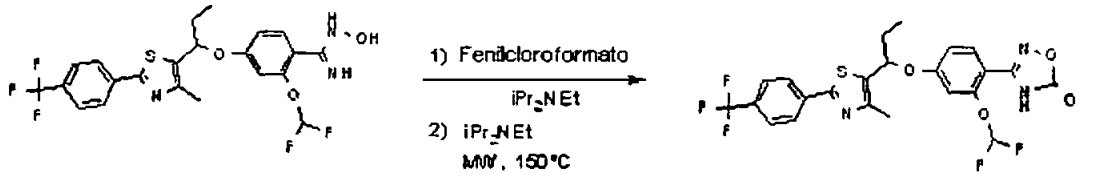
2-Difluorometoxi-N-hidroxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzamidina



A una disolución de 485 mg de 2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo en 10 mL de metanol se le añadieron 4,166 mL de trietilamina seguida de 316 mg de hidrocloruro de hidroxilamina. La mezcla resultante se calentó en un tubo sellado hasta 140°C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 60/ acetato de etilo 40) para producir 320 mg de 2-difluorometoxi-N-hidroxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzamidina.

C22H20F5N3O3S (501,48), MS(ESI): 502,0 (M+H$^+$).

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



A una disolución de 315 mg de 2-difluorometoxi-N-hidroxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzamidina en 6,5 mL de tetrahidrofurano, a 0°C, se le añadió 1,5 mL de N,N-diisopropiletilamina seguida de 0,08 mL de fenil cloroformato. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a 0°C, luego se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato

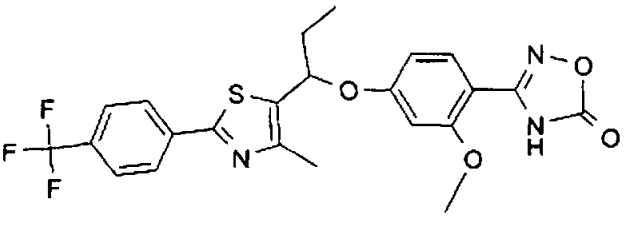
magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en 6,5 ml de tetrahidrofurano y 0,3 ml de N,N-diisopropiletilamina. La disolución resultante se calentó en un tubo sellado hasta 150°C bajo irradiación de microondas durante 15 minutos. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter diisopropílico 100 seguido de un gradiente de diclorometano 100 a diclorometano 90/ metanol 10) para producir 31 mg de 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona.

C23H18F5N3O4S (527,47), MS(ESI): 528,0 ($M+H^+$).

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD, columna 350x50 mm, 20 µm) con 25% metanol/75% dióxido de carbono como eluyente (108 bars, caudal: 200 ml/min, UV 254 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD, columna 250x4,6 mm, 5 µm) con 20% metanol/80% dióxido de carbono como eluyente (100 bars, caudal: 3 ml/min, UV 220 nm): enantiómero levógiro: >99% de ee, Tr = 3,20 min; enantiómero dextrógiro: >99% de ee, Tr = 6,30 min.

Ejemplo 38

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



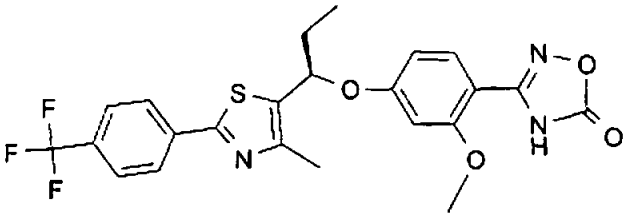
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo.

C23H20F3N3O4S (491,49), MS(ESI): 492 ($M+H^+$).

El racemato se separó en sus enantiómeros por HPLC en fase quiral (Chiralcel OJ-H, columna 210x20 mm, 5 µm) con 30% etanol/70% heptano como el eluyente

(caudal: 25 ml/min, UV 254 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por HPLC analítica en fase quiral (Chiralcel OJ-H, columna 250x4,6mm, 5 µm) con 30% etanol/70% heptano como eluyente (caudal: 1 ml/min, UV 254 nm): enantiómero levógiro: >99% de ee, Tr = 8,06 min; enantiómero dextrógiro: >99% de ee, Tr = 11,66 min.

(+)-3-(2-Metoxi-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



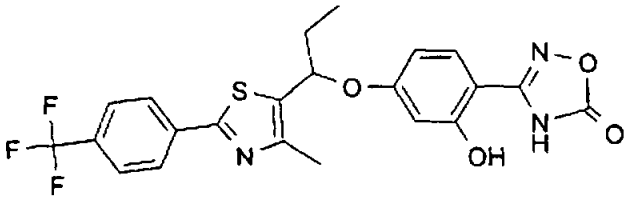
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo (+)-3-(2-metoxi-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo.

C23H20F3N3O4S (491,49), MS(ESI): 492,1 ($M+H^+$).

El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por HPLC analítica en fase quiral (Chiralcel OJ-H, columna 250x4,6mm, 5 µm) con 30% etanol/70% heptano como eluyente (caudal: 1 mL/min, UV 254nm) por comparación con la mezcla racémica: ee 96%, Rt = 10,43 min.

