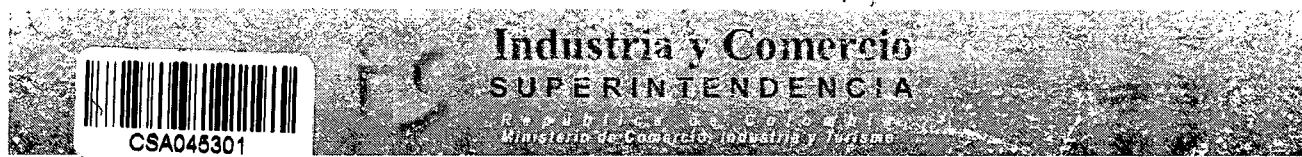


29



Organización y
Digitalización CSA Ltda

29



Delegatura de Propiedad Industrial ^{OK}
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

PCT

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

21. EXPEDIENTE No.

09-58528

54. TITULO: DERIVADOS DE SULFONIL-FENIL-2H-[1,2,4]OXADIAZOL-5-ONA, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO AGENTES FARMACÉUTICOS

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 413/12, A61K 31/4245, A61P 3/06

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS

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

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

22. BOGOTA, D.C.,

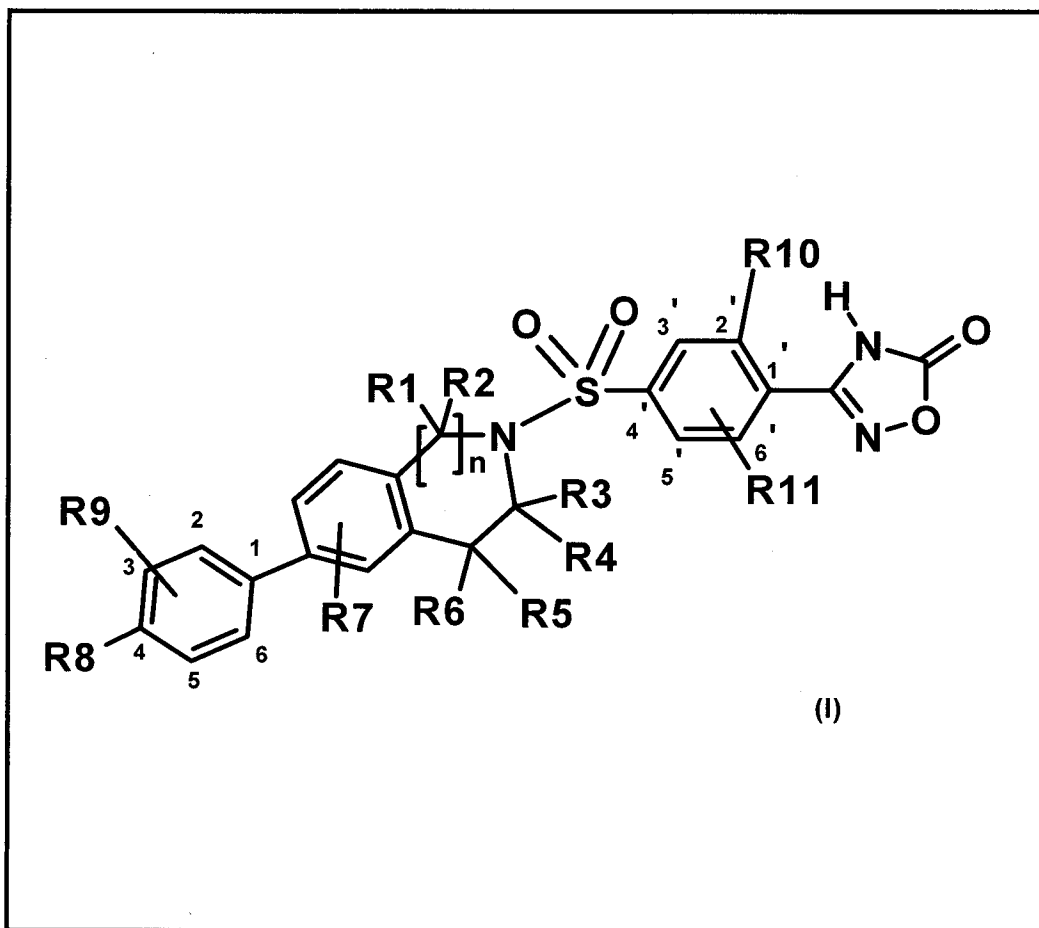
5 JUN 2000

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PETITORIO	
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN ENTRADA EN FASE NACIONAL		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 09-058528- -00000-0000 Fecha: 2009-06-05 15:06:56 Dep. 2020 NUECREACIONE Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios. 137	
		SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo I ☒ Capítulo II			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SANOFI-AVENTIS Dirección: 174, avenue de France 75013 Paris FRANCIA Nacionalidad o Domicilio: Paris - FRANCIA Lugar de Constitución: FRANCIA Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA Dirección: CALLE 94A No. 7A-09 Teléfono: 610 7420 Fax: 610 0706 E-mail: info@castellanosyco.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 2.930.616 TPA 2.698	
4 INVENTOR (ES) (72)	VER ANEXO No. 1		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/010390 Fecha 30/11/2007 Publicación Internacional No. WO 2008/071311 A1 Fecha 19/06/2008			
6 Título (54) DERIVADOS DE SULFONIL-FENIL-2H-[1,2,4]OXADIAZOL-5-ONA, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION Y SU USO COMO AGENTES FARMACEUTICOS			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 413/12, A61K 31/4245, A61P 3/06			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐		(33) País de Origen EP	(32) Fecha 14/12/2006
			(31) Número de Solicitud 06025880,3
9 Comprobantes de pago Nos. 09-40,764y 09-40,769 Fecha Junio 3 de 2009			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación, Forma PCT/IB/304

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

FIRMA:


LUIS PATIÑO LEYVA

C.C. No. 2.930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.

5 JUN. 2009

CASTELLANOS & CO LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

**ANEXO # 1
INVENTORES**

1. **Dr. STEFANIE KEIL** ✓
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
2. **Dr. MATTHIAS URMANN** ✓
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
3. **Dr. KARL SCHOENAFINGER** ✓
Holunderweg 8
63755 Alzenau
ALEMANIA
4. **Dr. WOLFGANG WENDLER** ✓
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
5. **Dr. MAIKE GLIEN** ✓
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
6. **Dr. HANS-LUDWIG SCHAEFER** ✓
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
7. **Dr. EUGEN FALK** ✓
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

P20243
4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 40,764
FECHA : JUNIO 3 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-058528- -00000-0000

Fecha: 2009-06-05 15:06:56 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	91377661	03/06/2009	3,161,880.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 40,769
FECHA : JUNIO 3 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-058528- -00000-0000

Fecha: 2009-06-05 15:08:56 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	91377661	03/06/2009	3,161,880.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

**G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

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

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

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

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

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

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

MERLIER Josiane, Director Patent Administration

Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia.

-3 JUN 2009

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

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

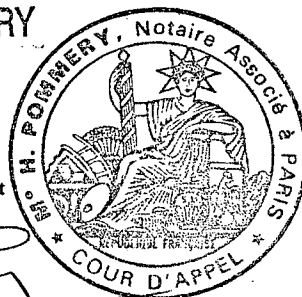
- 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas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

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

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

Firmado en Paris el de de

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



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Maître POMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

6. le 20/12/06

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

8. sous n° 174190

9. Sceau :

Mme TEPLIER

10. Signature :

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

Como Notario Veintidós del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

- 3 JUN 2009

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTIDÓS

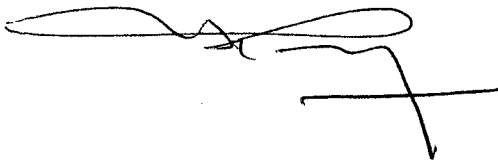
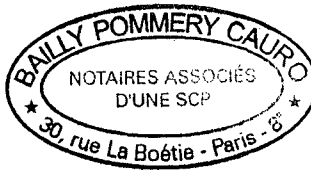
CERTIFICATION

COMPANIES

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

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

Hervé POMMERY
NOTAIRE

CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

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

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

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Hervé POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

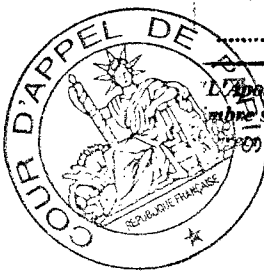
6. le 22/02/2007

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

8. sous n° 17350

9. Sceau :

10. Signature :



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

Como Notario Venticés del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia.

- 3 JUN 2009

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VENTISES

DECLARATION
(Convention de la Haye du 7 octobre 1961)

Je soussigné, *[Signature]*,
docteur en droit, *[Signature]*,
avocat à la Cour d'appel de Paris.

Je soussigné, *[Signature]*,
docteur en droit, *[Signature]*,
avocat à la Cour d'appel de Paris.

Notaire

Je soussigné, *[Signature]*,
docteur en droit, *[Signature]*,
avocat à la Cour d'appel de Paris.

Je soussigné, *[Signature]*,
docteur en droit, *[Signature]*,
avocat à la Cour d'appel de Paris.

EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Français
Français - Espagnol

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

Contenido del documento:

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

Firma ilegible, Josiane Merlier.

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

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

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

CERTIFICADO:

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

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

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

Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia.

- 3 JUN 2009

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

Edgar Hermes Paixão Pardo
Francés - Español
Lic. 1706. Minjusticia

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUN 28 A 11:35

Bam
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

622036

Edgar Delgado
CONFIRMA AVANCE DEL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C., Colombia.

3 JUN 2009

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
19 June 2008 (19.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/071311 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)SCHAEFER, Hans-Ludwig [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).
FALK, Eugen [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/010390

(74) Agent: WINGEFELD, Renate; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patentabteilung, Industriepark Höchst, Gebäude K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(22) International Filing Date:

30 November 2007 (30.11.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

06025880.3 14 December 2006 (14.12.2006) EP

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

(72) Inventors; and

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

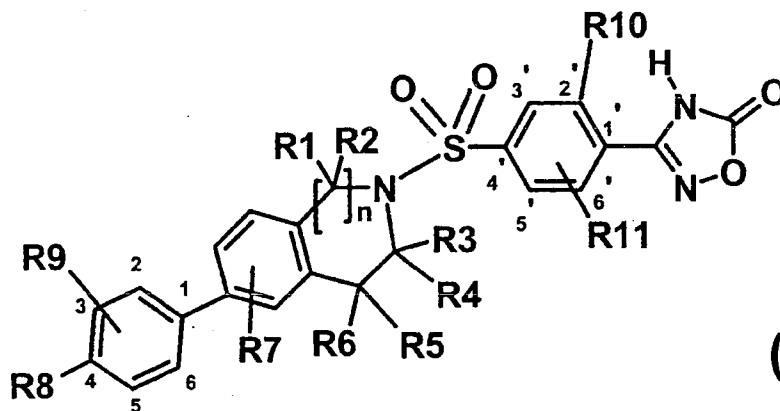
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

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



(I)

(57) Abstract: The invention relates to sulfonyl-phenyl-oxadiazolones and to their physiologically acceptable salts and physiologically functional derivatives showing PPARdelta or PPARdelta and PPARgamma agonist activity. What is described are compounds of the formula I, in which the radicals are as defined, and their physiologically acceptable salts and 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.

Description

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

5

The invention relates to sulfonyl-phenyl-oxadiazolones and to their physiologically acceptable salts and physiologically functional derivatives showing PPARdelta or PPARdelta and PPARalpha agonist activity.

10 PPARdelta agonists having a sulfonamide group are described in WO 2003/097607, WO 2004/005253 and DE 10335449 as well as in WO 2004/092117. Compounds comprising an oxadiazolone feature are disclosed in WO 2005/097786.

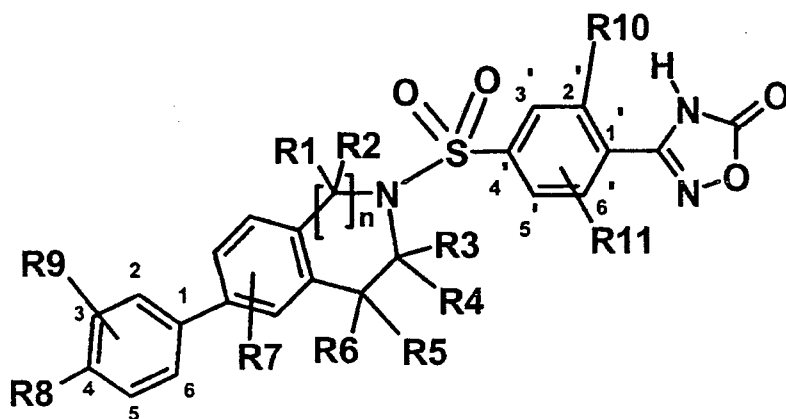
15 The invention was based on the object of providing compounds which permit therapeutically utilizable modulation of lipid and/or carbohydrate metabolism and are thus suitable for the prevention and/or treatment of diseases such as type 2 diabetes and atherosclerosis and the diverse sequelae thereof.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

20

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

25

Compounds of the present invention are described by formula I:



formula I

5 wherein

n is 0,1

10 R1, R2 are independently H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene -(C3-C7) cycloalkyl, (C0-C4) alkylene -(C6-C10) aryl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F;

15 R3, R4 are independently H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene -(C3-C7) cycloalkyl, (C0-C4) alkylene -(C6-C10) aryl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F;

20 R5, R6 are independently H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene -(C3-C7) cycloalkyl, (C0-C4) alkylene -(C6-C10) aryl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F; or

R5 and R6 together with the carbon atom carrying them form a (C3-C7) cycloalkyl ring, wherein one carbon atom can be replaced by one heteroatom O, S, N;

25

R7 is H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F;

5 R8, R9 are independently H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, -CO-O-(C0-C4)-alkylene-H, CO-O-phenyl, -CO-NR₁₂R₁₃, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F, NR₁₂R₁₃ and phenyl is unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by halogen, (C1-C4) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, or NR₁₂R₁₃; or

R8 and R9 together with the carbon atoms to which they are bonded form a (C5-C7) cycloalkyl ring, wherein one carbon atom can be replaced by one heteroatom O, S, N;

15 R10, R11 are independently H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, (C6-C10) aryl, wherein cycloalkyl and aryl are unsubstituted or 1- to 2-fold substituted by (C1-C4) alkyl and wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F;

20 R12, R13 are independently H, (C1-C6) alkyl;

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

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

30 n is 0,1

R1, R2 are independently H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene -(C3-C7) cycloalkyl, (C0-C4) alkylene -(C6-C10) aryl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F;

5 R3, R4 are independently H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene -(C3-C7) cycloalkyl, (C0-C4) alkylene -(C6-C10) aryl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F;

10 R5, R6 are independently H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene -(C3-C7) cycloalkyl, (C0-C4) alkylene -(C6-C10) aryl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F;

15 R7 is H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F;

20 R8, R9 are independently H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F;

25 R10, R11 are independently H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F;

Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I, wherein
n is 0.

30 Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I, wherein
n is 1.

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

R9 is in position 2.

- 5 Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I,
wherein
R9 is in position 3 if R8 and R9 together with the carbon atoms to which they
are bonded form a cycloalkyl ring.

- 10 Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I,
wherein
R11 is in position 3'.

- Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I,
15 wherein
R11 is in position 3' and
R10 is H.

- Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I,
20 wherein
R8 is CF₃.

- Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I,
wherein
25 R10 is Cl.

- Another embodiment according to the invention are compounds of the formula I,
wherein
R5 and R6 together with the carbon atom carrying them form a (C3-C7) cycloalkyl ring,
30 wherein one carbon atom can be replaced by one heteroatom O, S, N, preferably by
one heteroatom O.

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

n is 0,1;

R1, R2 are H;

5 R3, R4 are H;

R5, R6 are independently H, (C1-C6) alkyl, preferably, H, CH₃; or

R5 and R6 together with the carbon atom carrying them form a (C5-C6) cycloalkyl ring wherein one carbon atom can be replaced by one heteroatom O or N, preferably it forms a tetrahydropyran ring;

10 R7 is H;

R8 is CF₃, Cl;

R9 is in position 2 and

R9 is H, F, O-(C1-C4) alkyl, COOH, CO-O-phenyl, O-(C1-C4) alkyl-NR₁₂R₁₃, CO-O-(C1-C4) alkyl-NR₁₂R₁₃, CO-NH-(C1-C4) alkyl-NR₁₂R₁₃; or

15 R8 and R9 together with the carbon atoms to which they are bonded form a (C5-C6) cycloalkyl ring, wherein one carbon atom is replaced by one heteroatom O;

R10 is H, Cl, F, CH₃;

R11 is H, Cl, phenyl-CF₃;

R12, R13 are (C1-C4) alkyl.

20

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

n is 0,1;

R1, R2 are H;

25 R3, R4 are H;

R5, R6 are independently H, (C1-C6) alkyl, preferably, H, CH₃; or

R5 and R6 together with the carbon atom carrying them form a (C5-C6) cycloalkyl ring wherein one carbon atom is replaced by one heteroatom O, preferably a tetrahydropyran ring;

30 R7 is H;

R8 is CF₃, Cl;

R9 is H, O-(C1-C4) alkyl, COOH, CO-O-phenyl, preferably H, methoxy, COOH,

CO-O-phenyl; or

R8 and R9 together with the carbon atoms to which they are bonded form a (C5-C6) cycloalkyl ring, wherein one carbon atom is replaced by one heteroatom O;

R10 is H, Cl;

5 R11 is H, Cl, phenyl-CF₃;

R12, R13 are (C1-C4) alkyl, preferably methyl.

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

10 n is 0, 1;

R1, R2 are H;

R3, R4 are H;

R5, R6 are independently H, (C1-C6) alkyl, preferably, H, CH₃;

R7 is H;

15 R8 is CF₃;

R9 is H;

R10 is Cl;

R11 is H.

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

R1, R2 are H;

R3, R4 are H;

R5, R6 are independently H, (C1-C6) alkyl, preferably, H, CH₃;

25 R7 is H;

R8 is CF₃;

R9 is H, F;

R10 is H, Cl, F, CH₃;

R11 is H.

30

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

R5 is H and

R6 is H or

R5 is CH₃ and

R6 is CH₃;

5 R9 is H;

R10 is H, Cl.

Further embodiments according to the invention are the following compounds:

10 3-{4-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[3,3-Dimethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

15

3-{2-Chloro-4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

20

3-{2-Chloro-4-[3,3-dimethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{2-Chloro-4-[7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-sulfonyl]-phenyl}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

25

3-{3-Chloro-4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[5-(2-Methoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

30

5-Chloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzenesulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-benzoic acid phenyl ester

5-Chloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzenesulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-benzoic acid

3-{4-[5-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-{4-[3,3-(4-Spiro-tetrahydropyran)-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

10 3-{4'-Trifluoromethyl-6-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-biphenyl-3-yl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

3-(4-{5-[2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-4-trifluoromethyl-phenyl]-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

15 2-{1-[4-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzenesulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-5-trifluoromethyl-benzoic acid 2-dimethylamino-ethyl ester

20 N-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzenesulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-5-trifluoromethyl-benzamide

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

25 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 alkynyl is to be understood in the broadest sense to mean hydrocarbon residues, which has 1 to 4 triple bonds and can be linear, i. e. straight-chain, or branched. If not otherwise defined alkynyl has 2 to 8 carbon atoms. Examples of „-(C2-C8)-alkynyl" are alkynyl residues containing 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms are, for example ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl (= propargyl) or 2-butyngyl. 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, and alkylene, 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)-alkynyl, O-(C0-C6)-alkyl, O-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, O-(C0-C4) alkylene-(C3-C12)cycloalkyl, O-

(C0-C4) alkylene-(C3-C15)heterocycle, O-CO-O-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, O-CO-O-(C1-C4) alkyl, O-CO-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, O-CO-O-(C0-C4) alkylene-(C3-C15)heterocycle, S-(C1-C4)alkyl, S-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, S-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, S-(C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycle, SO-(C1-C4)alkyl, SO-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, SO-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, SO-(C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycle, SO₂-(C1-C4)alkyl, SO₂-(C0-C4) alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, SO₂-(C0-C4) alkylene-(C6-C10) aryl, SO₂-(C0-C4) alkylene-(C3-C15) heterocycle, SO₂-N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C6-C10)aryl, SO₂-N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-H, SO₂-N((C0-C4) alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C3-C13)cycloalkyl, SO₂-N((C0-C4)alkylene-H)-(C0-C4)alkylene-(C3-C15)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 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.

30

If not otherwise specified, 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.

If not otherwise defined cycloalkyl 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, biphenyl, for example 2-biphenyl, 3-biphenyl and 4-biphenyl, anthryl or fluorenyl. Biphenyl rings, naphthyl rings and, in particular, phenyl rings are further embodiments of aryl rings.

25

The term heterocycle is understood to mean saturated (heterocycloalkyl), partly unsaturated (heterocycloalkenyl) or unsaturated (heteroaryl) hydrocarbon rings containing from 3 to 15 carbon atoms in a mono- or bicyclic, fused, bridged or spirocyclic ring in which 1 to 5 carbon atoms of the 3 to 15 ring carbon atoms are replaced by heteroatoms such as nitrogen, oxygen or sulfur in which further the heteroatoms can be oxidized, for example N=O, S=O, SO₂. Examples of heterocycles are acridinyl, azaindole (1H-pyrrolopyridinyl), azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl,

30

azepinyl, azetidiny, aziridiny, benzimidazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnoliny, decahydrochinoliny, 4,5-dihydrooxazoliny, dioxazolyl, dioxaziny, 1,3-dioxolany, 1,3-dioxolenyl, 3,3-dioxo[1,3,4]oxathiaziny, 6H-1,5,2-dithiaziny, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazany, imidazolidiny, imidazoliny, imidazolyl, 1H-indazolyl, indoliny, indoliziny, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromany, isoindazolyl, isoindoliny, isoindolyl, isoquinoliny (benzimidazolyl), isothiazolyl, isothiazolidiny, isothiazoliny, isoxazolyl, isoxazoliny, isoxazolidiny, 2-isoxazoliny, ketopiperaziny, morpholiny, naphthyridiny, octahydroisoquinoliny, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolany, 1,4-oxazepany, 1,4-oxazepiny, 1,2-oxaziny, 1,3-oxaziny, 1,4-oxaziny, oxazolidiny, oxazoliny, oxazolyl, oxetany, oxocany, phenanthridiny, phenanthroliny, phenaziny, phenothiaziny, phenoxathiiny, phenoxaziny, phthalaziny, piperaziny, piperidiny, pteridiny, puriny, pyranly, pyraziny, pyrazolidiny, pyrazoliny, pyrazolyl, pyridaziny, pyrido-oxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridiny, pyridyl, pyrimidiny, pyrrolidiny, pyrrolidinony, pyrroliny, 2H-pyrroly, pyrroly, quinazoliny, quinoliny, 4H-quinoliziny, quinoxaliny, quinuclidiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinoliny, tetrahydroquinoliny, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyrany, tetrahydropyridiny, tetrahydrothiophenyl, tetraziny, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiaziny, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiaziny, 1,3-thiaziny, 1,4-thiaziny, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidiny, thiazoliny, thienyl, thietany, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiomorpholiny, thiophenolyl, thiophenyl, thiopyrany, 1,2,3-triaziny, 1,2,4-triaziny, 1,3,5-triaziny, 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.

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.

5

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.

10 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.

15

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).

20

In humans, PPARgamma exists in three variants, PPARgamma₁, gamma₂, and gamma₃, which are the result of alternative use of promoters and differential mRNA splicing. Different PPARs have different tissue distribution and modulate different 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

25

30

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).

- 10 Among the three PPAR-isoforms the physiological functions of PPARdelta have long remained an enigma. The first proposed pharmacological role for PPARdelta has been the regulation of cholesterol homeostasis. It was shown that the somewhat selective PPARdelta ligand L-165041 raises plasma cholesterol in a diabetic animal model (Berger J. et al., *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D. et al., *FEBS Lett.*, 2000, 473(3), 333-336). In obese, insulin resistant rhesus monkeys, the potent and selective PPARdelta ligand GW501516 raises HDL-cholesterol, decreases plasma LDL-cholesterol, triglycerides and insulin levels (Oliver, W. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2001, 98, 5306-5311). The dual PPARdelta/PPARalpha agonist YM-16638 significantly lowers plasma lipids in rhesus and cynomolgus monkeys (Goto, S. et al., *Br. J. Pharm.*, 1996, 118, 174-178) and acts in a similar manner in two weeks clinical trials in healthy volunteers (Shimokawa, T. et al., *Drug Dev. Res.*, 1996, 38, 86-92). More recent publications underline that PPARdelta is an important target for the treatment of dyslipidemia, insulin resistance, type 2 diabetes, atherosclerosis and syndrom X (Wang,Y-X. et al., *Cell*, 2003, 113, 159-170; Luquet, S. et al., *FASEB J.*, 2003, 17, 209-226 ; Tanaka, T. et al., *PNAS*, 2003, 100, 15924-15929 ; Holst, D. et al., *BioChem. Biophys. Acta*, 2003, 1633, 43-50; Dressel, U. et al., *Mol. Endocrin.*, 2003, 17, 2477-2493 ; Lee, C.H. et al., *Science*, 2003, 302, 453-457).
- 25 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).
- 30

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

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

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

Central demyelination (demyelination of the CNS) occurs in several conditions, often of uncertain etiology, that have come to be known as the primary demyelinating diseases. Of these, multiple sclerosis (MS) is the most prevalent. Other primary demyelinating

diseases include adrenoleukodystrophy (ALD), adrenomyeloneuropathy, AIDS-vacuolar myelopathy, HTLV-associated myelopathy, Leber's hereditary optic atrophy, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), subacute sclerosing panencephalitis, Guillian-Barre syndrome and tropical spastic paraparesis. In addition, there are acute conditions in which demyelination can occur in the CNS, e.g., acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) and acute viral encephalitis. Furthermore, acute transverse myelitis, a syndrome in which an acute spinal cord transection of unknown cause affects both gray and white matter in one or more adjacent thoracic segments, can also result in demyelination. Also, disorders in which myelin forming glial cells are damaged including spinal cord injuries, neuropathies and nerve injury.

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

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

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

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

Particular aspects in this connection are

- hyperglycemia,
- improvement in insulin resistance,
- improvement in glucose tolerance,
- protection of the pancreatic β cells

- prevention of macro- and microvascular disorders

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

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

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

- 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),
5 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
- 15 - Parkinson's disease
- adrenoleukodystrophy (ALD)
- adrenomyeloneuropathy
- AIDS-vacuolar myelopathy
- HTLV-associated myelopathy
- 20 - Leber's hereditary optic atrophy
- progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
- subacute sclerosing panencephalitis
- Guillian-Barre syndrome
- tropical spastic paraparesis
- 25 - 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
 - 5 - 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
 - 10 - 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
 - 15 - localized benign epidermal tumors such as, for example, keratoderma, epidermal naevi
 - chilblains
 - wound healing
 - 20
9. Other disorders
- high blood pressure
 - pancreatitis
 - syndrome X
 - 25 - polycystic ovary syndrome (PCOS)
 - asthma
 - osteoarthritis
 - lupus erythematosus (LE) or inflammatory rheumatic disorders such as, for example, rheumatoid arthritis
 - 30 - vasculitis
 - wasting (cachexia)
 - gout

- ischemia/reperfusion syndrome
- acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Formulations

5

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 10 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, 15 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 20 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 25 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.

30

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.

- 10 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.

10 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.

15 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%.

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

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

diabetes and atherosclerosis and the diverse sequelae thereof.

Combinations with other medicaments

- 5 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
- 10 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,
 - 15 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
 - 20 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
 - 25 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

30 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.

Further active ingredients suitable for combination products are:

All antidiabetics which are mentioned in the Rote Liste 2005, chapter 12; all weight-reducing agents/appetite suppressants which are mentioned in the Rote Liste 2005, chapter 1; all lipid-lowering agents which are mentioned in the Rote Liste 2005, chapter 58. They may be combined with the compound of the invention of the formula I in particular for a synergistic improvement in the effect. The active ingredient combination can be administered 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 is present in a pharmaceutical preparation. Most of the active ingredients mentioned hereinafter are disclosed in the 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 Levemir® (insulin detemir) or those described in WO2005005477 (Novo Nordisk), fast-acting insulins (see US 6,221,633), inhalable insulins such as, for example, Exubera® or oral insulins such as, for example, IN-105 (Nobex) or Oral-lyn™ (Generex Biotechnology), GLP-1 derivatives and GLP-1 agonists such as, for example, exenatide, liraglutide or those which have been disclosed in WO98/08871, WO2005027978, WO2006037811 or WO2006037810 of Novo Nordisk A/S, in WO01/04156 of Zealand or in WO00/34331 of Beaufour-Ipsen, pramlintide acetate (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), BIM-51077, PC-DAC-exendin-4 (an exendin-4 analog covalently bonded to recombinant human albumin), agonists like those described for example in D. Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104 (2007) 943, those as are described in WO2006124529, and orally effective hypoglycemic active ingredients.

Antidiabetics also include agonists of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor as are described for example in WO2006121860.

The orally effective hypoglycemic active ingredients include preferably sulfonylureas, biguanidines,

- meglitinides,
oxadiazolidinediones,
thiazolidinediones,
glucosidase inhibitors,
5 inhibitors of glycogen phosphorylase,
glucagon antagonists,
glucokinase activators,
inhibitors of fructose-1,6-bisphosphatase,
modulators of glucose transporter 4 (GLUT4),
10 inhibitors of glutamine-fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT),
GLP-1 agonists,
potassium channel openers such as, for example, pinacidil, cromakalim, diazoxide or
those described in R.D. Carr et al., *Diabetes* **52**, 2003, 2513-2518, in J. B. Hansen et
al., *Current Medicinal Chemistry* **11**, 2004, 1595-1615, in T.M. Tagmose et al., *J. Med.*
15 *Chem.* **47**, 2004, 3202-3211 or in M. J. Coghlan et al., *J. Med. Chem.* **44**, 2001, 1627-
1653, or those which have been disclosed in WO 97/26265 and WO 99/03861 of Novo
Nordisk A/S,
inhibitors of dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV),
insulin sensitizers,
20 inhibitors of liver enzymes involved in stimulating gluconeogenesis and/or
glycogenolysis,
modulators of glucose uptake, of glucose transport and of glucose reabsorption,
inhibitors of 11 β -HSD1,
inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B),
25 modulators of the sodium-dependent glucose transporter 1 or 2 (SGLT1, SGLT2),
compounds which alter lipid metabolism such as antihyperlipidemic active ingredients
and antilipidemic active ingredients,
compounds which reduce food intake,
compounds which increase thermogenesis,
30 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 compounds of the formula I is administered in combination with an HMGCoA reductase inhibitor such as simvastatin, fluvastatin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin or L-659699.

- 5 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a cholesterol absorption inhibitor such as, for example, ezetimibe, tiqueside, pamaqueside, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbyl phosphate; Forbes Medi-Tech, WO2005042692, WO2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497, WO2005021495) or with compounds as described in
- 10 WO2002066464, WO2005000353 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), or WO2005044256 or WO2005062824 (Merck & Co.) or WO2005061451 and WO2005061452 (AstraZeneca AB), and WO2006017257 (Phenomix) or WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG), or as described in WO2004097655, WO2004000805, WO2004000804, WO2004000803, WO2002050068,
- 15 WO2002050060, WO2005047248, WO2006086562, WO2006102674, WO2006116499, WO2006121861, WO2006122186, WO2006122216, WO2006127893, WO2006137794, WO2006137796, WO2006137782, WO2006137793, WO2006137797, WO2006137795, WO2006137792, WO2006138163.

20

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with Vytorin™, a fixed combination of ezetimibe and simvastatin.

- In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in
- 25 combination with a fixed combination of ezetimibe with atorvastatin.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a fixed combination of ezetimibe with fenofibrate.

- 30 In a further embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a fixed combination of fenofibrate and rosuvastatin.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with Synordia®, a fixed combination of fenofibrate with metformin.

5 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with ISIS-301012, an antisense oligonucleotide able to regulate the apolipoprotein B gene.

10 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, CS-011 (rivoglitazone).

15 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with Competact™, a fixed combination of pioglitazone hydrochloride with metformin hydrochloride.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with Tandemact™, a fixed combination of pioglitazone with glimepiride.

20 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a fixed combination of pioglitazone hydrochloride with an angiotensin II agonist such as, for example, TAK-536.

25 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, DRF-10945, LY-518674 or those as are described in WO2001040207, WO2002096894, WO2005097076.

30 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a mixed PPAR alpha/gamma agonist such as, for example, naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, CKD-501 (lobeglitazone sulfate) or as described in WO 00/64888, WO 00/64876,

WO03/020269 or in J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

5 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 WO2006059744, WO2006084176, WO2006029699, WO2007039172-WO2007039178.

10 In one embodiment, 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.

15 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, AS-1552133 or those described in WO2005085226, WO2005121091, WO2006010423.

20 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 or those described in WO2006002342, WO2006010422, WO2006012093, WO2006073973, WO2006072362, WO2006097169, WO2007041494.

25 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a bile acid absorption inhibitor (see, for example, US 6,245,744, US 6,221,897 or WO00/61568), such as, for example, HMR 1741 or those as described in DE 10 2005 033099.1 and DE 10 2005 033100.9, WO2007009655-56.

30 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a polymeric bile acid adsorbent 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 as described in WO2005097738.

- 5 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an ABCA1 expression enhancer as described for example in WO2006072393.

- 10 In a further embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an RNAi therapeutic directed against PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9).

- 15 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with Omacor® (omega-3 fatty acids; highly concentrated ethyl esters of eicosapentaenoic acid and of 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 or SMP-797.

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

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

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

30

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

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a squalene synthetase inhibitor such as, for example, BMS-188494, TAK-475 or as described in WO2005077907, JP2007022943.

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

- 10 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an agonist of GPR109A (HM74A receptor agonist; NAR agonist (nicotinic acid receptor agonist) such as, for example, nicotinic acid or extended release niacin in conjunction with MK-0524A or those compounds described in WO2006045565, WO2006045564, WO2006069242, WO2006124490, WO2006113150, WO2007017261, WO2007017262, WO2007017265, 15 WO2007015744, WO2007027532.

- In another embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an agonist of GPR116 as are described for example in WO2006067531, WO2006067532.

- 20 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.

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

- 30

27

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with a substance which enhances insulin secretion, such as, for example, KCP-265 (WO2003097064) or those described in WO2007026761.

5 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with agonists of the glucose-dependent insulintropic receptor (GDIR) such as, for example, APD-668.

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

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

15 In a further embodiment, the compound of the formula I is administered with a combination of mitiglinide with a glitazone, e.g. pioglitazone hydrochloride.

In a further embodiment, the compound of the formula I is administered with a combination of mitiglinide with an alpha-glucosidase inhibitor.

20 In one embodiment, 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 of Dr. Reddy's Research Foundation, in particular 5-[[4-[(3,4-dihydro-3-methyl-4-oxo-2-quinazolinylmethoxy)-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione.

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

30 In one embodiment, 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, the compound of the formula I is administered in combination with more than one of the aforementioned compounds, e.g. in combination with a sulfonylurea and metformin, a sulfonylurea and acarbose, repaglinide and metformin, 5 insulin and a sulfonylurea, insulin and metformin, insulin and troglitazone, insulin and lovastatin, etc.

In one embodiment, 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 10 or those as described in WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31 or WO2005067932.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with glucagon receptor antagonists such as, for example, A-770077, NNC-25-2504 or as 15 described in WO2004100875 or WO2005065680.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with activators of glucokinase, such as, for example, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 or those as are described for example in 20 WO2004072031, WO2004072066, WO2005080360, WO2005044801, WO2006016194, WO2006058923, WO2006112549, WO2006125972, WO2007017549, WO2007017649, WO2007007910, WO2007007040-42, WO2007006760-61, WO2007006814, WO2007007886, WO2007028135, WO2007031739, WO2007041365, WO2007041366, WO2007037534, 25 WO2007043638, WO2007053345, WO2007051846, WO2007051845, WO2007053765, WO2007051847.

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

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

(MB-06322) or MB-07803 or those described in WO2006023515, WO2006104030, WO2007014619.

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

In one embodiment, 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), sitagliptin phosphate, saxagliptin ((BMS-477118), GSK-
15 823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X, KRP-104, DP-893, ABT-341, ABT-279 or another salt thereof or those compounds as are described in WO2003074500, WO2003106456, WO2004037169, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, WO2006039325, WO2006058064, WO2006015691, WO2006015701, WO2006015699,
20 WO2006015700, WO2006018117, WO2006099943, WO2006099941, JP2006160733, WO2006071752, WO2006065826, WO2006078676, WO2006073167, WO2006068163, WO2006090915, WO2006104356, WO2006127530, WO2006111261, WO2007015767, WO2007024993, WO2007029086.

25 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with Janumet™, a fixed combination of sitagliptin phosphate with metformin hydrochloride.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with
30 inhibitors of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 (11 β -HSD1), such as, for example, BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-13739 or those as are described for example in WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784,

WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294,
WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251,
WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351, WO2004089367,
WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877,
5 WO2005097759, WO2006010546, WO2006012227, WO2006012173,
WO2006017542, WO2006034804, WO2006040329, WO2006051662,
WO2006048750, WO2006049952, WO2006048331, WO2006050908,
WO2006024627, WO2006040329, WO2006066109, WO2006074244,
WO2006078006, WO2006106423, WO2006132436, WO2006134481,
10 WO2006134467, WO2006135795, WO2006136502, WO2006138695,
WO2006133926, WO2007003521, WO2007007688, US2007066584,
WO2007047625, WO2007051811, WO2007051810.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with
15 inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), as are described for example in
WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295,
WO2005116003, WO2005116003, WO2006007959, DE 10 2004 060542.4,
WO2007009911, WO2007028145, WO2007081755.

20 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with
modulators of the sodium-dependent glucose transporter 1 or 2 (SGLT1, SGLT2), such
as, for example, KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268, SAR 7226 and sergliflozin
or as described for example in WO2004007517, WO200452903, WO200452902,
PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630, WO2005121161,
25 WO2006018150, WO2006035796, WO2006062224, WO2006058597,
WO2006073197, WO2006080577, WO2006087997, WO2006108842,
WO2007000445, WO2007014895, WO2007080170 or by A. L. Handlon in Expert
Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540.

30 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with
modulators of GPR40 as are described for example in WO2007013689,
WO2007033002.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of GPR119b as are described for example in WO2004041274.

5 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of GPR119 as are described for example in WO2005061489 (PSN-632408), WO2004065380, WO2007003960-62 and WO2007003964.

In a further embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of GPR120.

10 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of hormone-sensitive lipase (HSL) and/or phospholipases as described for example in WO2005073199, WO2006074957, WO2006087309, WO2006111321, WO2007042178.

15 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of acetyl-CoA carboxylase (ACC), such as, for example, those as described in WO199946262, WO200372197, WO2003072197, WO2005044814, WO2005108370, JP2006131559, WO2007011809, WO2007011811, WO2007013691.

20 In a further embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of xanthine oxidoreductase (XOR).

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

30 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an inhibitor of glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3 beta), as described for example in US2005222220, WO2005085230, WO2005111018, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023,

WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 or WO2004046117.

5 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an inhibitor of the serum/glucocorticoid-regulated kinase (SGK) as described for example in WO2006072354.

10 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an agonist of the RUP3 receptor as described for example in WO2007035355.

In one embodiment, 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.

15 In another embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an activator of the gene which codes for the ataxia telangiectasia mutated (ATM) protein kinase, such as, for example, chloroquine.

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

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

25 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of the glucocorticoid receptor (GR), as are described for example in WO2005090336, WO2006071609, WO2006135826.

30 In a further embodiment, 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, naphthalene-1-sulfonic acid {4-[(4-aminoquinazolin-2-ylamino)methyl]cyclohexylmethyl}amide hydrochloride (CGP 71683A);

NPY-5 receptor antagonists such as L-152804, or as are described for example in

5 WO2006001318;

NPY-4 receptor antagonists as are for example described in WO2007038942;

NPY-2 receptor antagonists as are for example described in WO2007038943;

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

10 (derivative of PYY3-36 which conjugates in vivo to serum albumin) or those as are described in WO2005080424, WO2006095166;

derivatives of the peptide obestatin as are described in WO2006096847;

CB1R (cannabinoid receptor 1) antagonists (such as, for example, rimonabant,

SR147778, SLV-319, AVE-1625, MK-0364 or salts thereof or those compounds as are

15 described for example in EP 0656354, WO00/15609, WO2001/64632-64634, WO

02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450,

WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776,

WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663,

WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145,

20 WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120,

WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255,

WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855,

US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794,

WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453,

25 WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870,

WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286,

WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837,

WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897,

WO2006047516, WO2006060461, WO2006067428, WO2006067443,

30 WO2006087480, WO2006087476, WO2006100208, WO2006106054,

WO2006111849, WO2006113704, WO2007009705, WO2007017124,

WO2007017126, WO2007018459, WO2007016460, WO2007020502,

WO2007026215, WO2007028849, WO2007031720, WO2007031721,
WO2007036945, WO2007038045, WO2007039740, US20070015810,
WO2007046548, WO2007047737, WO2007084319, WO2007084450);

cannabinoid receptor 1/cannabinoid receptor 2 (CB1/CB2) modulating compounds as

5 described for example in WO2007001939, WO2007044215, WO2007047737;
MC4 agonists (e.g. 1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid [2-(3a-
benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-
chlorophenyl)-2-oxoethyl]amide; (WO 01/91752)) or LB53280, LB53279, LB53278 or
THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 or those that are described in

10 WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717,
WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391,
WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914,
US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324,
WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797,
15 US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069,
WO2005047253, WO2005047251, WO2005118573, EP1538159, WO2004072076,
WO2004072077, WO2006021655-57, WO2007009894, WO2007015162,
WO2007041061, WO2007041052;

orexin receptor antagonists (e.g. 1-(2-methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-
20 ylurea hydrochloride (SB-334867-A) or those as are described for example in
WO200196302, WO200185693, WO2004085403, WO2005075458 or
WO2006067224);

histamine H3 receptor agonists (e.g. 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
25 those as are described in WO200064884, WO2005082893, WO2006107661,
WO2007003804, WO2007016496, WO2007020213);

histamine H1/histamine H3 modulators such as for example betahistine and its
dihydrochloride;

CRF antagonists (e.g. [2-methyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-
30 yl]dipropylamine (WO 00/66585));

CRF BP antagonists (e.g. urocortin);

urocortin agonists;

agonists of the beta-3 adrenoceptor such as, for example, 1-(4-chloro-3-methanesulfonylmethylphenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)ethylamino]ethanol hydrochloride (WO 01/83451); or Solabegron (GW-427353) or N-5984 (KRP-204) or those described in JP2006111553, WO2002038543, WO2007048840-843;

5

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 compounds such as are described in WO2005085200, WO2005019240,

10 WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2004092181, WO2003033476, WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780, WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174, JP2006176443, WO2006018280, WO2006018279, WO2006118320, 15 WO2006130075, WO2007018248, WO2007012661, WO2007029847, WO2007024004, WO2007039462, WO2007042660, WO2007042668, WO2007042669, US2007093508, US2007093509, WO2007048802, JP2007091649);

20 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 or those as are described in WO2005116034);

serotonin reuptake inhibitors (e.g. dexfenfluramine);

25 mixed serotonin/dopamine reuptake inhibitors (e.g. bupropion) or fixed combinations of bupropion with naltrexone;

mixed serotonergic and noradrenergic compounds (e.g. WO 00/71549);

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

mixed dopamine/norepinephrine/acetylcholine reuptake inhibitors (e.g. tesofensine);

30 5-HT_{2C} receptor agonists (such as, for example, lorcaserin hydrochloride (APD-356), BVT-933 or those as are described in WO200077010, WO20077001-02,

WO2005019180, WO2003064423, WO200242304, WO2005035533, WO2005082859, WO2006077025, WO2006103511);

5-HT₆ receptor antagonists such as for example E-6837 or BVT-74316 or those as are described for example in WO2005058858, WO2007054257;

5 bombesin receptor agonists (BRS-3 agonists);

galanin receptor antagonists;

growth hormone (e.g. human growth hormone or AOD-9604);

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

10 growth hormone secretagogue receptor antagonists (ghrelin antagonists) such as, for example, A-778193 or those as are 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-

15 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 (for example WO 00/40569);

inhibitors of diacylglycerol O-acyltransferases (DGATs) such as, for example, BAY-74-

20 4113 or as described for example in US2004/0224997, WO2004094618,

WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907,

WO2006004200, WO2006019020, WO2006064189, WO2006082952,

WO2006120125, WO2006113919, WO2006134317, WO2007016538;

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

25 in WO2004005277;

inhibitors of stearoyl-CoA delta9 desaturase (SCD1) as described for example in

WO2007009236, WO2007044085, WO2007046867, WO2007046868,

WO20070501124;

oxyntomodulin;

30 oleoyl-estrone

or thyroid hormone receptor agonists or partial agonists such as, for example: KB-2115

or those as described in WO20058279, WO200172692, WO200194293,

WO2003084915, WO2004018421, WO2005092316, WO2007003419,
WO2007009913, WO2007039125.

5 In one embodiment, the further active ingredient is varenicline tartrate, a partial agonist of the alpha 4-beta 2 nicotinic acetylcholine receptor.

In one embodiment, the further active ingredient is trodusquemine.

In one embodiment, the further active ingredient is a modulator of the SIRT1 enzyme.

10

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.

15

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

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

In another embodiment, the further active ingredient is sibutramine.

In one embodiment, the further active ingredient is mazindole or phentermine.

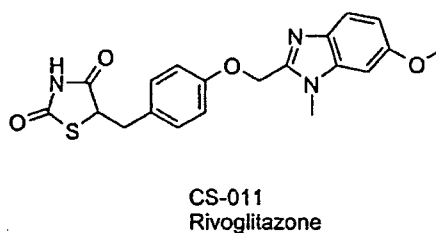
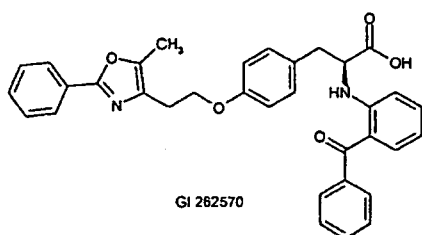
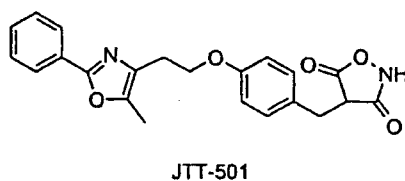
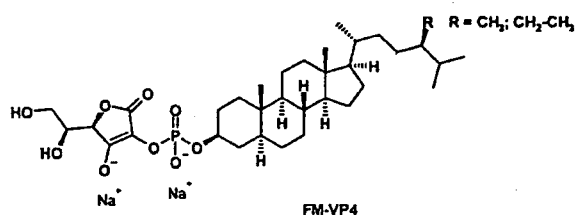
20

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

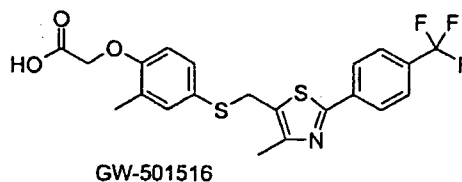
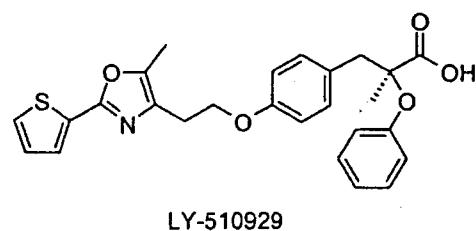
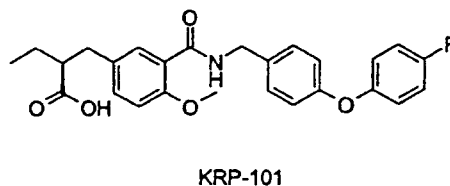
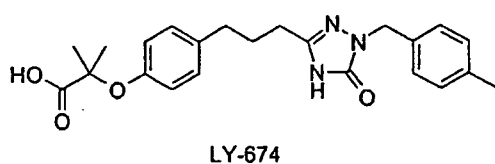
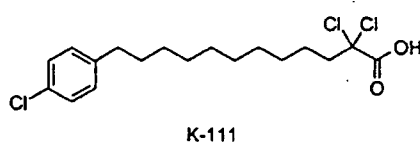
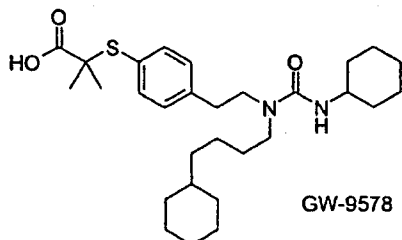
25 Caromax is a carob-containing product from Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main). Combination with Caromax® is possible in one preparation or by separate administration of compounds of the formula I and Caromax®. Caromax® can in this connection also be

administered in the form of food products such as, for example, in bakery products or muesli bars.