Ejemplo 39

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



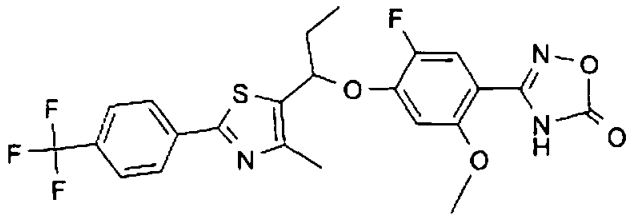
A una disolución agitada de 136 mg de 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona en 5 mL de diclorometano a –70°C se le añadió 0,6 mL de una disolución 1M de tribromuro de sodio en diclorometano. Después de 1h a –60°C, la mezcla de reacción se vertió en metanol y una disolución saturada acuosa de NaHCO3, luego se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico,

se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10) para proveer 22 mg de 3-(2-hidroxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona.

C22H18F3N3O4S (477,47), MS(ESI): 478 ($M+H^+$).

Ejemplo 40

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

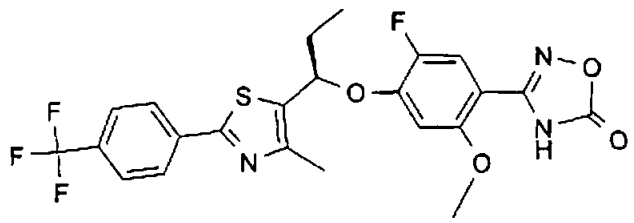


De acuerdo con el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(5-fluoro-2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4,5-difluoro-2-metoxibenzonitrilo existente en el mercado.

C23H19F4N3O4S (509,48), MS(ESI): 509,9 ($M+H^+$).

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak OJ, columna 250x21 mm, 5 µm) con 15% metanol/85% dióxido de carbono como eluyente (caudal: 90 ml/min, UV 210 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak OJ, columna 250x4,6 mm, 10 µm) con 10% metanol/90% dióxido de carbono como eluyente (100 bars, caudal: 3 ml/min, UV 210 nm): enantiómero levógiro: >99% de ee, Tr = 8,67 min; enantiómero dextrógiro: >99% de ee, Tr = 11,42 min.

(+)-3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



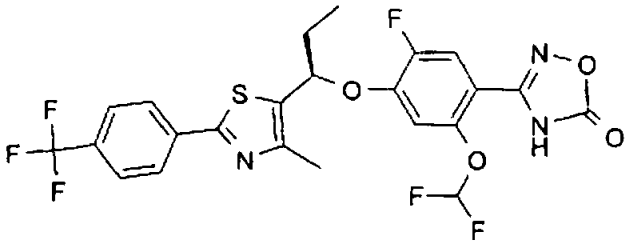
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo (+)-3-(5-fluoro-2-metoxi-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4,5-difluoro-2-metoxibenzonitrilo.

C23H19F4N3O4S (509,48), MS(ESI): 510,0 ($M+H^+$).

El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por HPLC analítica en fase quiral (Chiralcel OJ-H, columna 250x4,6mm, 5 µm) con 30% etanol/70% heptano como eluyente (caudal: 1 mL/min, UV 254nm) por comparación con la mezcla racémica: ee 96%, Rt = 8,63 min.

Ejemplo 41

(+)-3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

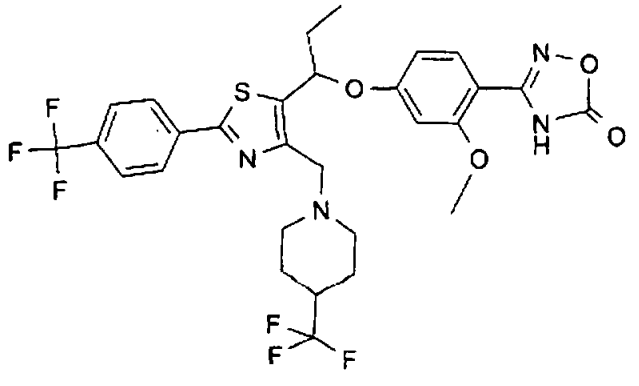


De acuerdo con el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo (+)-3-(2-difluorometoxi-5-fluoro-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-difluorometoxi-4,5-difluoro-benzonitrilo.

C23H17F6N3O4S (545,46), MS(ESI): 546,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 42

3-(2-Metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

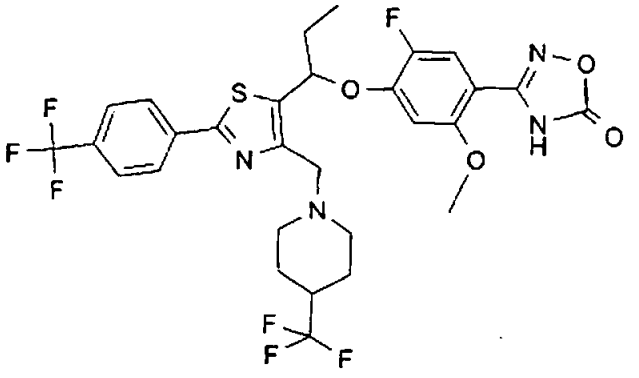


De acuerdo con el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-fluoro-2-metoxi-benzonitrilo. C29H28F6N4O4S (642,63), MS(ESI): 643,2 ($M+H^+$).