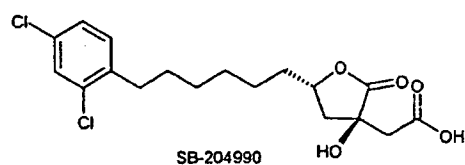
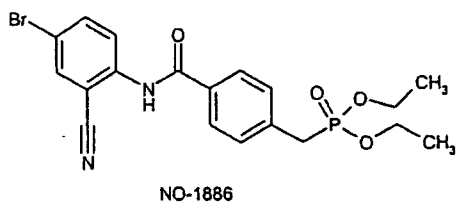
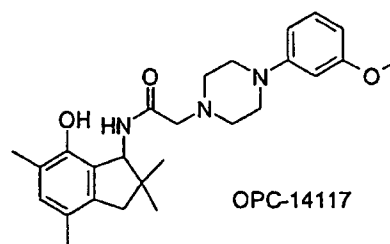
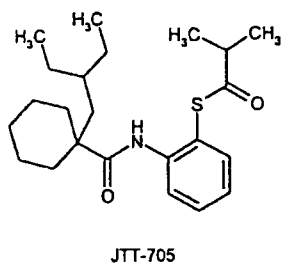
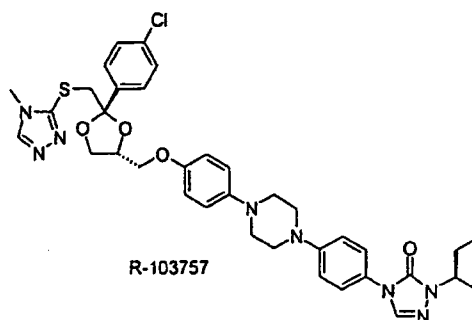
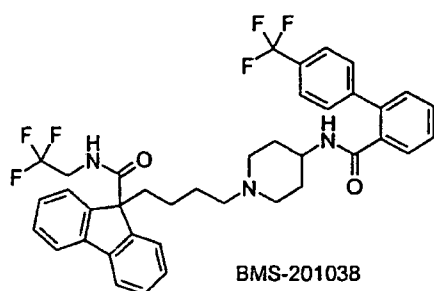
5 It will be understood that every suitable combination of the compounds of the invention with one or more of the aforementioned compounds and optionally one or more further pharmacologically active substances will be regarded as falling within the protection conferred by the present invention.



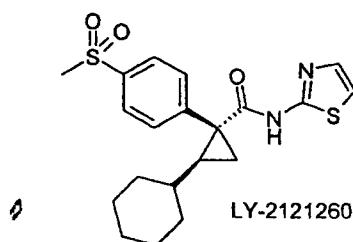
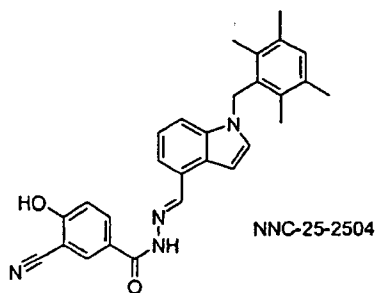
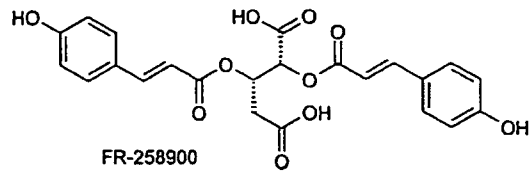
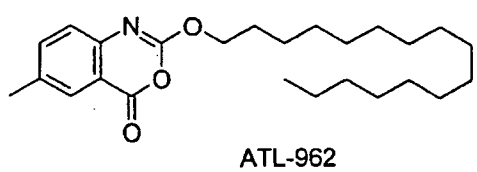
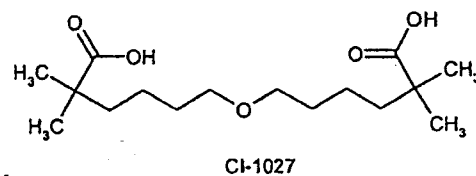
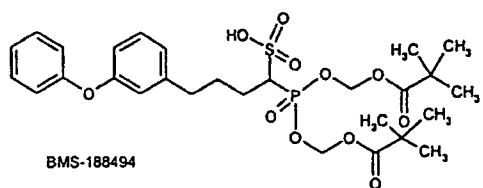
10

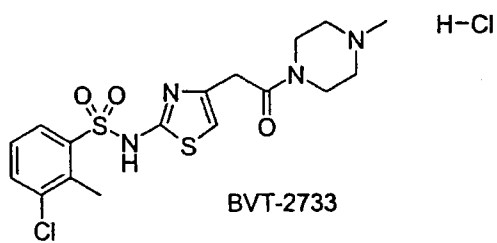
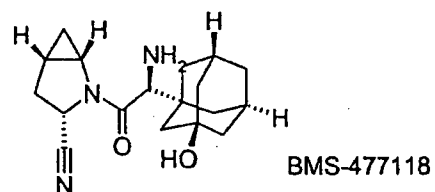
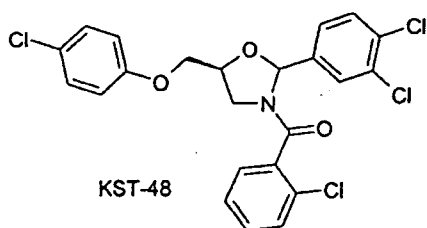
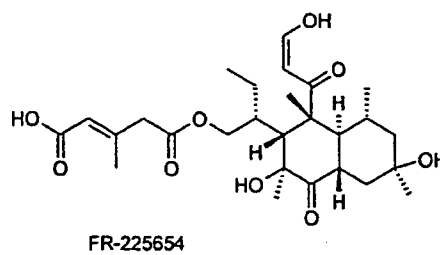
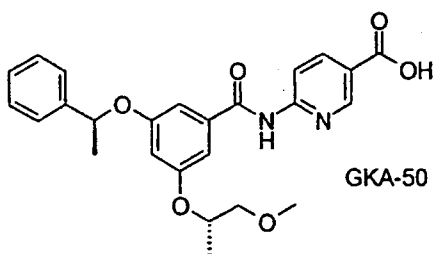


48

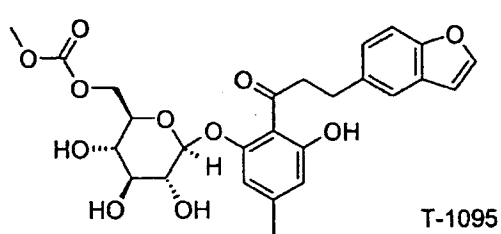


5

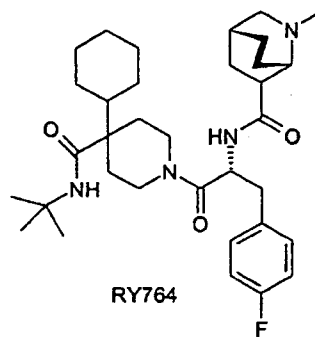
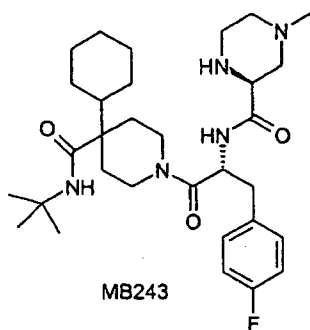
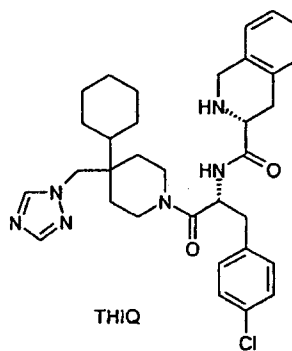
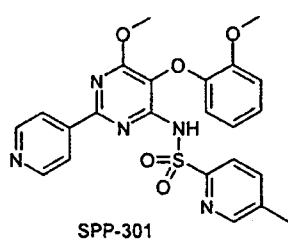


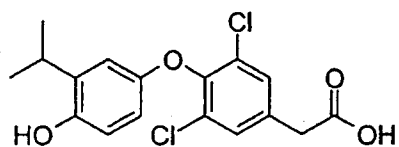


H-Cl

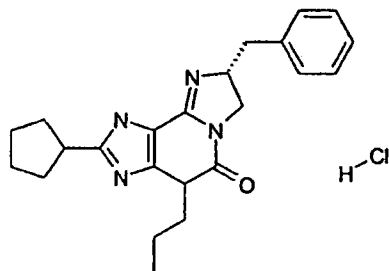


5

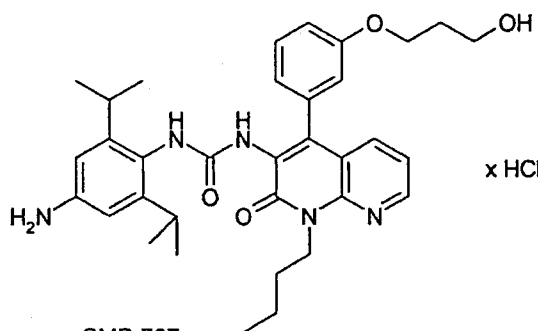




KB-2115

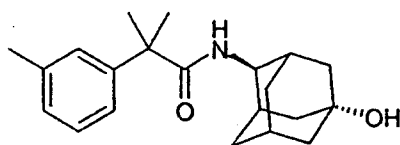


KCP-265

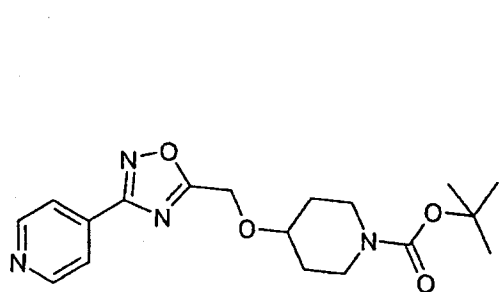


SMP-797

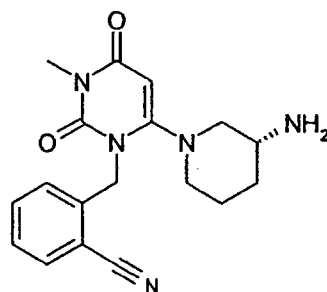
x HCl



JNJ-25918646

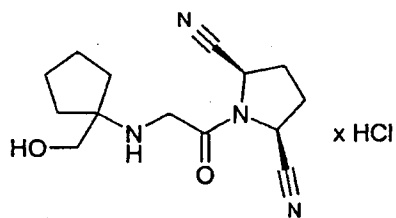


PSN-632408

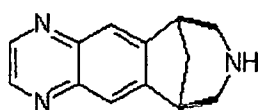


SYR-322

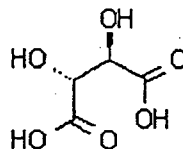
5

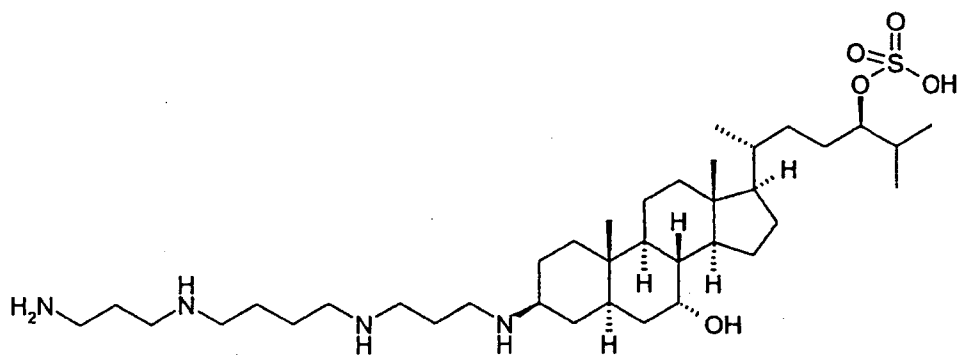


DP-893

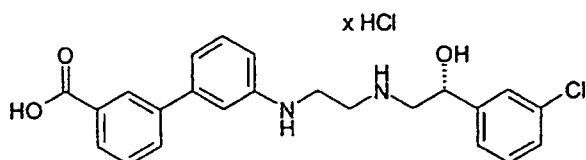


Varenicline Tartrate

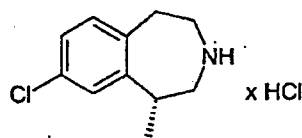




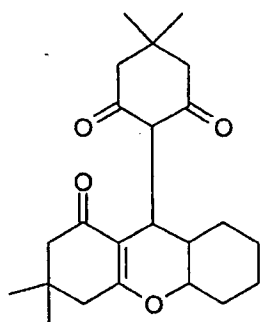
Trodusquemine



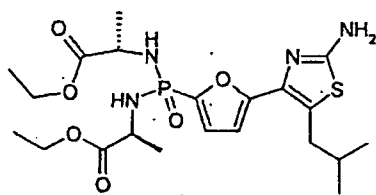
Solabegron



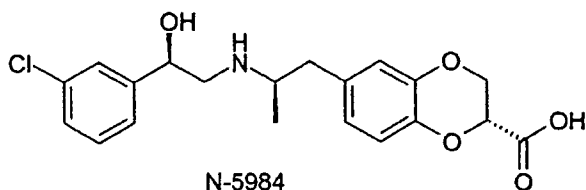
Lorcaserin Hydrochloride



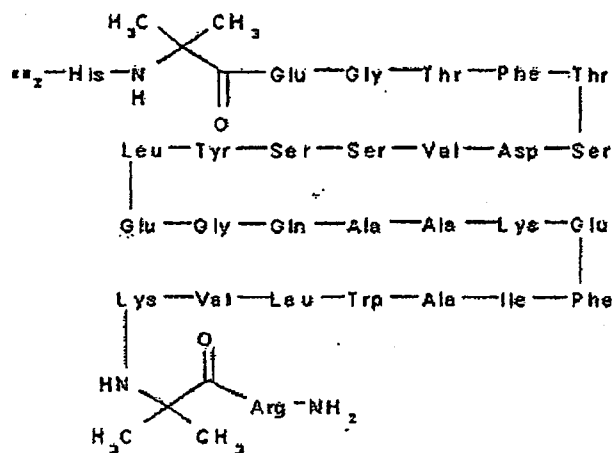
L-152804



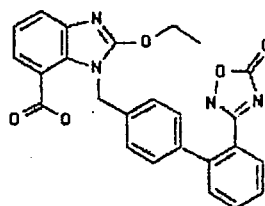
MB-06322
CS-917



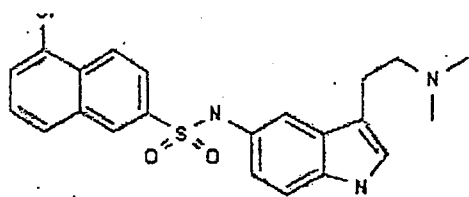
N-5984



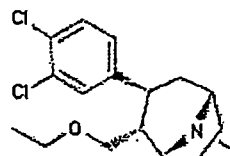
BIM-51077



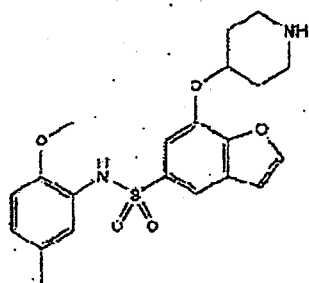
TAK-536



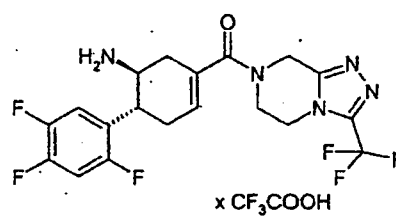
E-6837



Tesofensine

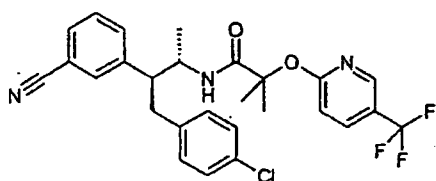


BVT-74316

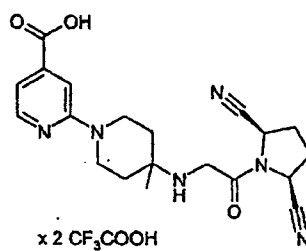


ABT-341

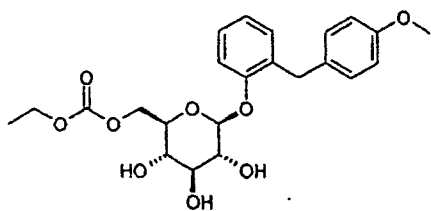
54



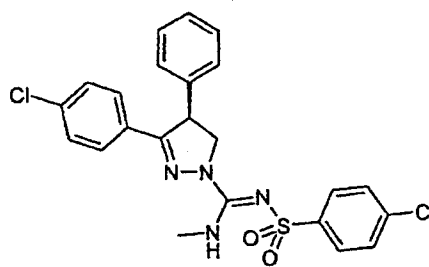
MK-0364



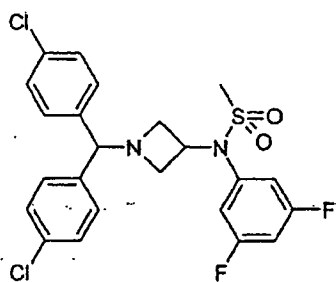
ABT-279



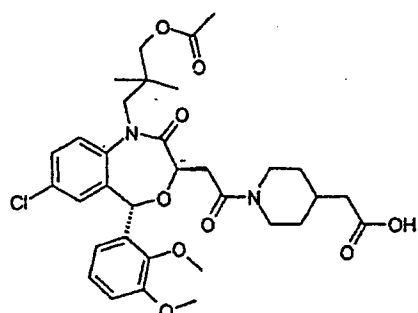
Sergliflozin



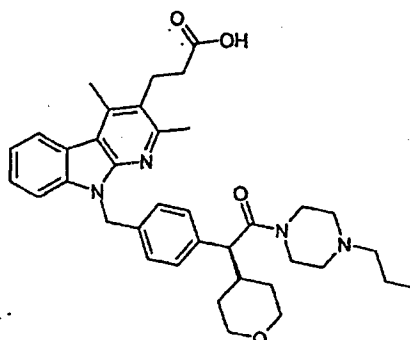
SLV-319



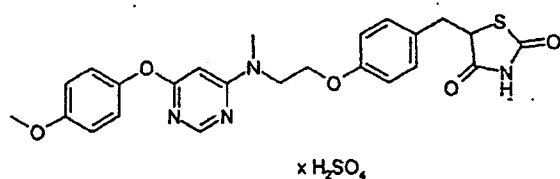
AVE 1625



TAK-475



AS-1552133



CKD-501 (Lobeglitazone Sulfate)

- 5 The activity of the compounds was tested as follows:

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

Principle

10

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

15

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 luciferase gene.

In a second step, the PPARalpha fusion protein (GR-GAL4-humanPPARalpha-LBD) was introduced into the stable cell clone described. For this purpose, initially the cDNA coding for the N-terminal 76 amino acids of the glucocorticoid receptor (Accession #

P04150) was linked to the cDNA section coding for amino acids 1-147 of the yeast transcription factor GAL4 (Accession # P04386). The cDNA of the ligand-binding domain of the human PPARalpha receptor (amino acids S167-Y468; Accession # S74349) was cloned in at the 3'-end of this GR-GAL4 construct. The fusion construct
5 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
10 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

15

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

Day 1

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

Day 2

PPARalpha agonists to be tested are dissolved in DMSO in a concentration of 10 mM. This stock solution is diluted in DMEM (#41965-039, Invitrogen) which is mixed with 5% cs-FCS (#SH-30068.03, Hyclone), 2 mM L-glutamine (#25030-024, Invitrogen) and the previously described antibiotics (zeocin, G418, penicillin and streptomycin).

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

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

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

Day 3

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

Evaluation

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

The PPARalpha EC50 values for the compounds of Examples 1 to 5 in this assay are in the range from 1 μ M to 5 μ M. Compounds of the invention of the formula I activate the PPARalpha receptor.

5 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.

25

Construction of the PPARdelta reporter cell line

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

30

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
5 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
10 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).

15 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
20 to control test efficacy.

PPARdelta EC50 values in the range from 1 nM to >10 µM were measured for the PPAR agonists of Examples 1 to 12 described in this application. Compounds of the invention of the formula I activate the PPARdelta receptor.

25

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

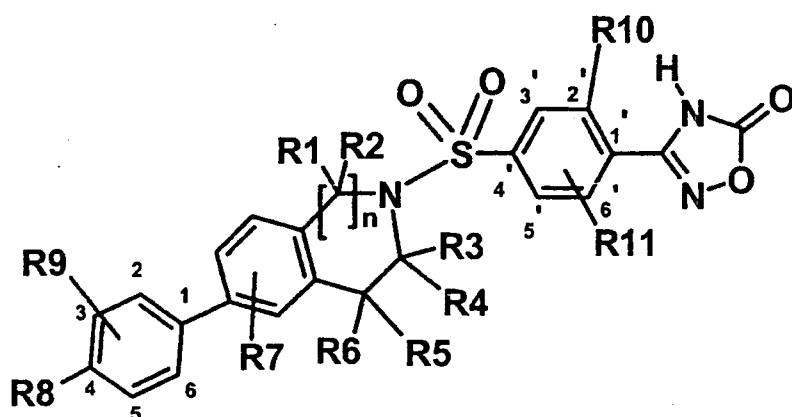


Table I

where R3, R4 and R7 = H.