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD, columna 250x50 mm, 20 µm) con 35% metanol/65% dióxido de carbono como eluyente (70 bars, 30°C, caudal: 250 ml/min, UV 254 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD, columnA 250x4,6 mm, 10 µm) con 35% metanol/65% dióxido de carbono como eluyente (100 bars, caudal: 3 ml/min, UV 254 nm): enantiómero levógiro: >99% de ee, Tr = 2,7 min; enantiómero dextrógiro: >99% de ee, Tr = 5,7 min.

Ejemplo 43

3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-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-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(5-fluoro-2-metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4,5-difluoro-2-metoxi-benzonitrilo existente en el mercado.

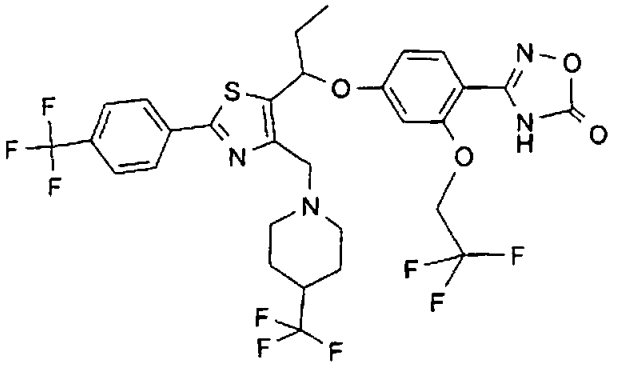
C29H27F7N4O4S (660,62), MS(ESI): 661,0 ($M+H^+$).

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD, columna 250x50 mm, 20 µm) con 10% metanol/90% dióxido de carbono como eluyente (140 bars, caudal: 250 ml/min, UV

254 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD, columna 250x4,6 mm, 20 µm) con 10% metanol/90% dióxido de carbono como eluyente (100 bars, caudal: 3 ml/min, UV 254 nm): enantiómero levógiro: >99% de ee, Tr = 11,89 min; enantiómero dextrógiro: >99% de ee, Tr = 16,92 min.

Ejemplo 44

3-(2-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



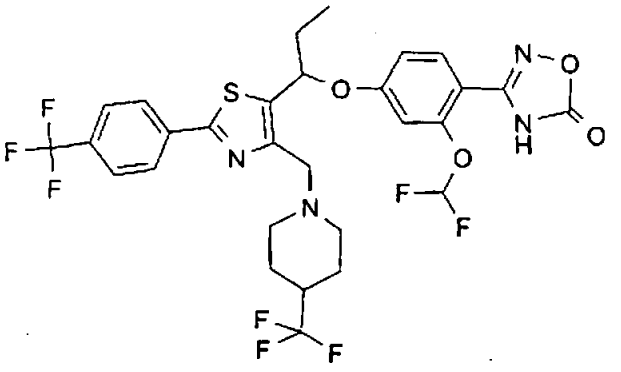
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo.

C30H27F9N4O4S (710,62), MS(ESI): 712,1 ($M+H^+$).

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD-H, columna 20 mm de diámetro, 5 µm) con 15% metanol/85% dióxido de carbono como eluyente (70 bars, 30°C, caudal: 100 ml/min, UV 254 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD-H, columna 250x4,6 mm, 5 µm) con 15% metanol/85% dióxido de carbono como eluyente (100 bars, caudal: 3 ml/min, UV 254 nm): primer enantiómero: >99% de ee, Tr = 2,85 min; segundo enantiómero: >99% de ee, Tr = 5,74 min.

Ejemplo 45

3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

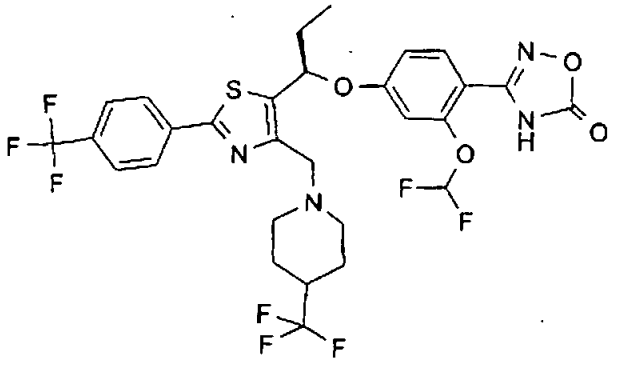


De acuerdo con el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo.

$C_{29}H_{26}F_8N_4O_4S$ (678,61), MS(ESI): 680,4 ($M+H^+$).

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD, columna 250x50 mm, 20 µm) con 20% acetonitrilo/80% dióxido de carbono como eluyente (105 bars, caudal: 200 ml/min, UV 254 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD-H, columna 250x4,6 mm, 5 µm) con 15% metanol/85% dióxido de carbono como eluyente (100 bars, caudal: 3 ml/min, UV 254 nm): enantiómero levógiro: >99% de ee, Tr = 3,14 min; enantiómero dextrógiro: >99% de ee, Tr = 5,34 min.