5

Example	n	R1	R2	R5	R6	R8	R9	R10	R11
1	0	-	-	H	H	-CF3	H	H	H
2	0	-	-	-CH3	-CH3	CF3	H	H	H
3	0	-	-	H	H	-CF3	H	-Cl	H
4	0	-	-	-CH3	-CH3	-CF3	H	-Cl	H
5	1	H	H	H	H	-CF3	H	-Cl	H
6	0	-	-	H	H	-CF3	H	H	Cl
7	0	-	-	H	H	-CF3	-OCH3	H	H
8	0	-	-	H	H	-Cl	-CO-O-Ph	H	H
9	0	-	-	H	H	-Cl	-CO-OH	H	H
10	0	-	-	H	H	-O-(CH2)2-		H	H
11	0	-	-	-(CH2)2-O-(CH2)2-		-CF3	H	H	H
12	0	-	-	H	H	-CF3	H	H	-Ph-CF3

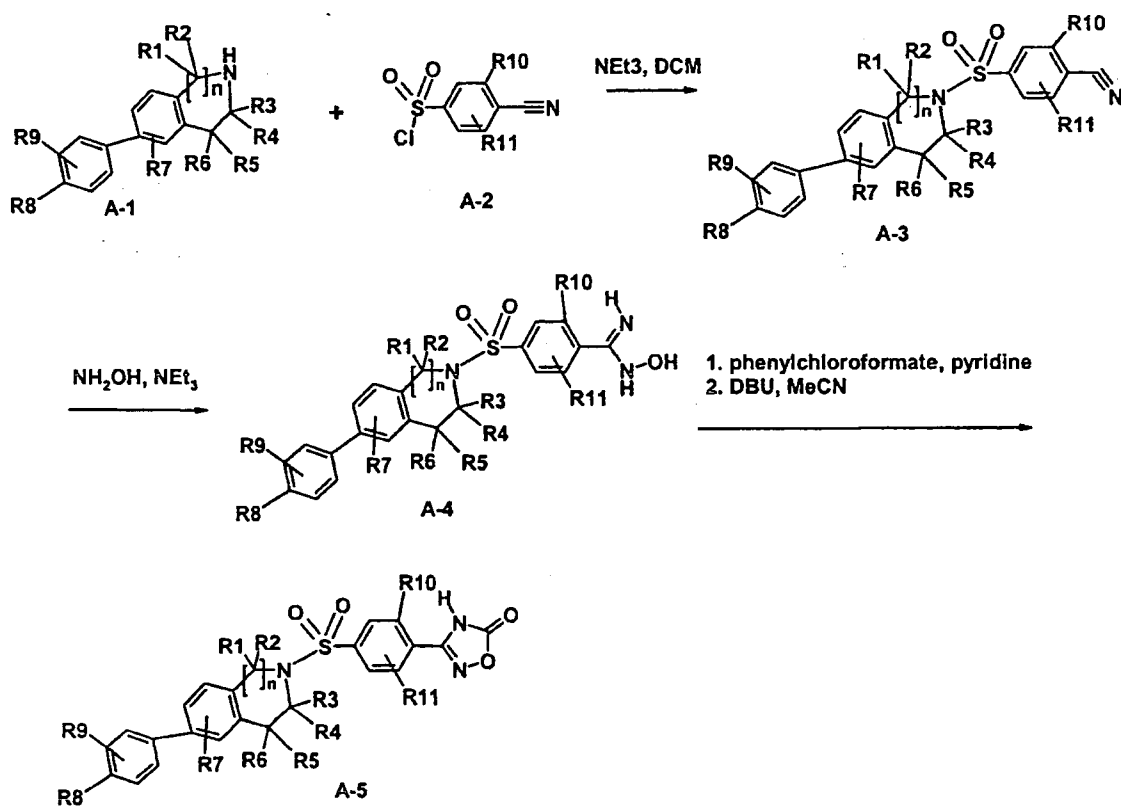
The potency of some of the described examples are indicated in the following table :

Example	PPARdelta EC50 (μM)	PPARalpha EC50 (μM)
2	0,015	3,52
3	0,003	1,11
5	0,035	1,64

Processes

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

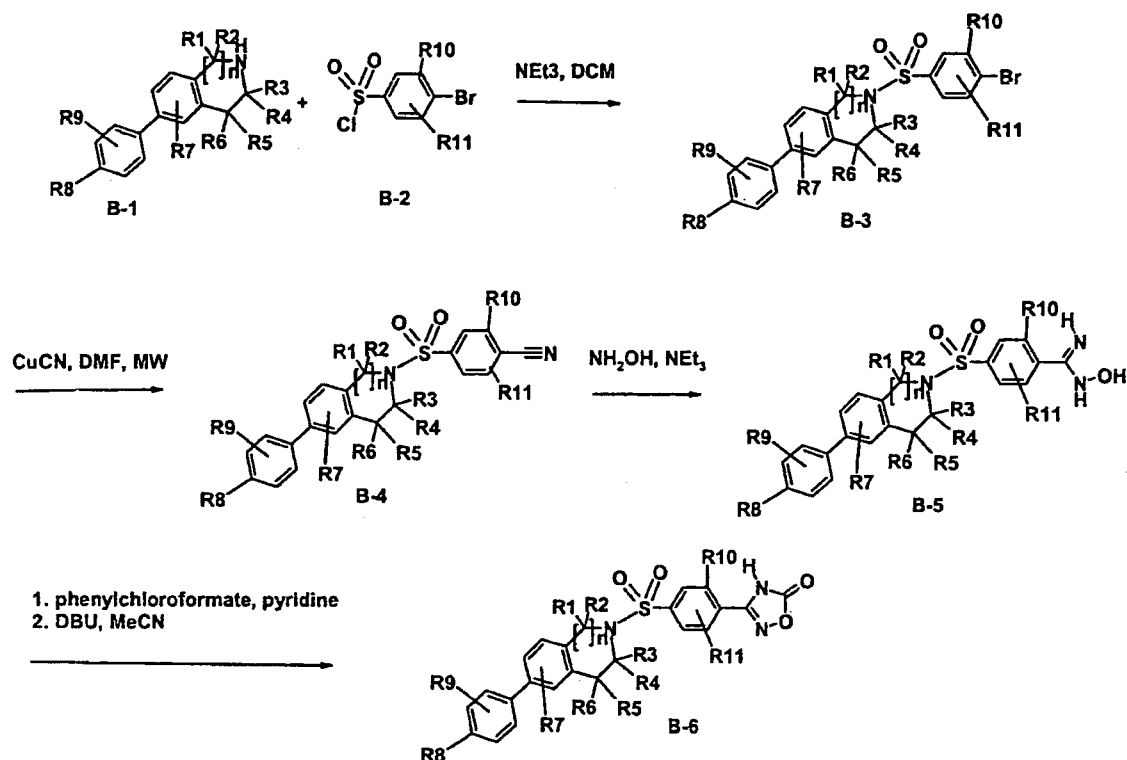
Process A



- A compound of the general formula A-1 where R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 and R9 are as defined is reacted with a sulfonylchloride of general formula A-2 where R10 and R11 are as defined in the presence of a base as triethylamine in a solvent as dichloromethane to give a compound of the general formula A-3. The compound of the
- 5 general formula A-3 is reacted with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a base as triethylamine in a solvent as tetrahydrofuran and methanol to obtain a compound of the general formula A-4. This reaction can be facilitated by heating the reaction mixture under microwave irradiation. This compound of general formula A-4 is converted to the product of general formula A-5 by reaction with phenylchloroformate
- 10 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.
- 15 Examples 1 – 2 were obtained according to process A.

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process B:



A compound of the general formula B-1 where R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 and R9 are as defined is reacted with a sulfonylchloride of general formula B-2 where R10 and R11 are as defined in the presence of a base as triethylamine in a solvent as dichloromethane to give a compound of the general formula A-3. The compound of the general formula A-3 is reacted with copper cyanide in a solvent as dimethylformamide under microwave irradiation at a temperature e.g. 200°C to give the cyanide of general formula B-4. The compound of the general formula B-4 is reacted with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a base as triethylamine in a solvent as tetrahydrofuran and methanol to obtain a compound of the general formula B-5. This reaction can be facilitated by heating the reaction mixture under microwave irradiation. This compound of general formula B-5 is converted to the product of general formula B-6 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.

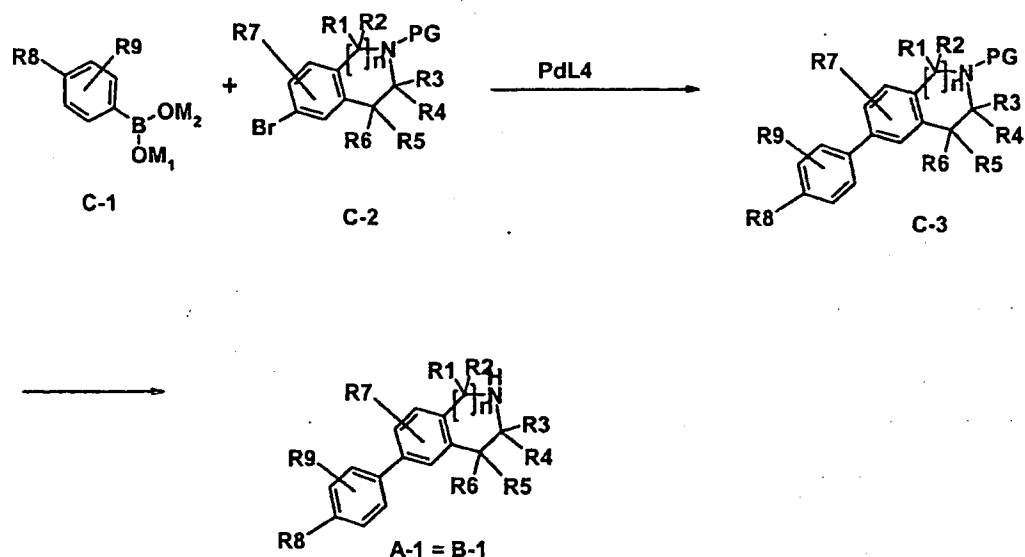
Examples 3 – 5 were obtained according to process B.

5

Other compounds can be obtained accordingly or by known processes.

Process C:

- 10 This process is used for synthesizing the building blocks A-1 and B-1, where R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 and R9 are as defined.



- A boronic acid or a boronic ester of general formula C-1, where M1 and M2 can be independently hydrogen or alkyl (in the case of alkyl, M1 and M2 can form a ring system) and R8 and R9 are as defined is reacted with an arylbromide of general formula C-2, where R1, R2, R3, R4, R5, R6 and R7 are as defined and PG means a protecting group (as for example tert. Butyloxycarbonyl (BOC)), using a catalytic amount of a transition metal as for example palladium and a ligand as for example triphenylphosphine in the presence of a base as for example Na₂CO₃ in a solvent as for example DMF/water, to obtain a compound of general formula C-3. The protecting group PG of compound of general formula C-3 is removed, in case of BOC for
- 15
- 20

example by treatment with an acid as trifluoroacetic acid in a solvent as dichloromethane for example, to obtain the compound of general formula A1 = B1.

List of abbreviation:

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

Pd/C	palladium on carbon
iPr	isopropyl
nPr	n-propyl
R _f	retention factor (TLC)
tert	Tertiary
TBAF	Tetrabutyl ammonium fluoride
TFA	Trifluoroacetic acid
TLC	Thin layer chromatography

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

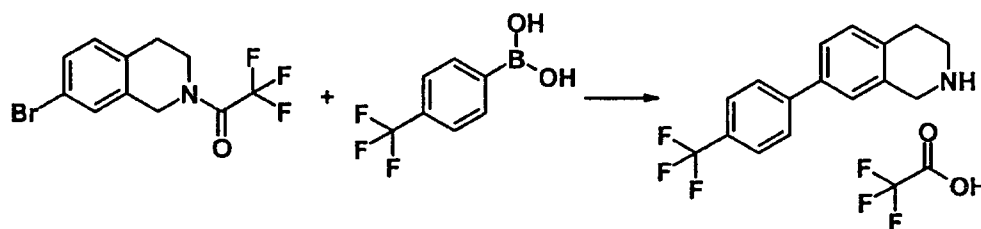
5

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

Building block synthesis according to process C:

10

7-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline trifluoroacetate



4.63 g 4-(Trifluoromethyl)phenylboronic acid was dissolved in 15 ml ethanol and added to a mixture of 5.0 g 1-(7-bromo-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-2,2,2-trifluoroethanone in 150 ml toluene and 54 ml of a 2 molar sodium carbonate solution. The reaction mixture was degassed then 940 mg tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) was added and the mixture heated under reflux for two hours. The cooled reaction mixture was evaporated, the resulting residue was dissolved in 150 ml ethyl acetate and washed with 50 ml water and brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent removed in vacuo. The resulting crude material was purified by reversed

20

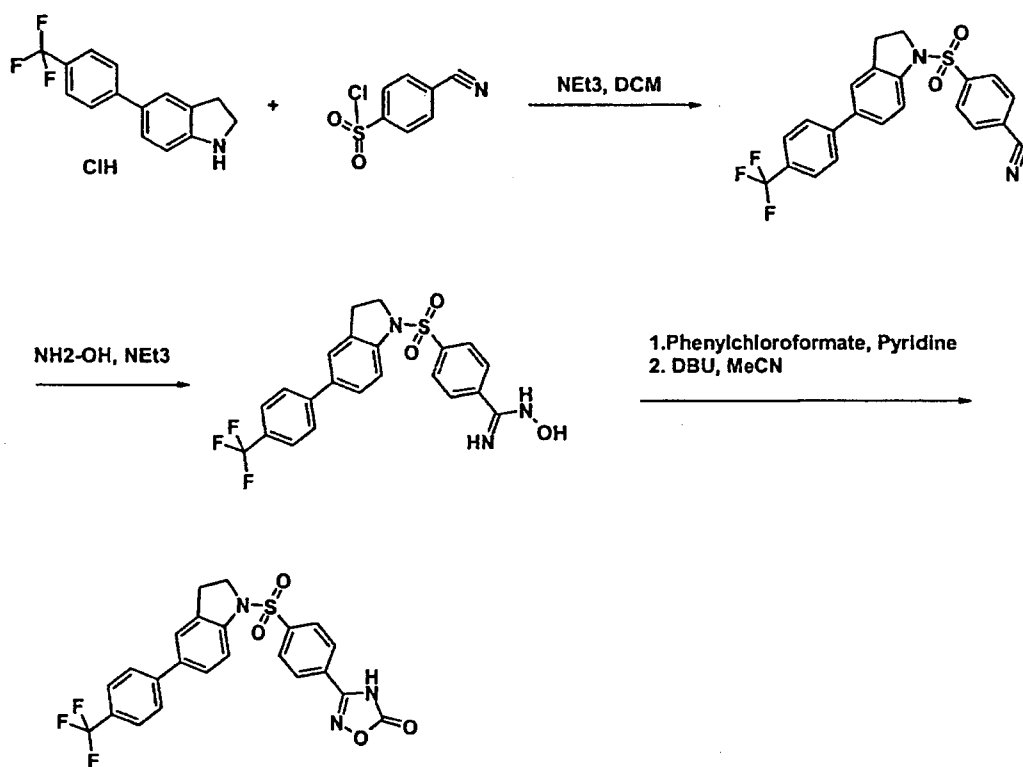
phase HPLC to obtain 2.0 g 7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline as its trifluoroacetate salt.

C₁₆H₁₄F₃N.C₂H₃FO₂ (391.3), MS(ESI⁺): 288.3 (M+H⁺).

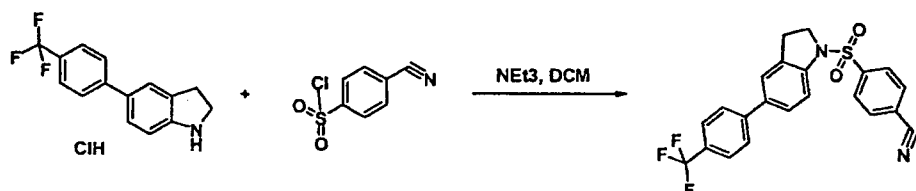
5 The following examples were prepared according to process A:

Example 1

3-{4-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



4-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-benzonitrile

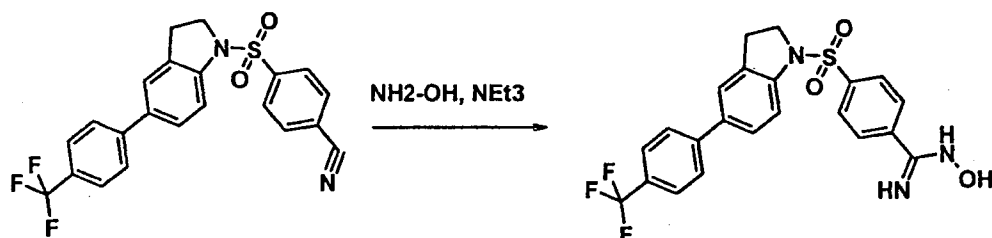


15 1.25 g of commercially available 4-cyano-benzenesulfonyl chloride were dissolved in 35 ml dichloromethane. Then 760 mg 5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride were added followed by 2.14 ml triethylamine. The mixture was

stirred at room temperature for fifteen minutes. Then 100 ml of dichloromethane were added, the mixture washed with 40ml water and brine and then dried over MgSO_4 . The solvent was removed in vacuo. The resulting crude material was purified by reversed phase HPLC to obtain 517 mg of 4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-benzonitrile as amorphous lyophilisate.

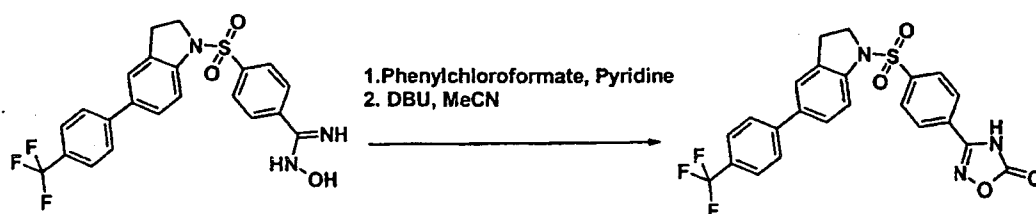
$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (428.44), $R_f(\text{n-heptane: ethyl acetate} = 1:1) = 0.57$.

N-Hydroxy-4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-benzamidine



- 10 517 mg 4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-benzonitrile were dissolved in a mixture of 10 ml tetrahydrofuran and 10 ml methanol. 1.68 g hydroxylamine hydrochloride were added followed by the addition of 3.35 ml triethylamine. The reaction mixture was stirred at 65°C for eight hours. 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 MgSO_4 and the solvent was evaporated in vacuo to obtain 550 mg N-hydroxy-4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-benzamidine as an oil.
- 15 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (461.47), MS(ESI): 462.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 20 3-{4-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

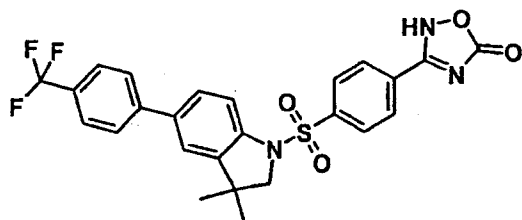


550 mg N-hydroxy-4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-benzamidinium were dissolved in 10 ml dichloromethane. 0,17 ml pyridine and 0,18 ml phenylchloroformate were added and the mixture stirred at room temperature for ten minutes. The mixture was diluted by the addition of 20 ml acetonitrile and 0,89 ml 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene were added. The mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. The mixture was evaporated in vacuo and the resulting crude material was purified by reversed phase HPLC to obtain 330 mg 3-{4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one as an amorphous lyophilisate.

10 C₂₃H₁₆F₃N₃O₄S (487.46), MS(ESI⁻): 486.2 (M-H⁺).

Example 2

3-{4-[3,3-Dimethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



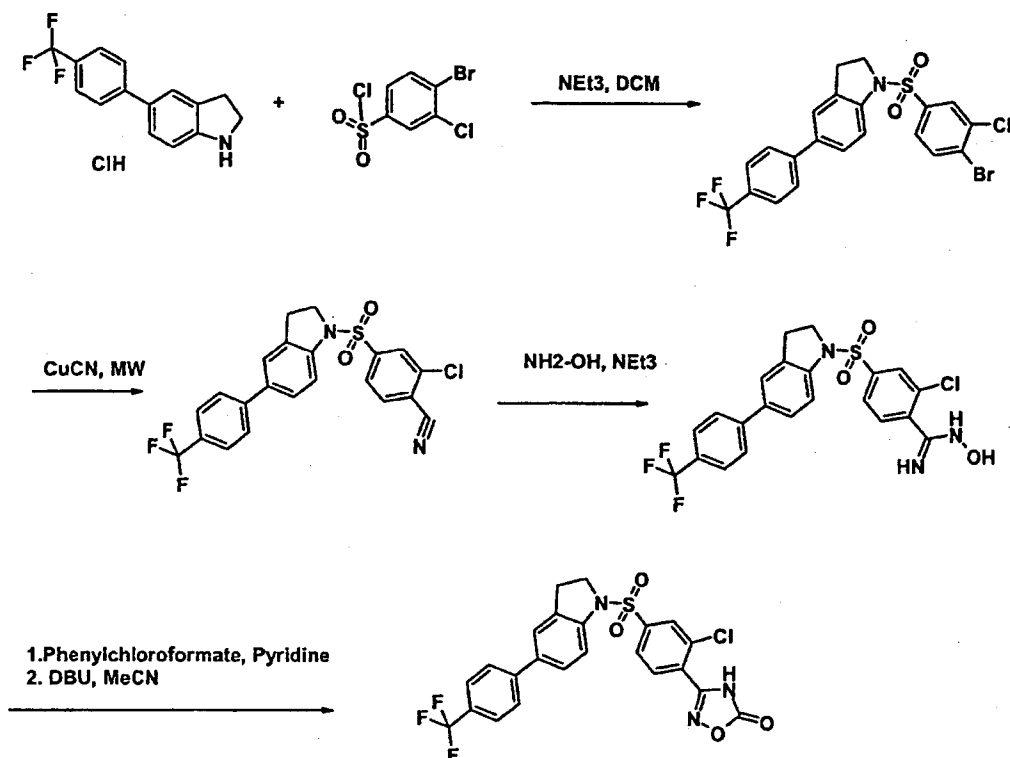
According to the method described for 3-{4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one in example 1, 3-{4-[3,3-dimethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from commercially available 4-cyano-benzenesulfonyl chloride and 3,3-dimethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-indole¹.
C₂₅H₂₀F₃N₃O₄S (515.51), MS(ESI⁻): 514.10 (M-H⁺).

The following examples were prepared according to process B:

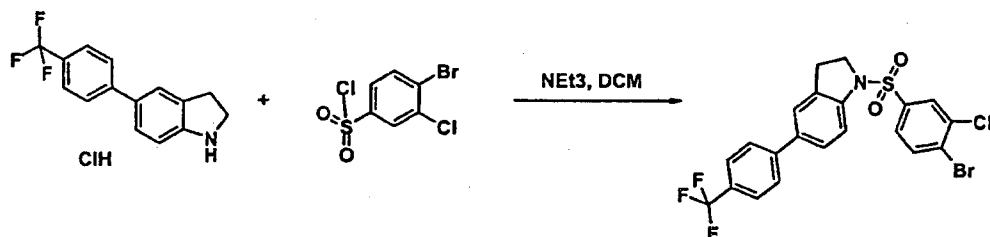
Example 3

3-{2-Chloro-4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

¹ DE10335449, DE10335450, WO2005019169



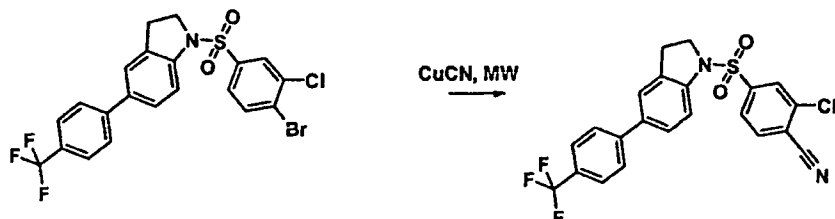
1-(4-Bromo-3-chloro-benzenesulfonyl)-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-indole



1.79 g of commercially available 4-bromo-benzenesulfonyl chloride were dissolved in 35 ml dichloromethane. Then 1.85 g 5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-indole hydrochloride were added followed by 2.14 ml triethylamine. The mixture was stirred at room temperature for fifteen minutes. Then 100 ml of dichloromethane were added, the mixture washed with 40ml water and brine and then dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo to obtain 2.48g crude 1-(4-bromo-3-chloro-benzenesulfonyl)-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-indole. This material was used without further purification.

C₂₁H₁₄BrClF₃NO₂S (516.77), R_f(n-heptane: ethyl acetate = 1:1) = 0.61.

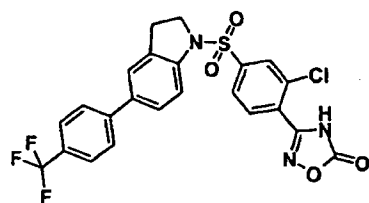
2-Chloro-4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-benzonitrile



2.48 g 1-(4-bromo-3-chloro-benzenesulfonyl)-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-indole were dissolved in 10 ml dimethylformamide. 2.15g copper cyanide were added and the resulting mixture stirred under microwave irradiation at 200°C for thirty minutes. The mixture was diluted by addition of 100 ml ethyl acetate and washed five times with portions of 50 ml saturated ammonium chloride solution. The organic layer was dried over MgSO₄ then the solvent was removed in vacuo to obtain 935 mg crude 2-chloro-4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-benzonitrile. This material was used without further purification.

C₂₂H₁₄ClF₃N₂O₂S (462.88).