(+)-3-(2-Difluorometoxi-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



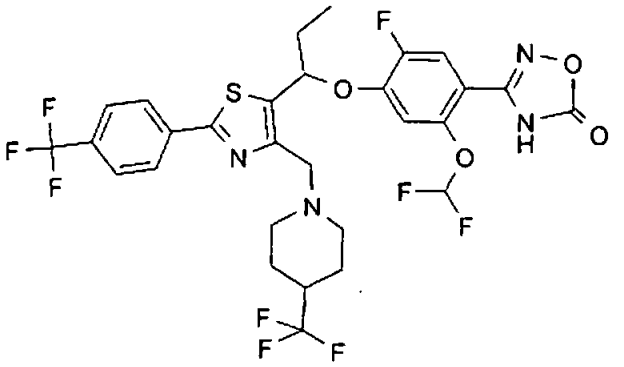
De acuerdo con el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (excepto por la etapa de adición de hidroxilamina que se llevó a cabo por irradiación de microondas a

100°C durante 2h), se obtuvo (+)-3-(2-difluorometoxi-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo.

C29H26F8N4O4S (678,61), MS(ESI): 679,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 46

3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-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-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-difluorometoxi-5-fluoro-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-difluorometoxi-4,5-difluoro-benzonitrilo.

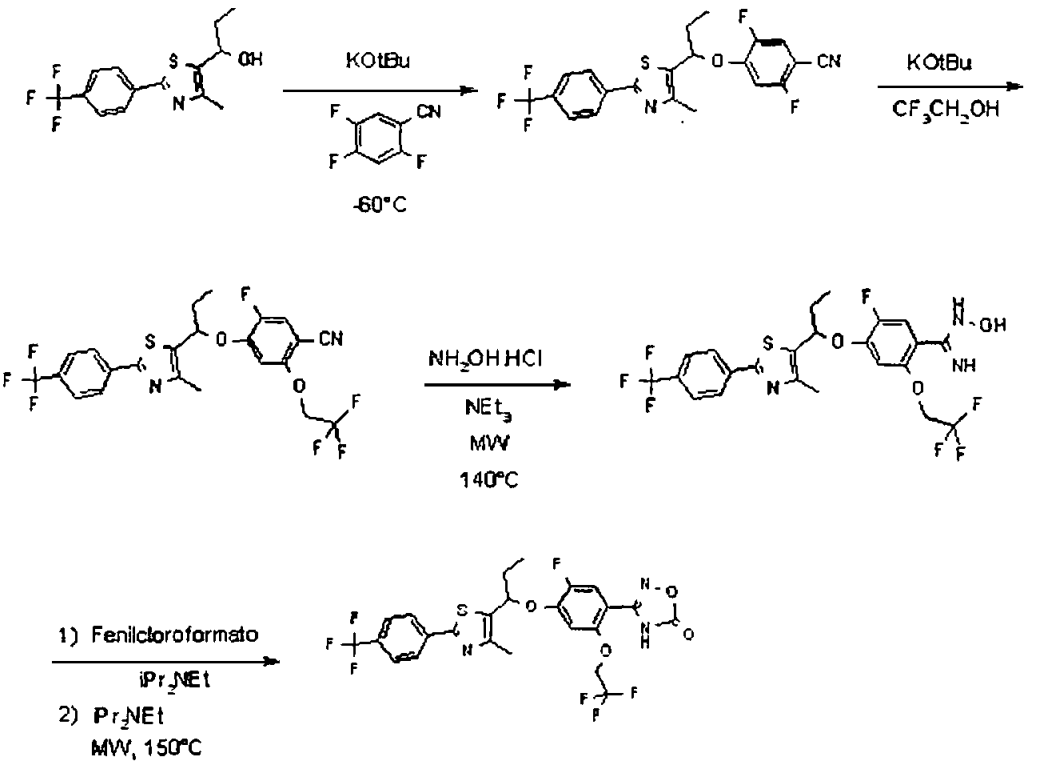
C29H25F9N4O4S (696,60), MS(ESI): 698,5 ($M+H^+$).

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD-H, columna 250x50 mm, 5 µm) con 5% metanol/95% dióxido de carbono como eluyente (129 bars, caudal: 100 ml/min, UV 254 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD-H, columna 250x4,6 mm, 5 µm) con 5% metanol/95% dióxido de carbono como eluyente (100 bars, caudal: 3 ml/min, UV 254 nm): enantiómero levógiro: >99% de ee, Tr = 10,1 min; enantiómero dextrógiro: >99% de ee, Tr = 15,5 min.

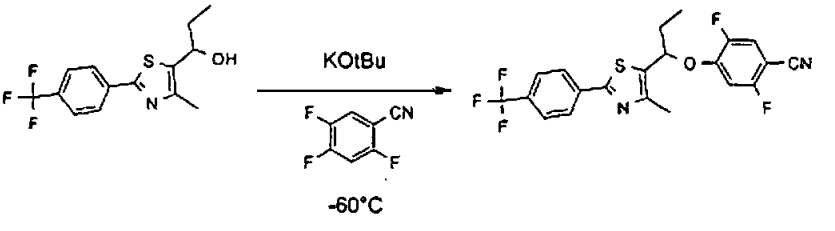
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento J:

Ejemplo 47

3-[5-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



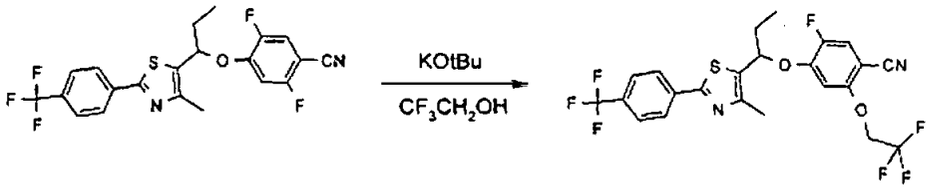
2,5-Difluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo



A una disolución de 900 mg de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol en 2 mL de tetrahidrofurano, a 5°C, se le añadieron lentamente 3,3 mL de una disolución molar de terc-butóxido de potasio en terc-butanol. Después de agitar a 5°C durante 30 minutos, la disolución resultante se añadió lentamente a una disolución de 469 mg de 2,4,5-trifluoro-benzonitrilo en 2 mL de tetrahidrofurano a -60°C. La mezcla resultante se agitó durante 1h a -60°C, luego se agitó durante la noche, dejando calentar hasta temperatura ambiente. Se vertió luego en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 80/ acetato de etilo 20) para producir 1,25 g de 2,5-difluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo.

C21H15F5N2OS (438,42), MS(ESI): 439,0 ($M+H^+$).

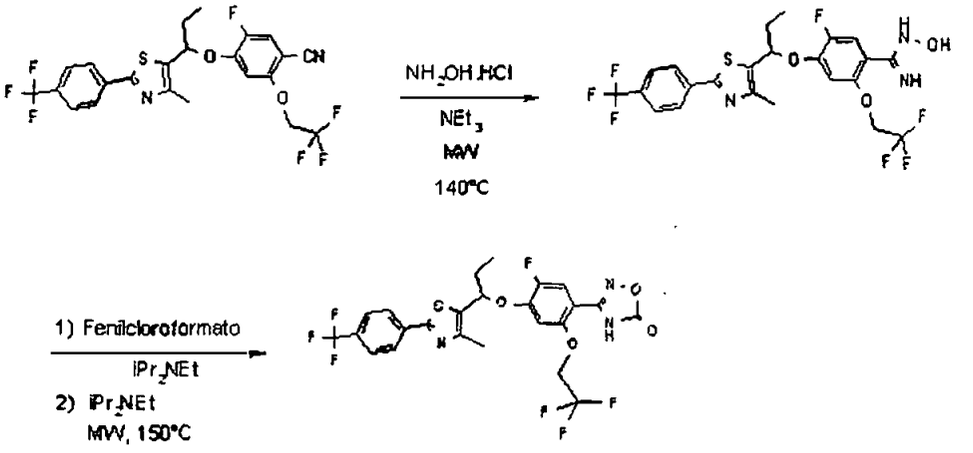
5-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo



A una disolución de 342 mg de trifluoroetanol en 2,1 mL de tetrahidrofurano a 5°C se le añadieron lentamente 4 mL de una disolución molar de terc-butóxido de potasio en terc-butanol. Después de agitar a 5°C durante 30 minutos, la disolución resultante se añadió lentamente a una disolución de 1,25 g de 2,5-difluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo en 5,6 mL de tetrahidrofurano a -60°C. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche dejando que la temperatura subiera hasta temperatura ambiente. Se vertió luego en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 70/ acetato de etilo 30) para proveer 1,09 g de 5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo.

C23H17F7N2O2S (518,45), MS(ESI): 519,0 ($M+H^+$).

3-[5-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-[5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-

fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo.

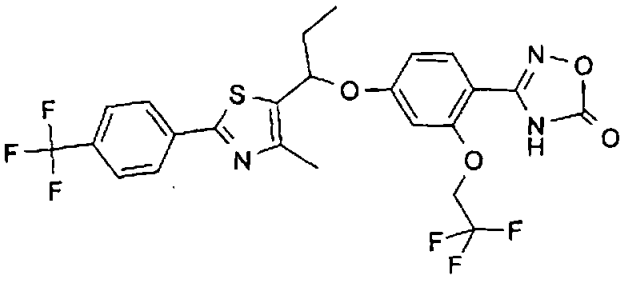
C24H18F7N3O4S (577,48), MS(ESI): 578,0 ($M+H^+$).

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD, columna 350x50 mm, 20 µm) con 15% metanol/85% dióxido de carbono como el eluyente (123 bars, caudal: 250 ml/min, UV 230 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD, columna 250x4,6 mm, 205 µm) con 10% metanol/90% dióxido de carbono como eluyente (100 bars, caudal: 3 ml/min, UV 230 nm): enantiómero levógiro: >99% de ee, Tr = 5,22 min; enantiómero dextrógiro: >99% de ee, Tr = 6,81 min.

3-[5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona también puede prepararse de acuerdo con el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, comenzando por 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4,5-difluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo.[6]

Ejemplo 48

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



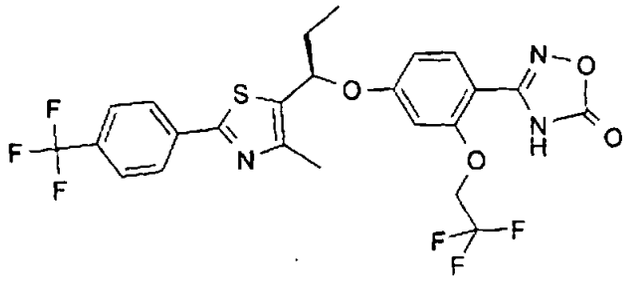
De acuerdo con el método descrito para 3-[5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-[4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo que se preparó de acuerdo con el procedimiento A.

C24H19F6N3O4S (559,49), MS(ESI): 560 ($M+H^+$).

[6] WO2005/111003

El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD, columna 250x50 mm, 5 µm) con 25% MeOH y 0,1% trietilamina en dióxido de carbono como el eluyente (130 bars, caudal: 90 ml/min, UV 205 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD, columna 250x4,6 mm, 5 µm) con 20% MeOH y 0,1% dióxido trietilamina en dióxido de carbono como eluyente (100 bars, caudal: 3 ml/min, UV 205 nm): enantiómero levógiro: >99% de ee, Tr = 2,94 min; enantiómero dextrógiro: >99% de ee, Tr = 5,11 min.

(+)-3-[4-{(R)-1-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



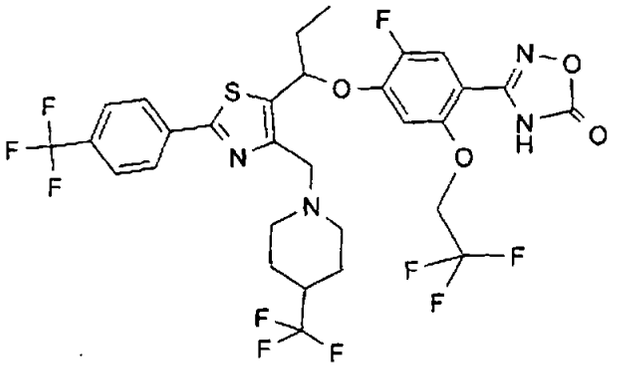
Siguiendo el procedimiento B, de acuerdo con el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo (+)-3-[4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo.

C24H19F6N3O4S (559,49), MS(ESI): 560,1 ($M+H^+$).

El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía de fluidos supercríticos en fase quiral (Chiralpak AD, columna 250x4,6 mm, 5 µm) con 20% metanol/80% dióxido de carbono como eluyente (100 bars, caudal: 3 mL/min, UV 254nm) por comparación con la mezcla racémica: ee >99%, Rt = 5,49 min.

Ejemplo 49

3-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

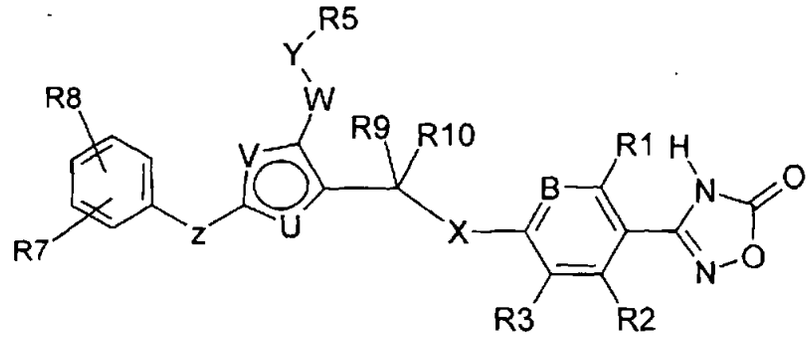


De acuerdo con el método descrito para 3-[5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2,4,5-trifluoro-benzonitrilo.

C30H26F10N4O4S (728,61), MS(ESI): 730,6 ($M+H^+$).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I:



fórmula I

en la que

R1 es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), SCH3, CN, arilo (C6-C10), en el que alquilo, alquileno y arilo no están sustituidos o están sustituidos 1 a 5 veces con F;

B es C(R4) o N;

R2, R3 son independientemente

H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), SCH3, CN, arilo (C6-C10), en el que alquilo, alquileno y arilo no están sustituidos o están sustituidos 1 a 5 veces con F;

R2 y R3 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo arilo o (C6-C10) o heteroarilo (C5-C10).

R4 es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), SCH3, CN, arilo (C6-C10), en el que alquilo, alquileno y arilo no están sustituidos o están sustituidos 1 a 5 veces con F;

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

Z es un enlace, alquileno (C1-C8), alquenileno (C2-C8), alquilideno (C2-C8) o alquileno (C1-C6)-O-alquilo (C1-C6);

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

W es un enlace, alquileno (C1-C8), alquenileno (C2-C8), en el que alquileno y alquenileno no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con OH y F;

Y es un enlace, O, S, S(O), S(O)2, N(R6) y

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), en el que 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), alquenilo (C2-C8), alquilen (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), en el que alquilo y alquenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F y O-alquilen (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), heterocicloalquenilo (C3-C9) o 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);

R7, R8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C4)-H, SCF3, SF5, S(O)2CF3, alquilen (C0-C4)-O-arilo (C6-C12), alquilen (C0-C4)-arilo (C6-C12), NO2, en los que alquilo y alquileno no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F y arilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido con halógeno, alquilo (C1-C4) o O-alquilo (C1-C4);