3-{2-Chloro-4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

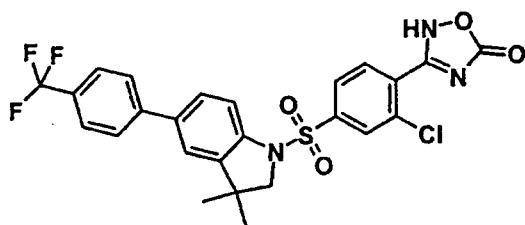


According to the method described for 3-{4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one in example 1, 3-{2-chloro-4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from 2-chloro-4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-benzonitrile.

C₂₃H₁₅ClF₃N₃O₄S (521.91), MS(ESI): 520.5 (M-H⁺).

Example 4

3-{2-Chloro-4-[3,3-dimethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

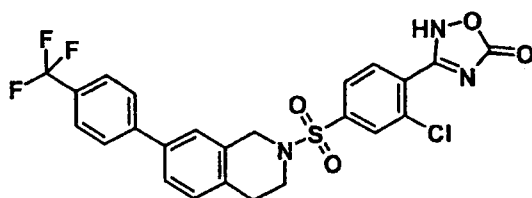


According to the method described for 3-{2-chloro-4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one in example 3, 3-{2-chloro-4-[3,3-dimethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from commercially available 4-bromobenzenesulfonyl chloride and 3,3-dimethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-indole².

C₂₅H₁₉ClF₃N₃O₄S (549.96), MS(ESI⁺): 550.1 (M+H⁺).

15 Example 5

3-{2-Chloro-4-[7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-sulfonyl]-phenyl}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described for 3-{2-chloro-4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one in example 3, 3-{2-chloro-4-[7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-sulfonyl]-phenyl}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from commercially available 4-bromo-

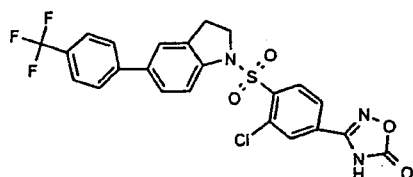
² DE10335449, DE10335450, WO2005019169

benzenesulfonyl chloride and 7-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline trifluoroacetate.

C₂₄H₁₇ClF₃N₃O₄S (535.93), MS(ESI⁺): 536.1 (M+H⁺).

5 Example 6

3-{3-Chloro-4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



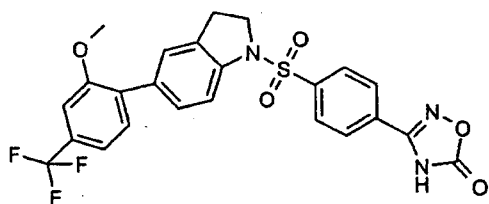
According to the method described for 3-{4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one in Example 1, 3-{3-Chloro-4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from commercially available 2-Chloro-4-cyano-benzenesulfonyl chloride and 5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-indole.

C₂₃H₁₅ClF₃N₃O₄S (521.04), MS(ESI⁻): 520.09 (M-H⁺).

15

Example 7

3-{4-[5-(2-Methoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



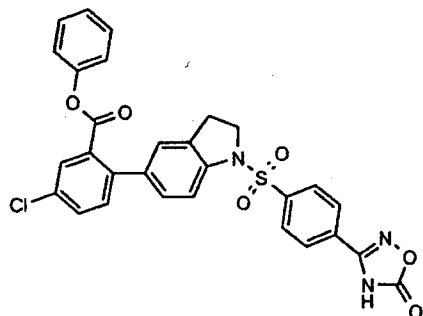
20 According to the method described in process C and A, 3-{4-[5-(2-Methoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from commercially available 2-Methoxy-4-trifluoromethyl-benzeneboronic

acid, 5-Bromo-2,3-dihydro-1H-indole and 4-Cyano-benzenesulfonyl chloride.

25 C₂₄H₁₈F₃N₃O₅S (517.09), MS(ESI⁻): 516.00 (M-H⁺)

Example 8

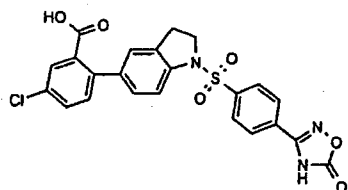
5-Chloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzenesulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-benzoic acid phenyl ester



- 5 According to the method described in process C and A, 5-Chloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzenesulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-benzoic acid phenyl ester was obtained from commercially available 4-Chloro-2-(ethoxycarbonyl)benzene-boronic acid, 5-Bromo-2,3-dihydro-1H-indole and 4-Cyano-benzenesulfonyl chloride. Under the conditions described for the synthesis of 3-{4-[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one the ethoxycarbonyl-group was converted to a phenoxycarbonyl-group.
- 10 (4-Trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one the ethoxycarbonyl-group was converted to a phenoxycarbonyl-group.
- C₂₉H₂₀ClN₃O₆S (573.08), MS(ESI⁻): 571.98 (M-H⁺)

Example 9

- 15 5-Chloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzenesulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-benzoic acid

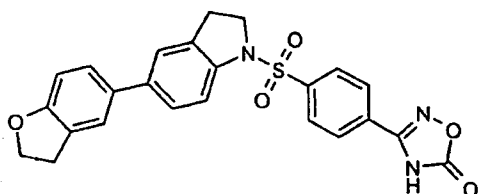


- According to the method described in process C and A, 5-Chloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzenesulfonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-benzoic acid
- 20 was obtained from commercially available 4-Chloro-2-(ethoxycarbonyl)benzene-boronic acid, 5-Bromo-2,3-dihydro-1H-indole and 4-Cyano-benzenesulfonyl chloride. Under the conditions described for the synthesis of 7-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline trifluoroacetate the ethoxycarbonyl-group was converted to a carboxyl acid-group.

C₂₃H₁₆CIN₃O₆S (497.04), MS(ESI⁻): 495.95 (M-H⁺)

Example 10

3-{4-[5-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-
5 [1,2,4]oxadiazol-5-one



According to the method described in process C and A, 3-{4-[5-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was obtained from commercially available 2,3-Dihydro-benzofuran-5-boronic acid, 5-Bromo-2,3-dihydro-1H-indole and 4-Cyano-benzenesulfonyl chloride.

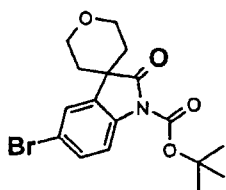
C₂₄H₁₉N₃O₅S (461.10), MS(ESI⁻): 459.95 (M-H⁺)

Example 11:

3-{4-[3,3-(4-Spiro-tetrahydropyran)-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one

Step 1:

5-Bromo-3,3-(4-spiro-tetrahydropyran)-2-oxo-2,3-dihydro-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester

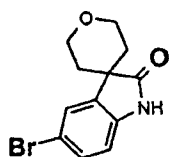


To an ice-cold solution of 5-Bromo-2-oxo-2,3-dihydro-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (270 mg, 0.86 mmol) in dry DMF (7 mL) was carefully added NaH (60 %) (38 mg, 0.95 mmol). The mixture was stirred for 30 min and then allowed to warm to room temperature. 1-Iodo-2-(2-iodo-ethoxy)-ethane (395 mg, 1.2 mmol) was added and stirring was continued. After 4 h water (50 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over MgSO₄ and the solvent

was evaporated under reduced pressure. The raw product was purified by silica gel chromatography to yield 207 mg of a solid material.

Step 2:

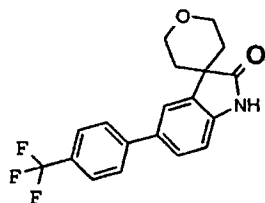
5 5-Bromo-3,3-(4-spiro-tetrahydropyran)-1,3-dihydro-indol-2-one



A solution of 5-Bromo-3,3-(4-spiro-tetrahydropyran)-2-oxo-2,3-dihydro-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (207 mg, 0.54 mmol) in CH_2Cl_2 (6.7 mL) and trifluoroacetic acid (0.8 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The solvents were
10 evaporated under reduced pressure. The remaining oil was used in the next step without further purification.

Step 3:

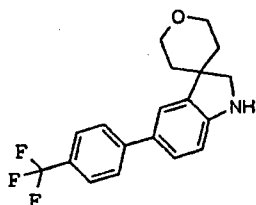
3,3-(4-Spiro-tetrahydropyran)-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one



15 A solution of 5-Bromo-3,3-(4-Spiro-tetrahydropyran)-1,3-dihydro-indol-2-one (195 mg, 0.69 mol), 4-Trifluoromethylphenyl-boronic acid (144 mg, 0.76 mmol), Cs_2CO_3 (675 mg, 2.07 mmol) and Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (39,9 mg, 0.034 mmol) in DMF (10 mL) and water (3 mL) was heated to 90 °C for 6h. The reaction mixture was
20 allowed to cool to room temperature. Water (50 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography to yield 285 mg solid material.

Step 4:

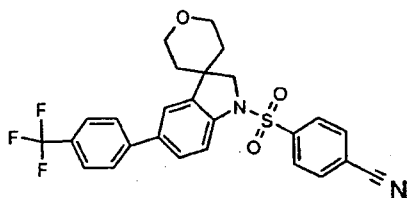
3,3-(4-Spiro-tetrahydropyran)-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-1H-indole



To a solution of 3,3-(4-Spiro-tetrahydropyran)-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-
5 indol-2-one (255 mg, 0.73 mmol) in dry THF (20 mL) was carefully added a 1 M
solution of LiAlH₄ in THF (2.4 mL, 2.4 mmol). After 2 h at room temperature 100 μ L of
water, 100 μ L of 15 % NaOH solution and 100 μ L of water were added successively.
The mixture was stirred for 1 h, filtered and the solvent was evaporated under reduced
pressure to yield 253 mg of an oily material which was used without further purification
10 in the next step.

Step 5:

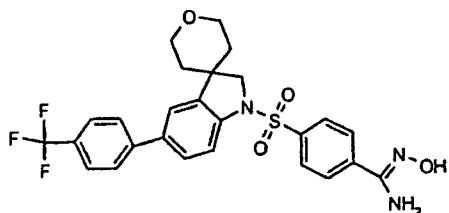
4-[3,3-(4-Spiro-tetrahydropyran)-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-
sulfonyl]-benzonitrile



To a solution of 3,3-(4-Spiro-tetrahydropyran)-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-
1H-indole (103 mg, 0.31 mmol) and triethylamine (149 μ L, 0.93 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL)
was slowly added 4-Cyano-benzenesulfonyl chloride (62.3 mg, 0,31 mmol). The
mixture was stirred for 10 h at room temperature. Water (50 mL) was added and the
mixture was extracted three-times with ethyl acetate (50 ml each). The organic phase
20 was dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The
residue was purified by silica gel chromatography to yield 57 mg of solid material.

Step 6:

4-[3,3-(4-Spiro-tetrahydropyran)-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-
sulfonyl]-N-hydroxy-benzamidine

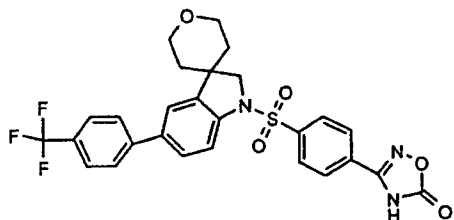


To a solution of 4-[3,3-(4-Spiro-tetrahydropyran)-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-benzonitrile in THF (9 mL) and methanol (9 mL) was added hydroxylamine hydrochloride (198,6 mg, 2.85 mmol) and triethylamine (400 μ L, 2.85 mmol). The mixture was heated to 90 °C for 2 h. The mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with water (50 mL) and extracted three-times with ethyl acetate (50 mL each). The organic phase was dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure to yield 66 mg of solid material which was used directly in the next step.

10

Step 7:

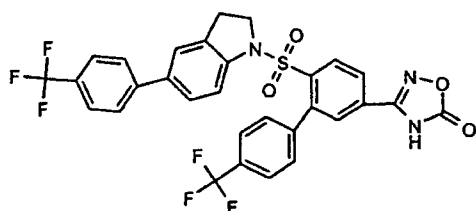
3-(4-[3,3-(4-Spiro-tetrahydropyran)-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



- 15 To an ice-cold solution of 4-[3,3-(4-Spiro-tetrahydropyran)-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-N-hydroxy-benzamidine (66 mg, 0,12 mmol) in CH_2Cl_2 (4mL) and pyridine (12 μ L, 0,15 mmol) was slowly added a solution of phenylchloroformiate (19 μ L, 0,15 mmol). The mixture was stirred for 15 min, the cooling bath was removed and the solution was allowed to warm to room temperature.
- 20 The mixture was diluted with CH_3CN (4 mL) and DBU (93 μ L, 0,62 mmol) was added. The mixture was stirred for 1 h. The solvents were evaporated under reduced pressure and the residue was purified by PR-chromatography to yield 10 mg product.
- C27H22F3N3O5S (557.12), MS(ESI-): 556.23 (M-H+)

Example 12:

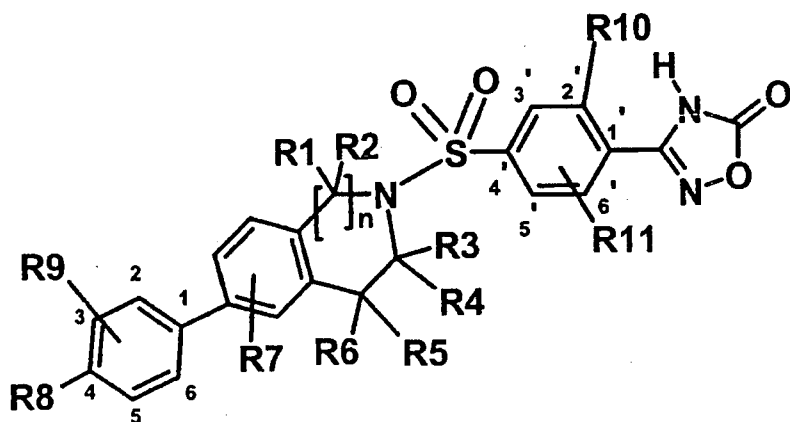
3-{4'-Trifluoromethyl-6-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-biphenyl-3-yl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one



- 5 3-{4'-Trifluoromethyl-6-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-biphenyl-3-yl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one was synthesized from 3-{3-Chloro-4-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2,3-dihydro-indole-1-sulfonyl]-phenyl}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one (Example 6) by Suzuki-type reaction with 4-trifluoromethyl-phenyl boronic acid under conditions described in Example 11.
- 10 C₃₀H₁₉F₆N₃O₄S (631.10), MS(ESI⁻): 630.04 (M-H⁺)

Claims:

1. Compound of the formula I:



formula I

wherein

n is 0,1

R1, R2 are independently H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene -(C3-C7) cycloalkyl, (C0-C4) alkylene -(C6-C10) aryl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F;

R3, R4 are independently H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene -(C3-C7) cycloalkyl, (C0-C4) alkylene -(C6-C10) aryl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F;

R5, R6 are independently H, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene -(C3-C7) cycloalkyl, (C0-C4) alkylene -(C6-C10) aryl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F; or

R5 and R6 together with the carbon atom carrying them form a (C3-C7) cycloalkyl ring, wherein one carbon atom can be replaced by one heteroatom O, S, N;

R7 is H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F;

5 R8, R9 are independently H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, -CO-O-(C0-C4)-alkylene-H, CO-O-phenyl, -CO-NR₁₂R₁₃, wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F, NR₁₂R₁₃ and phenyl is unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by halogen, (C1-C4) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, or NR₁₂R₁₃; or

R8 and R9 together with the carbon atoms to which they are bonded form a (C5-C7) cycloalkyl ring, wherein one carbon atom can be replaced by one heteroatom O, S, N;

15

R10, R11 are independently H, halogen, (C1-C8) alkyl, (C0-C4) alkylene-O-(C0-C4) alkylene-H, (C3-C7) cycloalkyl, (C6-C10) aryl, wherein cycloalkyl and aryl are unsubstituted or 1- to 2-fold substituted by (C1-C4) alkyl and wherein alkyl and alkylene are unsubstituted or 1- to 3-fold substituted by F;

20

R12, R13 are independently H, (C1-C6) alkyl;

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

25

2. Compound of the formula I as claimed in claim 1, wherein
R9 is in position 2.

30

3. Compound of the formula I as claimed in claim 1 or 2, wherein
R11 is in position 3'.

4. Compound of the formula I as claimed in claims 1 to 3, wherein
R11 is in position 3' and

R10 is H.

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

n is 0,1;

5 R1, R2 are H;

R3, R4 are H;

R5, R6 are independently H, (C1-C6) alkyl; or

R5 and R6 together with the carbon atom carrying them form a (C5-C6) cycloalkyl ring wherein one carbon atom can be replaced by one heteroatom O or N;

10 R7 is H;

R8 is CF₃, Cl;

R9 is in position 2 and

R9 is H, F, O-(C1-C4) alkyl, COOH, CO-O-phenyl, O-(C1-C4) alkyl-NR₁₂R₁₃, CO-O-(C1-C4) alkyl-NR₁₂R₁₃, CO-NH-(C1-C4) alkyl-NR₁₂R₁₃; or

15 R8 and R9 together with the carbon atoms to which they are bonded form a (C5-C6) cycloalkyl ring, wherein one carbon atom is replaced by one heteroatom O;

R10 is H, Cl, F, CH₃;

R11 is H, Cl, phenyl-CF₃;

R12, R13 are (C1-C4) alkyl.

20

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

n is 0, 1;

R1, R2 are H;

R3, R4 are H;

25 R5, R6 are independently H, (C1-C6) alkyl, preferably, H, CH₃;

R7 is H;

R8 is CF₃;

R9 is H;

R10 is Cl;

30 R11 is H.

7. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 6.
8. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 6 and one or more active substances which have favorable effects on metabolic disturbances or disorders frequently associated therewith.
9. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 6 and one or more antidiabetics.
10. A pharmaceutical comprising one or more compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 6 and one or more lipid modulators.
11. Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 6 for use in the treatment and/or prevention of disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders.
12. Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 6 for use in the treatment and/or prevention of disorders in which insulin resistance is involved.
13. Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 6 for use in the treatment and/or prevention of diabetes mellitus including the prevention of the sequelae associated therewith.
14. Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 6 for use in the treatment and/or prevention of dyslipidemias and their sequelae.
15. Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 6 for use in the treatment and/or prevention of conditions which may be associated with the metabolic syndrome.

16. Compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 6 for use in the treatment and/or prevention of demyelinating and other neurodegenerative disorders of the central and peripheral nervous system.
- 5 17. Compounds as claimed in one or more of claims 1 to 6 in combination with at least one further active compound for use in the treatment of disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders.
- 10 18. Compounds as claimed in one or more of claims 1 to 6 in combination with at least one further active compound for use in the treatment of disorders in which insulin resistance is involved.
- 15 19. A process for preparing a pharmaceutical comprising one or more of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 6, 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/EP2007/010390

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D413/12 A61K31/4245 A61K31/4725 A61P3/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/097607 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; BISCHOFF HILMAR [DE]; DITTRICH-WENGENROTH EL) 27 November 2003 (2003-11-27) cited in the application the whole document	1-19
Y	WO 2004/005253 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; BISCHOFF HILMAR [DE]; DITTRICH-WENGENROTH EL) 15 January 2004 (2004-01-15) cited in the application the whole document	1-19
Y	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 the whole document	1-19
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 March 2008		Date of mailing of the international search report 14/03/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Von Daacke, Axel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/010390

C(Continuation). . DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96/13264 A (LILLY CO ELI [US]; DOMINIANNI SAMUEL JAMES [US]; FITCH LORA LOUISE [US] 9 May 1996 (1996-05-09) page 1, lines 19-22; example 14 -----	1-19
Y	EP 1 604 971 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]) 14 December 2005 (2005-12-14) Claim 3, definition of Q.claims 1-15; examples 4,7,8,16 -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/010390

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03097607	A	27-11-2003	AU 2003227712 A1	02-12-2003
			CA 2486764 A1	27-11-2003
			DE 10222034 A1	27-11-2003
			EP 1507763 A1	23-02-2005
			JP 2006508033 T	09-03-2006
			US 2005234096 A1	20-10-2005
WO 2004005253	A	15-01-2004	AU 2003246638 A1	23-01-2004
			BR 0312549 A	26-04-2005
			CA 2491477 A1	15-01-2004
			CN 1678581 A	05-10-2005
			DE 10229777 A1	29-01-2004
			EP 1519919 A1	06-04-2005
			JP 2005535649 T	24-11-2005
			MA 27316 A1	02-05-2005
			MX PA05000133 A	11-04-2005
			UA 79003 C2	10-05-2007
			US 2006100230 A1	11-05-2006
			UY 27878 A1	27-02-2004
			ZA 200500013 A	29-03-2006
WO 2005097786	A	20-10-2005	AR 050576 A1	08-11-2006
			AU 2005231916 A1	20-10-2005
			BR PI0509517 A	11-09-2007
			CA 2561627 A1	20-10-2005
			CN 1938300 A	28-03-2007
			EP 1586573 A1	19-10-2005
			JP 2007530612 T	01-11-2007
			KR 20060135857 A	29-12-2006
			US 2007179191 A1	02-08-2007
			UY 28837 A1	31-10-2005
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
EP 1604971	A1	14-12-2005	WO 2004080943 A1	23-09-2004
			US 2007105959 A1	10-05-2007

Derivados de sulfonil-fenil-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, procedimientos para su preparación y su uso como agentes farmacéuticos

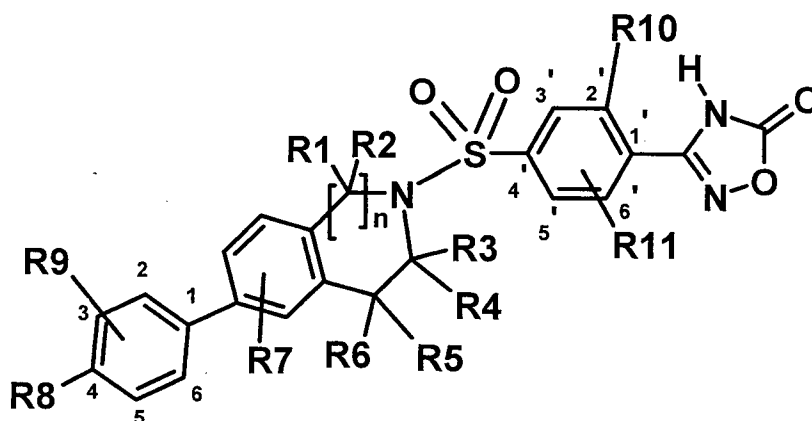
La invención se refiere a sulfonil-fenil-oxadiazolonas y a sus sales fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales que muestran actividad agonista de PPARdelta o PPARdelta y PPARalfa.

En los documentos WO 2003/097607, WO 2004/005253 y DE 10335449 así como en el documento WO 2004/092117 se describen agonistas de PPARdelta que tienen un grupo sulfonamida. En el documento WO 2005/097786 se describen compuestos que comprenden una característica de oxadiazolona.

La invención se basó en el objetivo de proporcionar compuestos que permitan la modulación utilizable terapéuticamente del metabolismo de los lípidos y/o los hidratos de carbono, y por lo tanto sean adecuados para prevenir y/o tratar enfermedades tales como la diabetes de tipo 2 y la aterosclerosis y sus diversas secuelas. Otro fin de la invención es tratar trastornos desmielinizantes y otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso central y periférico.

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

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



fórmula I

- en la que
n es 0 ó 1;
- 5 R1 y R2 son independientemente H, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C7), alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
- R3 y R4 son independientemente H, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C7), alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
- 10 R5 y R6 son independientemente H, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C7), alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
o
- 15 R5 y R6 junto con el átomo de carbono que los lleva forman un anillo cicloalquilo (C3-C7), donde un átomo de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo O, S o N;
- R7 es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
- 20 R8 y R9 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), -CO-O-alquilenos (C0-C4)-H, CO-O-fenilo, -CO-NR₁₂R₁₃, donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F, NR₁₂R₁₃ y el grupo fenilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con halógeno, alquilo (C1-C4), alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-H o NR₁₂R₁₃; o
- 25 R8 y R9 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo (C5-C7), donde un átomo de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo O, S o N; ()
- 30 R10 y R11 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), arilo (C6-C10), donde los grupos cicloalquilo y arilo están sin sustituir o sustituidos de 1 a 2 veces con alquilo (C1-C4) y donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
- 35 R12 y R13 son independientemente H o alquilo (C1-C6);
en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y formas tautoméricas.

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

n es 0,1;

- 5 R1 y R2 son independientemente H, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C7), alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
- R3 y R4 son independientemente H, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C7), alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
- 10 R5 y R6 son independientemente H, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C7), alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
- R7 es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
- 15 R8 y R9 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
- 20 R10 y R11 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;

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

n es 0,

- 25 Otra realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula I, en la que
- n es 1.

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

- 30 R9 está en la posición 2.

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

R9 está en la posición 3 si R8 y R9, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo.

- 35 Otra realización de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula

I, en la que

R11 está en la posición 3'.

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

I, en la que

5 R11 está en la posición 3' y

R10 es H.

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

I, en la que

R8 es CF₃.

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

I, en la que

R10 es Cl.

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

I, en la que

15 R5 y R6 junto con el átomo de carbono que los lleva forman un anillo (C3-C7) cicloalquilo, donde un átomo de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo O, S, N, preferiblemente por un heteroátomo O.

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

20 n es 0 ó 1;

R1 y R2 son H;

R3 y R4 son H,

R5 y R6 son independientemente H, alquilo (C1-C6), preferiblemente, H o CH₃; o

25 R5 y R6 junto con el átomo de carbono que los lleva forman un anillo cicloalquilo (C5-C6) donde un átomo de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo O o N, preferiblemente forma un anillo tetrahidropirano;

R7 es H;

30 R8 es CF₃ o Cl;

R9 está en la posición 2 y

R9 es H, F, O-alquilo (C1-C4), COOH, CO-O-fenilo, O-alquil (C1-C4)-NR₁₂R₁₃, CO-O-alquil (C1-C4)-NR₁₂R₁₃ o CO-NH-alquil (C1-C4)-NR₁₂R₁₃; o

35 R8 y R9 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un

anillo cicloalquilo (C5-C6), donde un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo O;

R10 es H, Cl, F o CH₃;

R11 es H, Cl o fenil-CF₃;

5 R12 y R13 son alquilo (C1-C4).

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

n es 0 ó 1;

R1 y R2 son H;

10 R3 y R4 son H,

R5 y R6 son independientemente H, alquilo (C1-C6), preferiblemente, H o CH₃; o

R5 y R6 junto con el átomo de carbono que los lleva forman un anillo cicloalquilo (C5-C6) donde un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo O, preferiblemente un anillo tetrahidropirano;

15

R7 es H;

R8 es CF₃ o Cl;

R9 es H, O-alquilo (C1-C4), COOH o CO-O-fenilo, preferiblemente H, metoxi, COOH o CO-O-fenilo; o

20 R8 y R9 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo (C5-C6), donde un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo O;

R10 es H o Cl;

R11 es H, Cl o fenil-CF₃;

25 R12 y R13 son alquilo (C1-C4), preferiblemente metilo.

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

n es 0, 1;

R1 y R2 son H;

30 R3 y R4 son H,

R5 y R6 son independientemente H, alquilo (C1-C6), preferiblemente, H o CH₃;

R7 es H;

R8 es CF₃;

35 R9 es H;

R10 es Cl;

R11 es H.

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

- 5 R1 y R2 son H;
 R3 y R4 son H,
 R5 y R6 son independientemente H, alquilo (C1-C6), preferiblemente, H o CH₃;
 R7 es H;
 10 R8 es CF₃;
 R9 es H o F;
 R10 es H, Cl, F o CH₃;
 R11 es H.

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

- 15 R5 es H y
 R6 es H o
 R5 es CH₃ y
 R6 es CH₃;
 20 R9 es H;
 R10 es H o Cl.

Otras realizaciones de acuerdo con la invención son los siguientes compuestos:

- 25 3-{4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 3-{4-[3,3-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 3-{2-cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 30 3-{2-cloro-4-[3,3-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
 3-{2-cloro-4-[7-(4-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-sulfonil]-fenil}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

- 3-{3-cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[5-(2-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 5 Éster fenílico del ácido 5-cloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencenosulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-benzoico
- Ácido 5-cloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencenosulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-benzoico
- 3-{4-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 10 3-{4-[3,3-(4-espiro-tetrahidropiran)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4'-trifluorometil-6-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-bifenil-3-il}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 15 3-(4-{5-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 2-dimetilamino-etil éster del ácido 2-{1-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencenosulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-5-trifluorometil-benzoico
- N-(2-dimetilamino-etil)-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencenosulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-5-trifluorometil-benzamida
- 20

Esta invención también incluye todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención descritos en este documento.

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

- Como se usa en este documento, se entiende que el término alquilenilo se
- 35 refiere en el sentido más amplio a restos de hidrocarburo que tienen de 1 a 4 dobles

enlaces y pueden ser lineales, es decir, de cadena lineal, o ramificados. Si no se define otra cosa, el término alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono. Son ejemplos de "alquenilo (C2-C8)" restos alquenilo que contienen 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono tales como, por ejemplo vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (= alilo),
 5 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 5-hexenilo o 1,3-pentadienilo. Todas estas declaraciones se aplican también al término alquenileno.

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

15 Todos estas declaraciones se aplican también si aparece un grupo alquilo como sustituyente en otro resto, por ejemplo en un resto alquiloxi, un resto alquiloxicarbonilo o un resto arilalquilo.

Si no se define otra cosa, alquilo y alquileno están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos independientemente entre sí con grupos apropiados tales como, por
 20 ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), CO-O-alquilo (C1-C4), CO-O-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), CO-O-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-H, CO-N(alquileno (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), CO-N(alquileno
 25 (C0-C4)-H)-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), alquenilo (C2-C6), alquinilo (C2-C6), O-alquilo (C0-C6), O-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), O-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C12), O-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-CO-O-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), O-CO-O-alquilo
 30 (C1-C4), O-CO-O-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), O-CO-O-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), S-alquilo (C1-C4), S-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), S-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), S-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO-alquilo (C1-C4), SO-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO-alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO-alquileno (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO₂-alquilo
 35 (C1-C4), SO₂-alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO₂-alquileno (C0-C4)-arilo

- (C6-C10), SO₂-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO₂-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO₂-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-H, SO₂-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO₂-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), donde el anillo arilo o el anillo heterocíclico está sin sustituir o mono- o disustituido con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C1-C6), alquilo (C1-C6) o N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-H;
- N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-H, N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-alquilo (C0-C4), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-O-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-O-alquilo (C0-C4), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-O-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-O-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquilo (C0-C4), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), donde el anillo arilo o el anillo heterocíclico está sin sustituir o mono- o disustituido con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C1-C6), alquilo (C1-C6), N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-H, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C1-C6), SF₅ o CONH₂.
- Si no se especifica otra cosa, debe entenderse que el término cicloalquilo se refiere a un ciclo de hidrocarburo saturado que contiene de 3 a 13 átomos de carbono en un anillo mono- o bicíclico, condensado, enlazado o espirocíclico. Son ejemplos de restos alquilo cíclicos cicloalquilo (C3-C13) restos cicloalquilo que contienen 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 átomos de carbono de anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo o ciclododecilo. El término cicloalquilo también incluye grupos bicíclicos en los que cualquiera de los anillos cicloalquilo mencionados anteriormente está condensado con un anillo benceno, por ejemplo indano y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Si no se define otra cosa, los grupos cicloalquilo están sin sustituir o mono, di- o trisustituidos independientemente entre sí con grupos adecuados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), CO-O-alquilo (C1-C4), CO-O-alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), CO-O-

5 alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), CO-N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C1-C6)-H, CO-N(alquilenos (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), CON(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C12), alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), (C3-C6)alquilo, alquilenos (C2-C6), alquilenos (C2-C6), alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-alquilo (C0-C6), alquilenos (C0-C4)-O-

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

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

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

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

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

30 (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilenos (C0-C4)-H)-alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquilenos (C0-C4)-H)-CO-alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquilenos (C0-C4)-H)-CO-alquilo (C0-C4), N(alquilenos (C0-C4)-H)-CO-alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquilenos (C0-C4)-H)-CO-alquilenos (C0-C4)-heterociclo (C3-C15),

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

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

Se entiende que el término "arilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono en un anillo mono- o bicíclico. Son ejemplos de anillos arilo (C6-C14) fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo y 2-naftilo, bifenililo, por ejemplo 2-bifenililo, 3-bifenililo y 4-bifenililo, antrilo o fluorenilo.
 15 Los anillos bifenililo, anillos naftilo y, en particular, anillos fenilo, son realizaciones adicionales de anillos arilo.

Se entiende que el término heterociclo se refiere a anillos hidrocarbonados (heterocicloalquilo) saturados, (heterocicloalquilenos) parcialmente insaturados o (heteroarilo) insaturados que contienen de 3 a 15 átomos de carbono en un anillo
 20 mono- o bicíclico, condensado, enlazado o espirocíclico, donde 1 a 5 átomos de carbono de los 3 a 15 átomos de carbono del anillo están reemplazados por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, donde los heteroátomos también pueden estar oxidados, por ejemplo, N=O, S=O o SO₂. Son ejemplos de heterociclos acridinilo, azaindol (1H-pirrolopiridinilo), azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 3,3-dioxo[1,3,4]oxatiazinilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo,
 25 furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo,
 30 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-oxatolanilo, 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,
 5 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-quinolizininilo, quinoxalinilo,
 quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo,
 10 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-
 15 triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-
 triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Los anillos heterocíclicos están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con
 grupos adecuados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-
 O-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C10), CO-O-alquilo (C1-C4), CO-O-alquileo (C0-
 20 C4)-cicloalquilo (C3-C13), CO-O-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), CO-
 N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C1-C6)-H, CO-N((alquileo (C0-C4)-H)-cicloalquilo
 (C1-C6), CON(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C12), alquileo
 (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C6), alquilo (C3-C6), alqueno (C2-C6), alquino (C2-C6),
 alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C10), alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-alquilo
 25 (C0-C6), alquileo (C0-C4)-O-alquilo (C0-C4), alquileo (C0-C4)-O-alquileo (C0-
 C4)-cicloalquilo (C3-C13), alquileo (C0-C4)-O-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C10),
 alquileo (C0-C4)-O-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-CO-O-alquileo
 (C0-C4)-arilo (C6-C10), O-CO-O-alquilo (C1-C4), O-CO-O-alquileo (C0-C4)-
 cicloalquilo (C3-C13), O-CO-O-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), O-CO-
 30 N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C10), O-CO-N(alquileo (C0-
 C4)-H)-alquileo (C0-C4)-H, O-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-
 cicloalquilo (C3-C13), O-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-heterociclo
 (C3-C15), S-alquilo (C1-C4), S-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), S-alquileo
 (C0-C4)-arilo (C6-C10), S-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO-alquilo (C1-
 35 C4), SO-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-

- C10), SO-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO₂-alquilo (C1-C4), SO₂-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO₂-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO₂-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), SO₂-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C10), SO₂-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-H, SO₂-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), SO₂-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (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) y N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-H;
- 10 N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-H, N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-H)-cicloalquilo (C1-C6), N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-alquilo (C0-C4), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13),
- 15 N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-O-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-O-alquilo (C0-C4), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-O-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-O-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-arilo (C6-C12), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquilo (C0-C4),
- 20 N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C13), N(alquileo (C0-C4)-H)-CO-N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-heterociclo (C3-C15), donde el anillo arilo o heterocíclico está sin sustituir o mono- o disustituido con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C1-C6), alquilo (C1-C6), N(alquileo (C0-C4)-H)-alquileo (C0-C4)-H, SO₂-CH₃, COOH, COO-
- 25 alquilo (C1-C6), SF₅ o CONH₂.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

- Los átomos de carbono ópticamente activos, presentes en los compuestos de la fórmula I, pueden tener cada uno, independientemente entre sí, la configuración R o la configuración S. Los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes en forma de enantiómeros puros o diastereoisómeros puros o en forma de mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, por ejemplo, en forma de racematos. La presente invención se refiere a enantiómeros puros y a mezclas de enantiómeros, así como también a diaestereómeros puros y a mezclas de diaestereómeros. La invención comprende mezclas de dos o más de dos
- 30
- 35

estereoisómeros de la fórmula I y comprende todas las relaciones de los estereoisómeros en las mezclas. En caso de que los compuestos de la fórmula I puedan estar presentes en forma de isómeros E o isómeros Z (o isómeros cis o isómeros trans), la invención se refiere tanto a isómeros E puros como a isómeros Z puros y a mezclas E/Z en todas las proporciones. La invención comprende también todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I.

Los diastereómeros, incluyendo los isómeros E/Z, se pueden separar en isómeros individuales, por ejemplo, por cromatografía. Los racematos pueden separarse en los dos enantiómeros por los métodos habituales, por ejemplo por cromatografía en fases quirales o por resolución, por ejemplo, por cristalización de sales diastereoméricas obtenidas con ácidos o bases ópticamente activos. Los compuestos estereoquímicamente uniformes de la fórmula I también pueden obtenerse empleando materiales de partida estereoquímicamente uniformes o usando reacciones estereoselectivas.

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

Debido a que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos iniciales o básicos, las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención adecuadas son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y ácido sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y ácido tartárico. Son sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas 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 intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o para emplearse en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones in vitro.

5 La expresión "derivado fisiológicamente funcional", como se usa en este documento, se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de la fórmula I de la invención, por ejemplo un éster, el cual, tras la administración a un mamífero, tal como, por ejemplo, un ser humano, puede formar (directa o indirectamente) un compuesto de la fórmula I o un metabolito activo del mismo.

10 Los derivados fisiológicamente funcionales también incluyen profármacos de los compuestos de la invención, como se describen, por ejemplo, en H. Okada et al, en Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Dichos profármacos pueden metabolizarse in vivo a un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser activos por sí mismos o no.

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

20 En lo sucesivo, todas las referencias al (a los) "compuesto(s) de la fórmula (I)" se refieren al(a los) compuesto(s) de la fórmula I tal como se ha(n) descrito anteriormente, y a sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales como se describe en este documento.

25 Uso

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

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

77).

En seres humanos, el PPARgamma existe en tres variantes, PPARgamma₁, gamma₂ y gamma₃, que son el resultado del uso alternativo de promotores y del corte y empalme diferencial del ARNm. Los diferentes PPAR tienen diferentes distribuciones tisulares y modulan diferentes funciones fisiológicas. Los PPAR tienen un papel principal en diferentes aspectos de la regulación de un gran número de genes, y los productos de dichos genes están implicados de forma crucialmente directa o indirecta en el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono. Así, por ejemplo, el receptor PPARalfa tiene un papel importante en la regulación del catabolismo de ácidos grasos o del metabolismo de lipoproteínas en el hígado, mientras que el PPARgamma está implicado de forma crucial, por ejemplo, en la regulación de la diferenciación de células adiposas. Sin embargo, además, los PPAR también están implicados en la regulación de muchos otros procesos fisiológicos, incluyendo los que no están directamente relacionados con el metabolismo de los hidratos de carbono o de los lípidos. La actividad de los diferentes PPAR puede modularse por diferentes ácidos grasos, derivados de ácidos grasos y compuestos sintéticos en diferentes grados. Para revisiones relevantes sobre las funciones, efectos fisiológicos y fisiopatología, véase: Berger, J. et al, Annu. Rev. Med, 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., J. Med. Chem., 2000, 43(4), 527-550; Klierer, S. et al., Recent Prog. Horm. Res., 2001, 56, 239-63; Moller, D.E. and Berger, J.P., Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2003, 27 Supl. 3, 17-21; Ram, V.J, Drugs Today, 2003, 39(8), 609-32).

De las tres isoformas de PPAR, durante mucho tiempo las funciones fisiológicas del PPARdelta han sido un enigma. El primer papel farmacológico propuesto para el PPARdelta ha sido la regulación de la homeostasis del colesterol. Se demostró que el ligando de PPARdelta en cierta medida selectivo L-165041 eleva el colesterol del plasma en un modelo de animal diabético (Berger J. et al, J. Biol. Chem, 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D. et al., FEBS Lett., 2000, 473(3), 333-336). En monos rhesus obesos y resistentes a la insulina, el potente y selectivo ligando de PPARdelta GW501516 aumenta el HDL-colesterol, y disminuye los niveles de LDL-colesterol, triglicéridos e insulina en el plasma (Oliver, W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2001, 98, 5306-5311). El agonista doble de PPARdelta/PPARalfa YM-16638 disminuye significativamente los lípidos en el plasma en monos rhesus y cynomolgus (Goto, S. et al., Br. J. Pharm., 1996, 118,

174-178) y actúa de forma similar en ensayos clínicos de dos semanas en voluntarios sanos (Shimokawa, T. et al., Drug Dev. Res., 1996, 38, 86-92).

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

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

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

20 El PPARdelta parece expresarse significativamente en el SNC; sin embargo, aún no se ha descubierto una gran parte de su función en éste. Sin embargo, tiene un interés particular el descubrimiento de que el PPARdelta se expresaba en oligodendrocitos de roedores, las principales células productoras de lípidos del SNC (J. Granneman, et al, J. Neurosci. Res, 1998, 51, 563-573). Además, también se

25 descubrió que un agonista selectivo del PPARdelta aumentaba significativamente la expresión génica de mielina oligodendroglial y el diámetro de la vaina de mielina en cultivos de ratón (I. Saluja et al, Glia, 2001, 33, 194-204). Por lo tanto, los activadores del PPARdelta pueden usarse para el tratamiento de la desmielinización y de otras enfermedades desmielinizantes. Puede mostrarse el
30 uso de agonistas delta del receptor activado por el proliferador de peroxisomas para el tratamiento de EM y otras enfermedades desmielinizantes como se describe en el documento WO 2005/097098.

Los afecciones desmielinizantes se ponen de manifiesto por la pérdida de mielina, las múltiples capas densas de lípidos y proteína que cubren muchas fibras
35 nerviosas. Estas capas se proporcionan por la oligodendroglía en el sistema

nervioso central (SNC), y las células de Schwann en el sistema nervioso periférico (SNP). En pacientes con afecciones desmielinizantes, la desmielinización puede ser irreversible; normalmente va acompañada o seguida de degeneración axonal, y a menudo de degeneración celular. La desmielinización puede producirse como

5 resultado de un daño neuronal o de un daño en la propia mielina, sea debido a respuestas inmunes aberrantes, lesión local, isquemia, trastornos metabólicos, agentes tóxicos, o infecciones virales (Prineas y McDonald, Demyelinating Diseases. En Greenfield's Neuropathology, 6ª ed. (Edward Arnold: New York, 1997) 813-811, Beers and Berkow, eds., The Merck Manual of Diagnosis and Therapy,

10 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 patologías, a menudo de etiología indeterminada, que se han conocido como las enfermedades de desmielinización primarias. De éstas, la esclerosis múltiple (EM)

15 es la más extendida. Otras enfermedades desmielinizantes primarias incluyen adrenoleucodistrofia (ALD), adrenomieloneuropatía, mielopatía vacuolar asociada al SIDA, mielopatía asociada a HTLV, atrofia óptica hereditaria de Leber, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), panencefalitis esclerosante subaguda, síndrome de Guillian-Barre y paraparesia espástica tropical. Además,

20 hay estados agudos en los que se puede producir la desmielinización en el SNC, por ejemplo, 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,

25 puede dar como resultado la desmielinización. También, los trastornos en los que las células gliales formadoras de mielina están dañadas, incluyendo lesiones de la médula espinal, neuropatías y lesión nerviosa.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I adecuados para modular la actividad de los PPAR, especialmente la actividad de los

30 PPARdelta y PPARalfa. 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 (véase, por ejemplo, Berger, J., et al., Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., J. Med. Chem., 2000, 43(4), 527-550; Kliwer, S. et al., Recent Prog. Horm. Res., 2001, 56, 239-63; Fruchart, J.C. et al., 2001,

35

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:

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

Son aspectos particulares a este respecto:

 - hiperglucemia
 - mejora de la resistencia a la insulina,
 - mejora de la tolerancia a la glucosa,
 - 15 - protección de las células β pancreáticas y
 - prevención de trastornos macro- y microvasculares
- 20 3. Dislipidemias y sus secuelas, tales como, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, trastornos cerebrovasculares, etc., especialmente (pero sin limitarse a éstos) aquellos caracterizados por uno o más de los siguientes factores:
 - altas concentraciones de triglicéridos en el plasma, altas concentraciones de triglicéridos en el plasma postprandiales,
 - bajas concentraciones de colesterol HDL
 - 25 - bajas concentraciones de lipoproteína ApoA
 - altas concentraciones de colesterol LDL
 - partículas densas pequeñas de colesterol LDL
 - altas concentraciones de lipoproteína ApoB
- 30 4. Otros diversos trastornos que pueden asociarse con el síndrome metabólico, tales como:
 - obesidad (exceso de peso), que incluye la obesidad central
 - trombosis, estados hipercoagulables y protrombóticos (arterial y venoso)
 - hipertensión arterial
 - 35 - insuficiencia cardíaca, tal como por ejemplo (pero sin limitarse a estos

casos), después de un infarto de miocardio, enfermedad cardíaca hipertensiva o cardiomiopatía

5. Trastornos o estados en los que están implicadas reacciones inflamatorias:
- 5 - aterosclerosis, tal como, por ejemplo (pero sin limitarse a estos casos), esclerosis coronaria incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, ictus
 - reoclusión o reestenosis vascular
 - enfermedades inflamatorias crónicas del intestino tales como, por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
 - 10 - asma
 - lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
 - otros trastornos inflamatorios
 - 15
6. Trastornos del ciclo celular o de procesos de diferenciación celular
- tumores de adipocitos
 - carcinomas lipomatosos tales como, por ejemplo, liposarcomas
 - tumores sólidos y neoplasmas tales como, por ejemplo (pero sin limitarse a estos casos), 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.
 - 20 - trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos y linfomas
 - 25 - angiogénesis
7. Trastornos desmielinizantes y otros trastornos neurodegenerativos de los sistemas nervioso central y periférico, incluyendo:
- enfermedad de Alzheimer
 - 30 - esclerosis múltiple
 - enfermedad de Parkinson
 - adrenoleucodistrofia (ALD)
 - adrenomieloneuropatía
 - mielopatía vacuolar asociada con el SIDA
 - 35 - mielopatía asociada con HTLV

- atrofia óptica hereditaria de Leber
 - leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
 - panencefalitis esclerosante subaguda
 - síndrome de Guillian-Barre
 - 5 - paraparesia espástica tropical
 - encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA)
 - encefalitis vírica aguda
 - miелitis transversa aguda
 - traumatismo de la médula espinal y cerebral
 - 10 - enfermedad de Charcot-Marie-Toot
8. Trastornos de la piel y/o trastornos de los procesos de curación de heridas:
- dermatosis eritematoescamosas, tales como, por ejemplo, psoriasis
 - acné común
 - 15 - otros trastornos de la piel y trastornos dermatológicos que se modulan por el PPAR
 - eccemas y neurodermatitis
 - dermatitis tales como, por ejemplo, dermatitis seborreica o fotodermatitis
 - queratitis y queratosis tales como, por ejemplo, queratosis seborreica,
 - 20 queratosis senil, queratosis actínica, queratosis fotoinducida o queratosis folicular
 - queloides y profilaxis queloide
 - verrugas, incluyendo condilomas o condilomas acuminata
 - infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) tales como, por ejemplo, papilomatosis venérea, verrugas víricas, tales como, por ejemplo,
 - 25 molusco contagioso, leucoplaquia
 - dermatosis papular tal como, por ejemplo, líquen plano
 - cáncer de piel tal como, por ejemplo, carcinomas de células basales, melanomas o linfomas cutáneos de células T
 - 30 - tumores epidérmicos benignos localizados tales como, por ejemplo, queratodermia, nevus epidérmicos
 - sabañones
 - curación de heridas
- 35 9. Otros trastornos

- hipertensión arterial
- pancreatitis
- síndrome X
- síndrome de ovario poliquístico (SOP)
- 5 - asma
- osteoartritis
- lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
- vasculitis
- 10 - síndrome de Wasting (caquexia)
- gota
- síndrome de isquemia/reperfusión
- síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)