R9 es alquilo (C1-C6), alquenilo (C2-C6), alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14), alquilen (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), alquilen (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C8), alquilen (C0-C6)-cicloalquenilo (C3-C8), en el que alquilo y alquileno no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F y arilo, heteroarilo, cicloalquilo y cicloalquenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con halógeno, alquilo (C1-C4), -CF3, -CHF2 o O-alquilo (C1-C4);

R10 es H, F, alquilo (C1-C6), alquenilo (C2-C6), alquilen (C0-C6)-arilo (C6-C14), alquilen (C0-C6)-heteroarilo (C5-C15), alquilen (C0-C6)-cicloalquilo (C3-C8), alquilen (C0-C6)-cicloalquenilo (C3-C8), en el que alquilo y alquileno no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F y arilo, heteroarilo, cicloalquilo y cicloalquenilo no

están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con halógeno, alquilo (C1-C4), -CF3, -CHF2, o O-alquilo (C1-C4);

en todas sus formas estereoisómeras, formas enantiómeras y mezclas en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables y formas tautoméras.

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

B es C(R4) y

R4 es H.

3. Compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que

X es O, O-CH2.

4. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 3, en los que

R1 es H, halógeno, alquilo (C1-C4), alquilen (C0-C4)-O-alquilen (C0-C2)-H, cicloalquilo (C3-C6), fenilo, en el que alquilo, alquileno y fenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F.

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

R2 es H y

R3 es H, F

o

R2 y R3 junto con los átomos C a los que están unidos forman un anillo arilo (C6) o heteroarilo (C5-C6).

6. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 5, en los que

W es CH2,

Y es un enlace,

R5 es H.

7. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 6, en los que

Z es un enlace.

8. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 7, en los que

U es S y

V es N.

9. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 8, en los que

R7 es F, Cl, alquilo (C1-C4), alquilen (C0-C2)-O-alquilen (C1-C2)-H, alquilen (C0-C4)-fenilo, en el que alquilo, alquileno y fenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F, y

R8 es H.

10. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 9, en los que

R9 es alquilo (C1-C4), alquilen (C0-C3)-arilo (C6-C10), alquilen (C0-C3)-heteroarilo (C5-C6), alquilen (C0-C3)-cicloalquilo (C3-C6), en el que alquilo y alquileno no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F y arilo, heteroarilo y cicloalquilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con halógeno, alquilo (C1-C4), -CF3, -CHF2 o O-alquilo (C1-C4); y

R10 es H.

11. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 10, en los que

W es un enlace, alquileno (C1-C3);

Y es un enlace, N(R6) y

R5 es H, alquilo (C1-C3), en el que alquilo puede estar mono, di o trisustituido con F;

R6 es H, alquilo (C1-C3), en el que alquilo puede estar mono, di o trisustituido con F;

R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)), forman un heterocicloalquilo (C4-C6), que puede contener adicionalmente 1 ó 2 heteroátomos N, O, S y que puede no estar sustituido o estar mono o disustituido con F, CF3, alquilo (C1-C3), O-alquilo (C1-C3);

12. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 11, en los que uno o más sustituyentes tienen el siguiente significado:

R1 es H, halógeno, OH, O-alquilo (C1-C2), cicloalquilo (C3-C6), en el que alquilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido con F;

R2 es H;

R3 es H, F;

B es C(R4) y

R4 es H;

X es O, O-CH2;

V es N y

U es O, S;

W es un enlace, CH2;

Y es un enlace, N(R6);

R5 es H, alquilo (C1-C3), en el que alquilo puede estar mono, di o trisustituido con F;

R6 es H, alquilo (C1-C3), en el que alquilo puede estar mono, di o trisustituido con F;

R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)), forman un heterocicloalquilo (C4-C6), que puede contener adicionalmente 1 ó 2 heteroátomos N, O; S y que puede no estar sustituido o estar mono o disustituido con F, CF3, alquilo (C1-C3), O-alquilo (C1-C3); preferiblemente piperidina que no está sustituida o está

mono o disustituida con F, CF3, alquilo (C1-C3), O-alquilo (C1-C3); más preferiblemente piperidina monosustituida con CF3;

Z es un enlace;

R7 es H, halógeno, alquilo (C1-C3), O-alquilo (C1-C3), fenilo, en el que alquilo y fenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F;

R8 es H;

R9 es alquilo (C1-C4), alquilen (C0-C3)-fenilo, alquilen (C0-C3)-heteroarilo (C5-C6), alquilen (C0-C3)-cicloalquilo (C3-C6), en el que alquilo, alquileno, fenilo y heteroarilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F;

R10 es H.

13. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 12, en los que uno o más sustituyentes tienen el siguiente significado:

R1 es H, halógeno, alquilen (C1-C2)-O-alquilo (C1-C2), cicloalquilo (C3-C6), en el que alquileno y alquilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F;

R2 es H;

R3 es H, F;

B es C(R4) y

R4 es H;

X es O, O-CH2;

V es N y

U es O, S;

W es CH2;

Y es un enlace;

R5 es H;

Z es un enlace;

R7 es H, halógeno, alquilo (C1-C3), O-alquilo (C1-C3), fenilo, en el que alquilo y fenilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F;

R8 es H;

R9 es alquilo (C1-C4), alquilen (C0-C3)-fenilo, alquilen (C0-C3)-heteroarilo (C5-C6), alquilen (C0-C3)-cicloalquilo (C3-C6), en el que alquilo, alquileno, fenilo, cicloalquilo y heteroarilo no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F;

R10 es H.

14. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 13, en los que uno o más sustituyentes tienen el siguiente significado:

B es C(R4), N;

R1 es H, F, Cl, Br, OH, O-CH3, O-CHF2, O-CH2-CF3, CF3, CH2-CH3, CH2-O-CH2-CF3, CH2-O-CH3, CH2-O-CH2-CH3; ciclopropilo;

R2 es H;

R3 es H, F;

R4 es H;

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.

X es O, CH2, O-CH2;

V es N,

U es S;

W es CH2;

Y es un enlace, N(R6);

R5 es H;

R5 y R6, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos (Y = N(R6)), forman una piperidina que está monosustituida con CF3;

Z es un enlace;

R7 es CF3;

R8 es H;

R9 es CH3, CH2CH3, C3H7, C4H9, CF3, CF2-CH2-CH3, fenilo, CH2-fenilo, CH2-CH2-fenilo, CH2-4-F-fenilo, CH2-piridilo, CF2-ciclopropilo, CF2-4-CHF2-fenilo;

R10 es H.

15. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 14.

16. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, y una o más sustancias activas que tienen efectos beneficiosos en las alteraciones metabólicas o trastornos asociados frecuentemente con éstas.

17. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, y uno o más antidiabéticos.

18. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, y uno o más moduladores de lípidos.

19. El uso de los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento y/o la prevención de trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de uso de la glucosa.

20. El uso de los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento y/o la prevención de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.

21. El uso de los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento y/o la prevención la diabetes mellitus, incluyendo la prevención de secuelas asociadas con ésta.

22. El uso de los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento y/o la prevención de dislipidemias y sus secuelas.

23. El uso de los compuestos de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento y/o la prevención de estados que pueden estar asociados con el síndrome metabólico.

24. El uso de compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento y/o la prevención del trastorno de desmielinización u otros trastornos de los sistemas nerviosos central y periférico.

25. El uso de compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, combinados con por lo menos un compuesto activo adicional, para tratar trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de uso de la glucosa.

26. El uso de compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, combinados con por lo menos un compuesto activo adicional, para tratar trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.

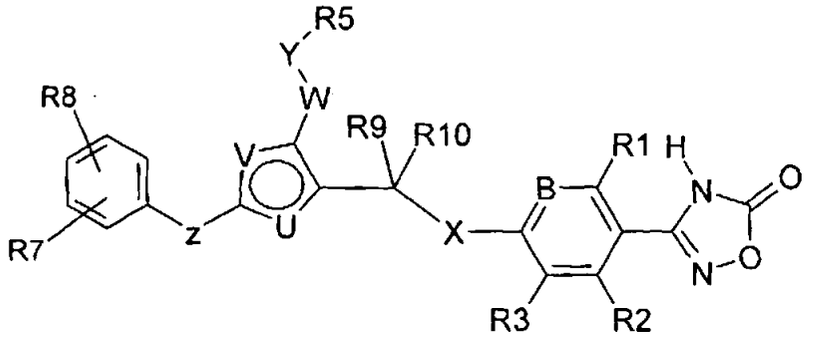
27. Un procedimiento para preparar un producto farmacéutico que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende mezclar el compuesto activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y poner esta mezcla en una forma de administración adecuada.

Resumen

DERIVADOS DE FENIL-[1,2,4]-OXADIAZOL-5-ONA CON GRUPO FENILO, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

La invención se refiere a derivados de fenil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona con grupo fenilo en todas sus formas estereoisómeras y sus mezclas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y formas tautómeras que muestran actividad agonista de PPARdelta.

Se describen compuestos de fórmula I,



(I)

en la que los radicales son como se han definido, y sus sales fisiológicamente aceptables y procedimientos para su preparación. Los compuestos son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de 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 de los sistemas nerviosos 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) Nº de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

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

(72) Inventor(es) **DR. STEFANIE KEIL, DR. PATRICK BERNADELLI, DR. MATHIAS URMANN, DR. HANS MATTER, DR. WOLFGANG WENDLER, DR. MAIKE GLIEN, , DR. KAREN CHANDROSS, LAN LEE**

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

(30) Prioridad	(31) **Nº Prioridad**	32) **Fecha**	(33) **País**
	05021235.6	**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**
Nº de solicitud **PCT/EP2006/009304**

(87) Publicación internacional
Fecha: **12/04/2007**
Nº publicación: **WO 2007/039178 A2**

(54) Titulo: **DERIVADOS DE FENIL-[1,2,4]-OXADIAZOL-5-ONA CON GRUPO FENILO, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung K 801
Vorg.
Eing.: 08. Aug. 2007
○ WV
☒ ablegen
○ Vert. wie Vorg./angegeb.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/009304

W1

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

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 DE2005/064	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP2006/009304	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 '4, 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

240

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-030800- -00000-0000
Fecha: 2008-03-28 14:11:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 248

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 Neva Cortes.

Fecha: _____

250

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 30800
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/009304
	Fecha inicio fase nacional	29/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5942

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
adpa11