15 Formulaciones

La cantidad de un compuesto de la fórmula I necesaria para lograr el efecto biológico deseado depende de una serie de factores, por ejemplo, del compuesto específico elegido, del uso pretendido, del modo de administración y del estado clínico del paciente. En general, la dosis diaria está en el intervalo de 0,001 mg a 100 mg (típicamente de 0,01 mg a 50 mg) al día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo, 0,1-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,001 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar adecuadamente en forma de infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones adecuadas para infusión para estos propósitos pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis únicas pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. Por lo tanto, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de una sola dosis que pueden administrarse 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 afecciones mencionadas anteriormente, los compuestos de fórmula I pueden usarse como el compuesto propiamente dicho, pero preferiblemente están en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la

composición, y no ser perjudicial 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 unitaria, por ejemplo, en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del ingrediente activo. Igualmente pueden estar

5 presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos de fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden producirse por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención son las adecuadas para la administración por vía 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 de la afección que se va a tratar, y de la naturaleza del

15 compuesto de la fórmula I usado en cada caso. También se encuentran dentro del alcance de la invención formulaciones revestidas y formulaciones revestidas de liberación lenta. Se prefieren las formulaciones resistentes al ácido gástrico y al jugo gástrico. Los recubrimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de

20 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 independientes tales como, por ejemplo, cápsulas, sellos, comprimidos para chupar o comprimidos, conteniendo cada uno

25 una cantidad definida del compuesto de la fórmula I; en forma de polvos o gránulos, en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Estas composiciones, como ya se ha mencionado, pueden prepararse por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que se pongan en contacto el ingrediente

30 activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales). En general, las composiciones se producen mezclando de manera uniforme y homogénea el ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual se moldea el producto si es necesario. Por lo tanto, puede prepararse un comprimido, por ejemplo, por compresión o moldeo de un

35 polvo o gránulos del compuesto, cuando sea apropiado con uno o más ingredientes

adicionales. Los comprimidos de compresión pueden producirse 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

5 comprimidos moldeados pueden producirse 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

10 compuesto de la fórmula I con un saporífero, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábica.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de

15 la fórmula I, que preferiblemente son isotónicas con la sangre del receptor al que van dirigidas. Estas preparaciones se administran, preferiblemente, por vía intravenosa, aunque la administración también puede ser por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones pueden producirse, preferiblemente, mezclando el compuesto con agua y haciendo que la solución

20 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 están preferiblemente en forma de supositorios de una sola dosis. Éstos se pueden producir mezclando un compuesto de la fórmula I con uno o más vehículos sólidos

25 convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y moldeando la mezcla resultante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico sobre la piel están preferiblemente en forma de una pomada, crema, loción, pasta, pulverizador, aerosol o aceite. Son vehículos que pueden usarse son vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. En

30 general, el ingrediente activo está presente 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 un emplastro que es adecuado para un contacto directo con la epidermis del paciente a

35 largo plazo. Dichos emplastos contienen adecuadamente el ingrediente activo en

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

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

Combinaciones con otros medicamentos

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o junto con una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales. En particular, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con ingredientes activos con una acción farmacológica similar. Por ejemplo, pueden administrarse en combinación con ingredientes activos que tienen efectos favorables sobre trastornos metabólicos o trastornos frecuentemente asociados con ellos. Son ejemplos de dichos medicamentos

1. medicamentos que disminuyen la glucosa en sangre, antidiabéticos,
2. ingredientes activos para el tratamiento de dislipidemias,
3. medicamentos antiateroscleróticos,
4. agentes antiobesidad,
5. ingredientes activos antiinflamatorios
6. ingredientes activos para el tratamiento de tumores malignos
7. ingredientes activos antitrombóticos
8. ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión arterial,
9. ingredientes activos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y
10. ingredientes activos para el tratamiento y/o prevención de complicaciones causadas por la diabetes o asociadas con la diabetes
11. ingredientes activos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas

12. ingredientes activos para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central
13. ingredientes activos para el tratamiento de la adicción a las drogas, nicotina y alcohol
- 5 14. analgésicos

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

Otros ingredientes activos adecuados para los productos de combinación son:

- 15 Todos los antidiabéticos que se mencionan en la Rote Liste 2005, capítulo 12; todos los agentes reductores del peso/supresores del apetito que se mencionan en la Rote Liste 2005, capítulo 1; todos los agentes reductores de lípidos mencionados en la Rote Liste 2005, capítulo 58. Se pueden combinar con el compuesto de la invención de la fórmula I, en particular para una mejora sinérgica del efecto. La
20 administración de la combinación del ingrediente activo se puede producir por administración separada de los ingredientes activos al paciente, o en forma de productos de combinación, en los que en una preparación farmacéutica hay una pluralidad de ingredientes activos. La mayoría de los ingredientes activos indicados más abajo se describen en el USP Dictionary of USAN and International Drug
25 Names, Farmacopea de EE.UU., Rockville 2001.

Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina tales como, por ejemplo, Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964 o Levemir® (insulina detemir) o los que se describen en el documento WO 2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de acción rápida (véase el documento US 6.221.633), insulinas inhalables
30 tales como, por ejemplo, Exubera® o insulinas orales tales como, por ejemplo, IN-105 (Nobex) o Oral-lyn™ (Generex Biotechnology), derivados de GLP-1 y agonistas de GLP-1 tales como, por ejemplo, exenatide, liraglutide o los que se han descrito en los documentos WO98/08871, WO 2005027978, WO 2006037811 o WO 2006037810 de Novo Nordisk A/S, en el documento WO 01/04156 de Zealand o en
35 el documento WO 00/34331 de Beaufour-Ipsen, acetato de pramlintide (Symlin;

- Amylin Pharmaceuticals), BIM-51077, PC-DAC-exendina-4 (un análogo de exendin-4 unido covalentemente a la albúmina humana recombinante), agonistas tales como los que se describen, por ejemplo, en D. Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104 (2007) 943, los que se describen en el documento WO 2006124529, e ingredientes
- 5 activos hipoglucemiantes eficaces por vía oral.

Los antidiabéticos también incluyen agonistas del receptor del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2006121860.

- Los ingredientes activos hipoglucemiantes oralmente eficaces incluyen
- 10 preferiblemente
- sulfonilureas,
 - biguanidinas,
 - meglitinidas,
 - oxadiazolidinadionas,
 - 15 tiazolidinadionas,
 - inhibidores de glucosidasa,
 - inhibidores de glucógeno fosforilasa,
 - antagonistas de glucagón,
 - activadores de glucoquinasa,
 - 20 inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa,
 - moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4),
 - inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT),
 - agonistas de GLP-1,
 - agentes de apertura del canal de calcio tales como, por ejemplo, pinacidilo,
 - 25 cromakalim, diazóxido o los que se describen en R.D. Carr et al., Diabetes 52, 2003, 2513-2518, en J. B. Hansen et al., Current Medicinal Chemistry 11, 2004, 1595-1615, en T.M. Tagmose et al., J. Med. Chem. 47, 2004, 3202-3211 o en M. J. Coghlan et al., J. Med. Chem. 44, 2001, 1627-1653, o los que se han descrito en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S,
 - 30 inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV),
 - sensibilizantes de insulina,
 - inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis,

moduladores de la absorción de glucosa, el transporte de glucosa y la reabsorción de glucosa,

inhibidores de 11 β -HSD1,

inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B),

- 5 moduladores del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2),

compuestos que alteran el metabolismo de los lípidos, tales como ingredientes activos antihiperlipidémicos e ingredientes activos antilipidémicos,

compuestos que reducen la ingesta de alimentos,

- 10 compuestos que aumentan la termogénesis,

moduladores de PPAR y RXR, e

ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.

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

- 20 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inhibidor de la absorción de colesterol tal como, por ejemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbil fosfato; Forbes Medi-Tech, documentos WO 2005042692 y WO 2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., documentos WO 2005021497 y WO 2005021495) o con compuestos como los descritos en los documentos WO 2002066464, WO 2005000353 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), o WO 25 2005044256 o WO 2005062824 (Merck & Co.) o WO 2005061451 y WO 2005061452 (AstraZeneca AB), y WO 2006017257 (Phenomix) o WO 2005033100 (Lipideon Biotechnology AG), o como los descritos en los documentos WO 2004097655, WO 2004000805, WO 2004000804, WO 2004000803, WO 2002050068, WO 2002050060, WO 2005047248, WO 2006086562, WO 30 2006102674, WO 2006116499, WO 2006121861, WO 2006122186, WO 2006122216, WO 2006127893, WO 2006137794, WO 2006137796, WO 2006137782, WO 2006137793, WO 2006137797, WO 2006137795, WO 2006137792 y WO 2006138163.

- 35 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con Vytorin™, una combinación fija de ezetimiba con simvastatina.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con una combinación fija de ezetimiba con atorvastatina.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con una combinación fija de ezetimiba con fenofibrato.

5 En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con una combinación fija de fenofibrato con rosuvastatina.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con Synordia®, una combinación fija de fenofibrato con metformina.

10 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con ISIS-301012, un oligonucleótido antisentido que es capaz de regular el gen de apolipoproteína B.

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

15 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con Competact™, una combinación fija de hidrocloreuro de pioglitazona con hidrocloreuro de metformina.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con Tandemact™, una combinación fija de pioglitazona con glimepirida.

20 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con una combinación fija de hidrocloreuro de pioglitazona con un agonista de angiotensina II tal como, por ejemplo, TAK-536.

25 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un agonista de PPAR alfa tal como, por ejemplo, GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101, DRF-10945 o LY-518674, o los que se describen en los documentos WO 2001040207, WO 2002096894 y WO 2005097076.

30 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma tal como, por ejemplo, naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847 o CKD-501 (sulfato de lobeglitazona), o como se describe en los documentos WO 00/64888, WO 00/64876, WO 03/020269 o en J. P. Berger et al., TRENDS in
35 Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un agonista de PPAR delta, por ejemplo GW-501516, o como se describe en los documentos WO 2006059744, WO 2006084176, WO 2006029699, WO 2007039172 y WO 2007039178.

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

- 10 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un fibrato tal como, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato o bezafibrato.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inhibidor de MTP, por ejemplo implitapida, BMS-201038, R-103757 o AS-1552133, o como se describe en los documentos WO 2005085226, WO 2005121091 y WO 2006010423.

- 15 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inhibidor de CETP tal como, por ejemplo, torcetrapib o JTT-705, o los descritos en los documentos WO 2006002342, WO 2006010422, WO 2006012093, WO 2006073973, WO 2006072362, WO 2006097169, WO 2007041494.

- 20 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inhibidor de la absorción de ácidos biliares (véanse, por ejemplo, los documentos US 6.245-744, US 6.221.897 o WO 00/61568) tal como, por ejemplo, HMR 1741 o los que se describen en los documentos DE 10 2005 033099.1 y DE 10 2005 033100.9-56.

- 25 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un adsorbente polimérico de ácidos biliares tal como, por ejemplo, colestiramina o colesevelam.

- 30 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inductor del receptor de LDL (véase el documento US 6.342.512), tal como, por ejemplo, HMR1171, HMR1586 o los descritos en la patente WO 2005097738.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un potenciador de expresión de ABCA1, como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2006072393.

En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un agente terapéutico de ARNi que se dirige a PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9).

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inhibidor de ACAT, tal como, por ejemplo, avasimiba o SMP-797.

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con una vitamina tal como, por ejemplo, vitamina B6 o vitamina
15 B12.

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

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inhibidor de escualeno sintetasa, por ejemplo BMS-188494, TAK-475, o como se describe en los documentos WO 2005077907 y
25 JP2007022943.

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

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se
30 administra junto con un agonista de GPR109A (agonista del receptor HM74A; agonista de NAR (agonista del receptor de ácido nicotínico) tal como, por ejemplo, ácido nicotínico o niacina de liberación prolongada junto con MK-0524A o los compuestos descritos en los documentos WO 2006045565, WO 2006045564, WO 2006069242, WO 2006124490, WO 2006113150, WO 2007017261, WO
35 2007017262, WO 2007017265, WO 2007015744 y WO 2007027532.

En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un agonista de GPR116, como se describe, por ejemplo, en los documentos WO2006067531 y WO2006067532.

5 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto 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 junto con insulina.

10 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con una sulfonilurea tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, gliclazida o glimepirida.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con una sustancia que potencia la secreción de insulina, por ejemplo KCP-265 (WO 2003097064), o las descritas en el documento WO 2007026761.

15 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con agonistas del receptor insulínico dependiente de glucosa (GDIR) tal como, por ejemplo, APD-668.

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

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

En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra con una combinación de mitiglinida con una glitazona, por ejemplo, hidrocloreuro de pioglitazona.

25 En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra con una combinación de mitiglinida con un inhibidor de alfa-glucosidasa.

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

30

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inhibidor de la α -glucosidasa, tal como por ejemplo, miglitol o acarbosa.

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

5 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con más de uno de los compuestos mencionados anteriormente, 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.

10 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inhibidor de la glucógeno fosforilasa tal como, por ejemplo, PSN-357 o FR-258900, o los descritos en los documentos WO 2003084922, WO 2004007455, WO 2005073229-31 y WO 2005067932.

15 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con antagonistas del receptor de glucagón, por ejemplo A-770077 o NNC-25-2504, o como se describe en los documentos WO 2004100875 y WO 2005065680.

20 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con activadores de glucoquinasa, tales como, por ejemplo, LY-2121260 (WO 2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 o los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2004072031, WO 2004072066, WO 2005080360, WO 2005044801, WO 2006016194, WO 2006058923, WO 2006112549, WO 2006125972, WO 2007017549, WO 2007017649, WO 2007007910, WO 2007007040-42, WO 2007006760-61, WO 2007006814, WO 2007007886, WO 2007028135, WO 2007031739, WO 2007041365, WO 2007041366, WO 25 2007037534, WO 2007043638, WO 2007053345, WO 2007051846, WO 2007051845, WO 2007053765 y WO 2007051847.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inhibidor de la gluconeogénesis, por ejemplo, FR-225654.

30 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa), tales como, por ejemplo, CS-917 (MB-06322) o MB-07803, o los descritos en los documentos WO 2006023515, WO 2006104030 y WO 2007014619.

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

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con
5 inhibidores de la glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2004101528.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) tales como, por ejemplo, vildagliptin (LAF-237), sitagliptin (MK-0431), fosfato de sitagliptin, saxagliptin ((BMS-
10 477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X, KRP-104, DP-893, ABT-341, ABT-279 u otra sal de los mismos o los compuestos que se describen en los documentos WO 2003074500, WO 2003106456, WO 2004037169, WO 200450658, WO 2005058901, WO 2005012312, WO 2005/012308, WO 2006039325, WO 2006058064, WO
15 2006015691, WO 2006015701, WO 2006015699, WO 2006015700, WO 2006018117, WO 2006099943, WO 2006099941, JP2006160733, WO 2006071752, WO 2006065826, WO 2006078676, WO 2006073167, WO 2006068163, WO 2006090915, WO 2006104356, WO 2006127530, WO 2006111261, WO 2007015767, WO 2007024993 y WO 2007029086.

20 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con Janumet™, una combinación fija de sitagliptin fosfato con hidrocloreto de metformina.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11 β -HSD1), tales
25 como, por ejemplo, BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-13739, o los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO 200190090-94, WO 200343999, WO 2004112782, WO 200344000, WO 200344009, WO 2004112779, WO 2004113310, WO 2004103980, WO 2004112784, WO 2003065983, WO 2003104207, WO 2003104208, WO 2004106294, WO 2004011410, WO 2004033427, WO
30 2004041264, WO 2004037251, WO 2004056744, WO 2004058730, WO 2004065351, WO 2004089367, WO 2004089380, WO 2004089470-71, WO 2004089896, WO 2005016877, WO 2005097759, WO 2006010546, WO 2006012227, WO 2006012173, WO 2006017542, WO 2006034804, WO 2006040329, WO 2006051662, WO 2006048750, WO 2006049952, WO
35 2006048331, WO 2006050908, WO 2006024627, WO 2006040329, WO

2006066109, WO 2006074244, WO 2006078006, WO 2006106423, WO
2006132436, WO 2006134481, WO 2006134467, WO 2006135795, WO
2006136502, WO 2006138695, WO 2006133926, WO 2007003521, WO
2007007688, US 2007066584, WO 2007047625, WO 2007051811 y WO
5 2007051810.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con
inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), como se describe, por
ejemplo, en los documentos WO 200119830-31, WO 200117516, WO 2004506446,
WO 2005012295, WO 2005116003, WO 2005116003, WO 2006007959, DE 10
10 2004 060542,4, WO 2007009911, WO 2007028145 y WO 2007081755.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con
moduladores del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 ó 2 (SGLT1 o
SGLT2), tales como, por ejemplo, KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268,
SAR 7226 y sergliflozin, o como se describe, por ejemplo, en los documentos WO
15 2004007517, WO 200452903, WO 200452902, PCT/EP2005/005959, WO
2005085237, JP2004359630, WO 2005121161, WO 2006018150, WO
2006035796, WO 2006062224, WO 2006058597, WO 2006073197, WO
2006080577, WO 2006087997, WO 2006108842, WO 2007000445, WO
2007014895 y WO 2007080170 o por A. L. Handlon en Expert Opin. Ther. Patents
20 (2005) 15(11), 1531-1540.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con
moduladores de GPR40 como se describe, por ejemplo, en los documentos WO
2007013689 y WO 2007033002.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con
25 moduladores de GPR119b como se describe, por ejemplo, en el documento WO
2004041274,

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con
moduladores de GPR119 como se describe, por ejemplo, en los documentos WO
2005061489 (PSN-632408), WO 2004065380, WO 2007003960-62 y WO
30 2007003964.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con
moduladores de GPR120.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con
inhibidores de la lipasa sensible a hormonas (HSL) y/o fosfolipasas como se

describe, por ejemplo, en los documentos WO 2005073199, WO 2006074957, WO 2006087309, WO 2006111321, WO 2007042178.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) tales como, por ejemplo, los
5 descritos en los documentos WO199946262, WO 200372197, WO 2003072197, WO 2005044814, WO 2005108370, JP2006131559, WO 2007011809, WO 2007011811 y WO 2007013691.

En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con moduladores de la xantina oxidorreductasa (XOR).

10 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inhibidor de la fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa (PEPCK), tal como, por ejemplo, los que se describen en el documento WO 2004074288.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inhibidor de la glicógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK-3 beta), como se describe,
15 por ejemplo, en los documentos US 2005222220, WO 2005085230, WO 2005111018, WO 2003078403, WO 2004022544, WO 2003106410, WO 2005058908, US 2005038023, WO 2005009997, US 2005026984, WO 2005000836, WO 2004106343, EP 1460075, WO 2004014910, WO 2003076442, WO 2005087727 o WO 2004046117.

20 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inhibidor de la quinasa regulada por glucocorticoides (SGK)/suero, como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2006072354.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un agonista del receptor RUP3, como se describe, por ejemplo, en el documento WO
25 2007035355.

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

En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un
30 activador del gen que codifica la proteína quinasa mutada en la ataxia telangiectasia (ATM), por ejemplo cloroquina.

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

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con inhibidores de "I-kappaB quinasa" (inhibidores de IKK), como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2001000610, WO 2001030774, WO 2004022553 y WO 2005097129.

- 5 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con moduladores del receptor de glucocorticoides (GR), como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2005090336, WO 2006071609 y WO 2006135826.

- 10 En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con moduladores de 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, hidrocloreto de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida del ácido naftaleno-1-sulfónico (CGP 71683A);

- 15 antagonistas del receptor NPY-5 tales como L-152804, o como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2006001318;

antagonistas del receptor NPY-4 como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2007038942;

- 20 antagonistas del receptor NPY-2 como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2007038943;

péptido YY 3-36 (PYY3-36) o compuestos análogos tales como, por ejemplo, CJC-1682 (PYY3-36 conjugado con albúmina de suero humano a través de Cys34), CJC-1643 (derivado de PYY3-36 que se conjuga in vivo a la albúmina del suero) o los descritos en el documento WO2005080424 o WO 2006095166;

- 25 derivados del péptido obestatina como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2006096847;

antagonistas de CB1R (receptor de cannabinoides 1) (tales como, por ejemplo, rimonabant, SR147778, SLV-319, AVE-1625, MK-0364 o sales de los mismos o los compuestos que se describen, por ejemplo, en los documentos EP 0656354, WO

- 30 00/15609, WO 2001/64632-64634, WO 02/076949, WO 2005080345, WO 2005080328, WO 2005080343, WO 2005075450, WO 2005080357, WO 200170700, WO 2003026647-48, WO 200302776, WO 2003040107, WO 2003007887, WO 2003027069, US 6,509,367, WO 200132663, WO 2003086288, WO 2003087037, WO 2004048317, WO 2004058145, WO 2003084930, WO
35 2003084943, WO 2004058744, WO 2004013120, WO 2004029204, WO

- 2004035566, WO 2004058249, WO 2004058255, WO 2004058727, WO 2004069838, US 20040214837, US 20040214855, US 20040214856, WO 2004096209, WO 2004096763, WO 2004096794, WO 2005000809, WO 2004099157, US 20040266845, WO 2004110453, WO 2004108728, WO
- 5 2004000817, WO 2005000820, US 20050009870, WO 200500974, WO 2004111033-34, WO 200411038-39, WO 2005016286, WO 2005007111, WO 2005007628, US 20050054679, WO 2005027837, WO 2005028456, WO 2005063761-62, WO 2005061509, WO 2005077897, WO 2006047516, WO 2006060461, WO 2006067428, WO 2006067443, WO 2006087480, WO
- 10 2006087476, WO 2006100208, WO 2006106054, WO 2006111849, WO 2006113704, WO 2007009705, WO 2007017124, WO 2007017126, WO 2007018459, WO 2007016460, WO 2007020502, WO 2007026215, WO 2007028849, WO 2007031720, WO 2007031721, WO 2007036945, WO 2007038045, WO 2007039740, US 20070015810, WO 2007046548, WO
- 15 2007047737, WO 2007084319 y WO 2007084450);
compuestos moduladores del receptor de cannabinoides 1 / receptor de cannabinoides 2 (CB1/CB2), como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2007001939, WO 2007044215, WO 2007047737;
agonistas de MC4 (por ejemplo, [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico; (documento WO 01/91752)) o LB53280, LB53279, LB53278 o THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 o los que se describen en los documentos WO 2005060985, WO 2005009950, WO 2004087159, WO 2004078717, WO 2004078716, WO 2004024720, US
- 20 20050124652, WO 2005051391, WO 2004112793, WO 20050222014, US 20050176728, US 20050164914, US 20050124636, US 20050130988, US 20040167201, WO 2004005324, WO 2004037797, WO 2005042516, WO 2005040109, WO 2005030797, US 20040224901, WO 200501921, WO 200509184, WO 2005000339, EP 1460069, WO 2005047253, WO 2005047251,
- 25 WO 2005118573, EP 1538159, WO 2004072076, WO 2004072077, WO 2006021655-57, WO 2007009894, WO 2007015162, WO 2007041061 y WO 2007041052;
- 30 antagonistas del receptor de orexina (por ejemplo, hidrocloreto de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A) o los descritos, por

ejemplo, en los documentos WO 200196302, WO 200185693, WO 2004085403, WO 2005075458 o WO 2006067224);

agonistas del receptor de histamina H3 (por ejemplo, sal del ácido 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona (documento
5 WO 00/63208) o los descritos en los documentos WO 200064884, WO 2005082893, WO 2006107661, WO 2007003804, WO 2007016496, WO 2007020213);

moduladores de histamina H1/histamina H3 tales como, por ejemplo, betahistina y su dihidrocloruro;

10 antagonistas de CRF (por ejemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585));

antagonistas de CRF BP (por ejemplo, urocortina);

agonistas de urocortina;

agonistas del adrenorreceptor beta-3 tales como, por ejemplo, hidrocloreto de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol
15 (documento WO 01/83451); o Solabegron (GW-427353) o N-5984 (KRP-204) los que se describen en los documentos JP 2006111553, WO 2002038543 y WO 2007048840-843;

agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos);

20 antagonistas del receptor de MCH (hormona concentradora de melanina) (tal como, por ejemplo, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 o compuestos tales como los descritos en los documentos WO 2005085200, WO 2005019240, WO 2004011438, WO 2004012648, WO 2003015769, WO 2004072025, WO 2005070898, WO 2005070925, WO
25 2004039780, WO 2004092181, WO 2003033476, WO 2002006245, WO 2002089729, WO 2002002744, WO 2003004027, FR 2868780, WO 2006010446, WO 2006038680, WO 2006044293, WO 2006044174, JP 2006176443, WO 2006018280, WO 2006018279, WO 2006118320, WO 2006130075, WO 2007018248, WO 2007012661, WO 2007029847, WO 2007024004, WO
30 2007039462, WO 2007042660, WO 2007042668, WO 2007042669, US 2007093508, US 2007093509, WO 2007048802, JP 2007091649);

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 (documento WO 99/15525) o SR-146131 (documento WO
35 0244150) o SSR-125180), o los descritos en el documento WO 2005116034;

- inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo, dexfenfluramina);
inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina/dopamina (por ejemplo, bupropión) o combinaciones fijas de bupropión con naltrexona;
compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos (por ejemplo documento
- 5 WO 00/71549);
agonistas del receptor 5-HT, por ejemplo, sal del ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina oxálico (documento WO 01/09111);
inhibidores mixtos de recaptación de dopamina/norepinefrina/acetilcolina (por ejemplo, tesofensina);
- 10 agonistas del receptor 5-HT_{2C} (tales como, por ejemplo, hidrocloreto de lorcaserina (APD-356), BVT-933 o los descritos en los documentos WO 200077010, WO 200077001-02, WO 2005019180, WO 2003064423, WO 200242304, WO 2005035533, WO 2005082859, WO 2006077025 y WO 2006103511);
antagonistas del receptor 5-HT₆ tales como, por ejemplo, E-6837 o BVT-74316, o
- 15 los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2005058858 y WO 2007054257;
agonistas del receptor de bombesina (agonistas de BRS-3);
antagonistas del receptor de galanina;
hormona del crecimiento (por ejemplo, hormona del crecimiento humana o AOD-9604);
- 20 compuestos que liberan la hormona del crecimiento (6-benciloxi-1-(2-diisopropil-aminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (documento WO 01/85695));
antagonistas del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento (antagonistas de grelina) tales como, por ejemplo, A-778193 o los descritos en el documento WO 2005030734;
- 25 agonistas de TRH (véase, por ejemplo el documento EP 0 462 884);
moduladores de la proteína de desacoplamiento 2 ó 3;
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 de the Future (2001), 26(9), 873-881);
- 30 agonistas de DA (bromocriptina o Doprexina);
inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo, documento WO 00/40569);
Inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasas (DGAT) tales como, por ejemplo,
- 35 BAY-74-4113 o los que se describen, por ejemplo, en los documentos US

2004/0224997, WO 2004094618, WO 200058491, WO 2005044250, WO 2005072740, JP 2005206492, WO 2005013907, WO 2006004200, WO 2006019020, WO 2006064189, WO 2006082952, WO 2006120125, WO 2006113919, WO 2006134317 y WO 2007016538;

- 5 inhibidores de ácido graso sintasa (FAS) tales como, por ejemplo, C75 o los descritos en el documento WO 2004005277;

inhibidores de esteroil-CoA delta9 desaturasa (SCD1), como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2007009236, WO 2007044085, WO 2007046867, WO 2007046868, WO 20070501124;

- 10 oxintomodulina;

oleoil-estrona

o agonistas o agonistas parciales del receptor de hormonas tiroideas tales como, por ejemplo: KB-2115 o los descritos en los documentos WO 20058279, WO 200172692, WO 200194293, WO 2003084915, WO 2004018421, WO 2005092316,

- 15 WO 2007003419, WO 2007009913, WO 2007039125.

En una realización, el ingrediente activo adicional es tartrato de vareniclina, un agonista parcial del receptor de acetilcolina nicotínica alfa 4-beta 2,

En una realización, el ingrediente activo adicional es trodusquemina.

- 20 En una realización, el ingrediente activo adicional es un modulador de la enzima SIRT1.

En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es leptina; véase, por ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

- 25 En una realización, el ingrediente activo adicional es dexanfetamina o anfetamina.

En una realización, el ingrediente activo adicional es la fenfluramina o dexfenfluramina.

En otra realización, el ingrediente activo adicional es sibutramina.

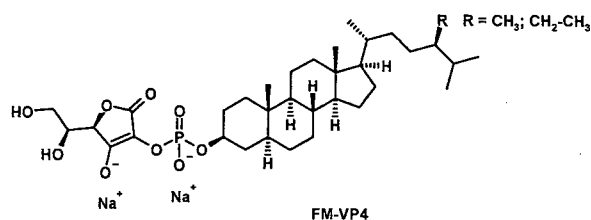
- 30 En una realización, el ingrediente activo adicional es mazindol o fentermina.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra junto con agentes para proporcionar volumen, preferiblemente agentes de carga insolubles

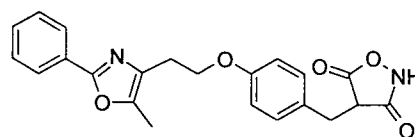
(véase, por ejemplo, Carob/Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (Sep-Oct de 2001), 18(5), 230-6). Caromax es un producto que contiene algarroba de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst,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

10 Se entenderá que todas las combinaciones adecuadas de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos mencionados anteriormente y opcionalmente una o más de otras sustancias farmacológicamente activas se considerarán dentro de la protección conferida por la presente invención.

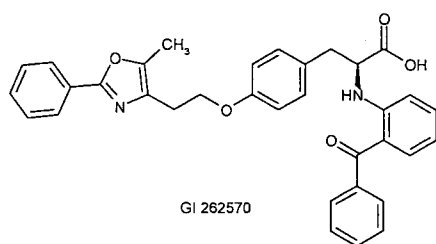
15



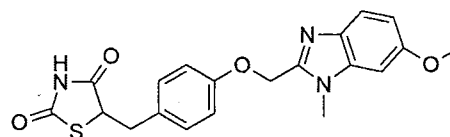
FM-VP4



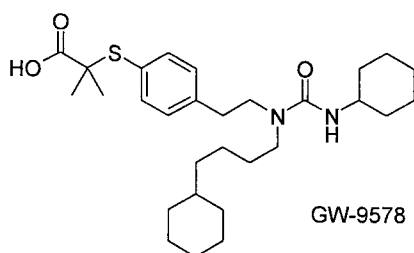
JTT-501



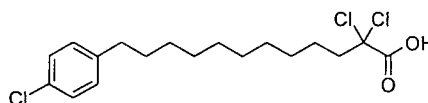
GI 262570



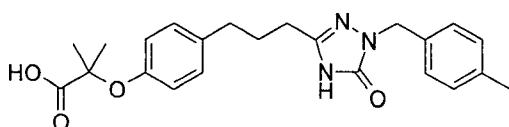
CS-011
Rivoglitazona



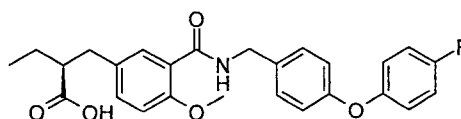
GW-9578



K-111

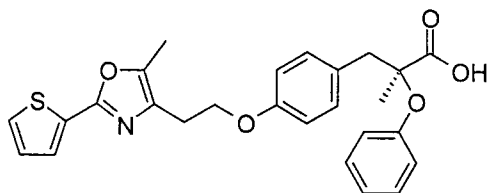


LY-674

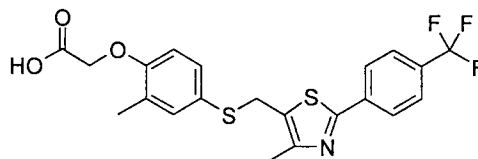


KRP-101

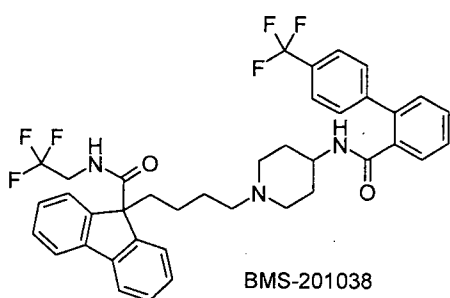
- 43 -



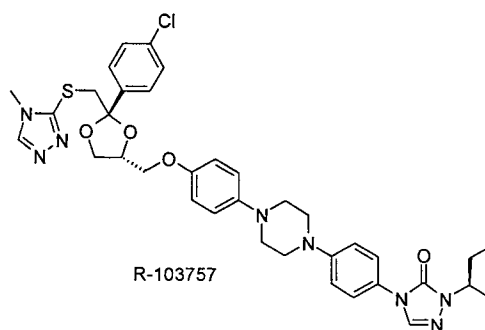
LY-510929



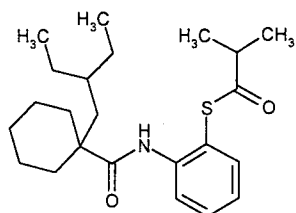
GW-501516



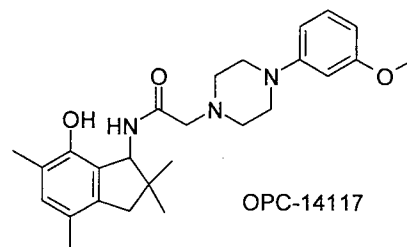
BMS-201038



R-103757

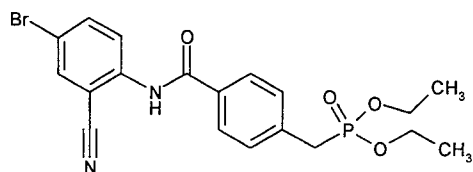


JTT-705

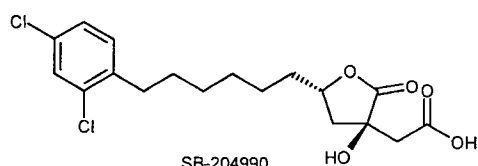


OPC-14117

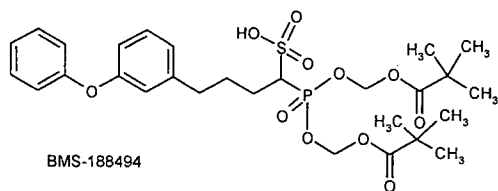
5



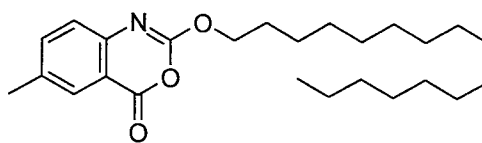
NO-1886



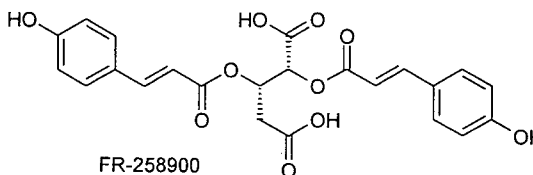
SB-204990



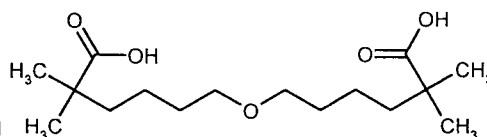
BMS-188494



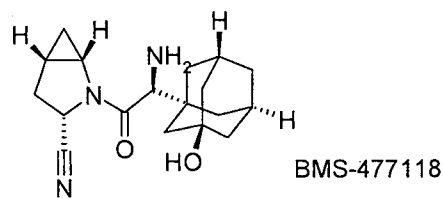
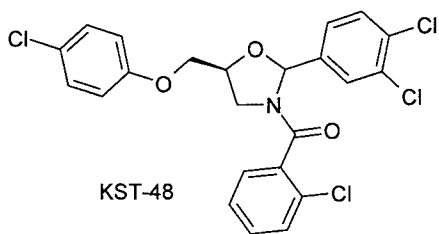
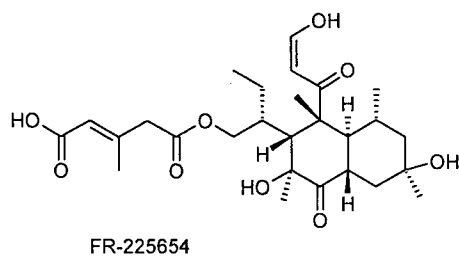
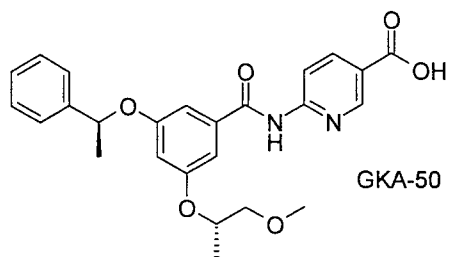
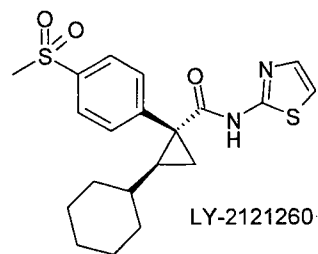
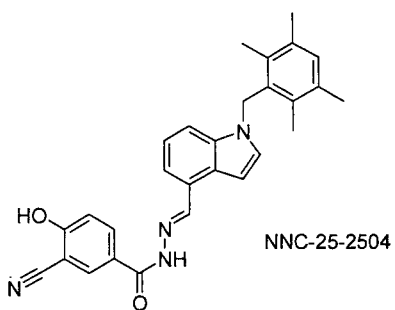
ATL-962



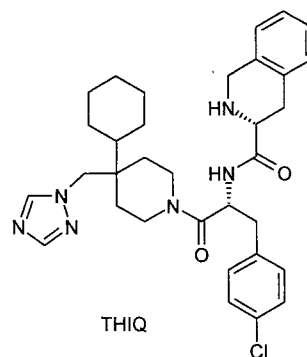
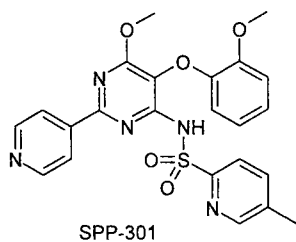
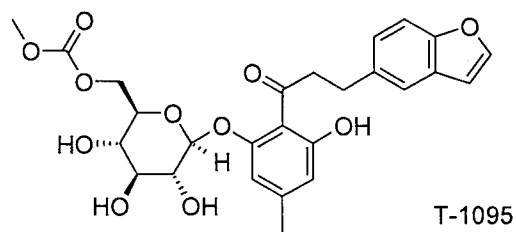
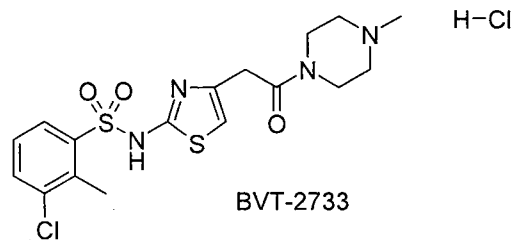
FR-258900



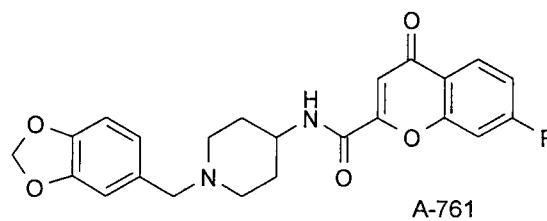
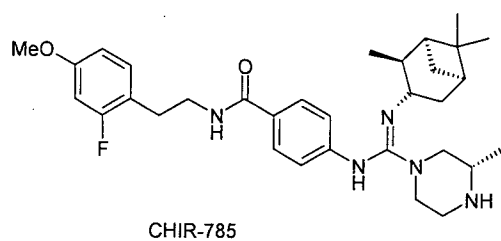
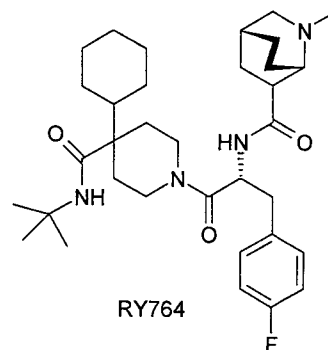
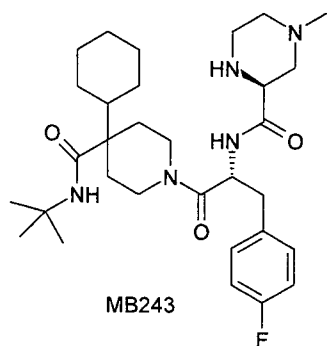
CI-1027



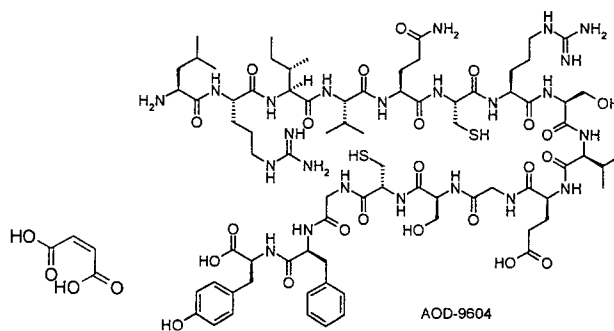
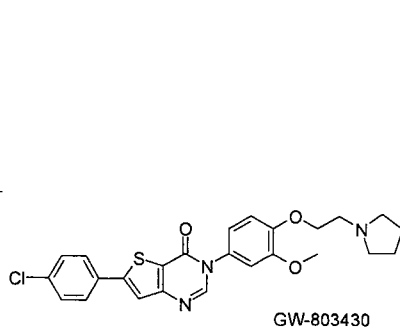
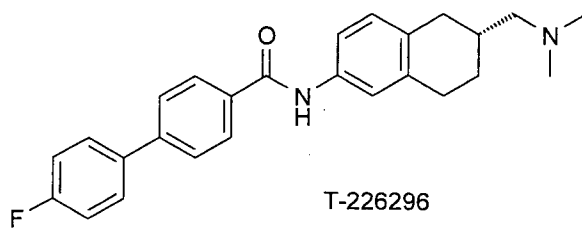
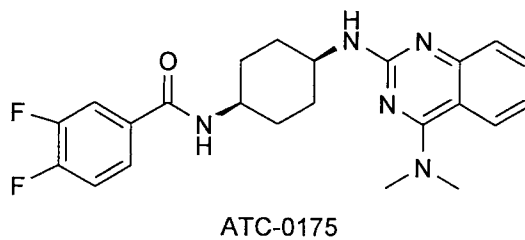
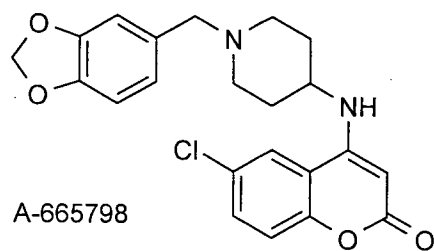
5

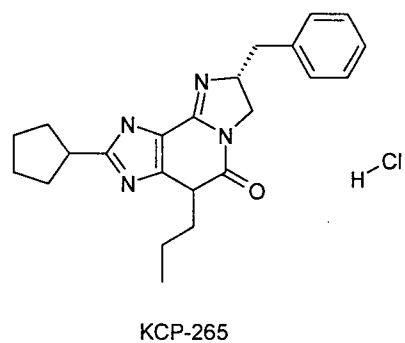
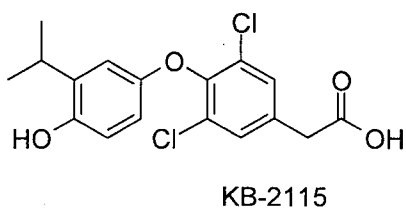
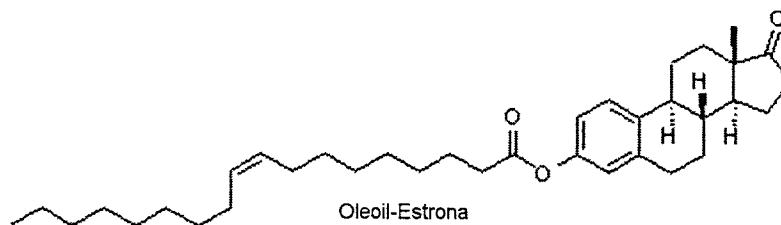
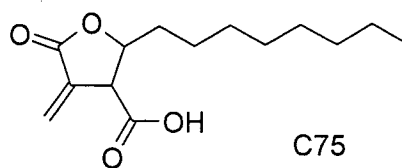
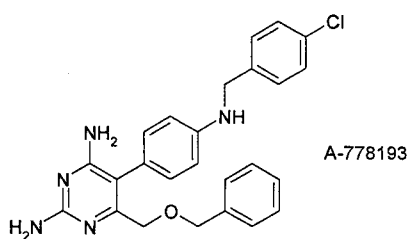


- 45 -

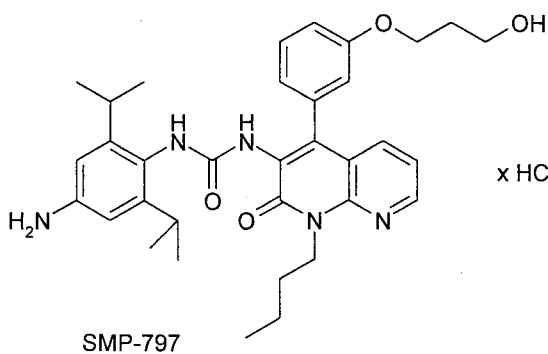


5

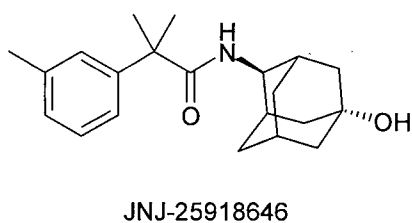


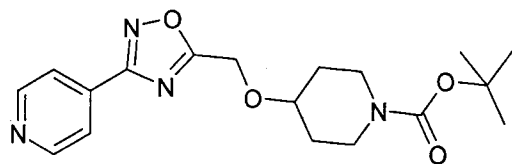


5

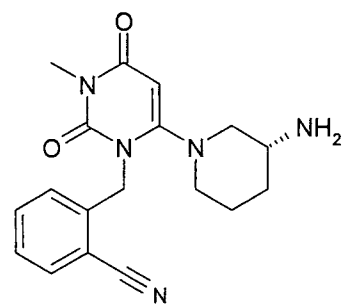


x HCl

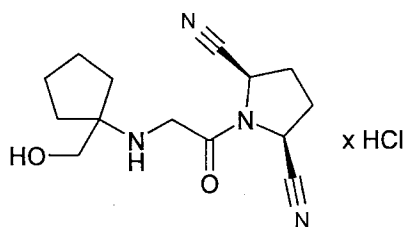




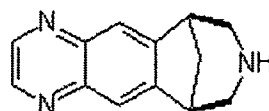
PSN-632408



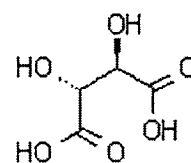
SYR-322



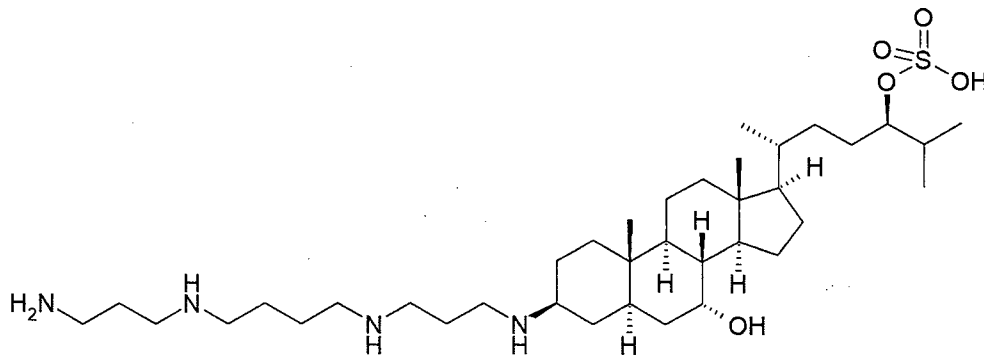
DP-893



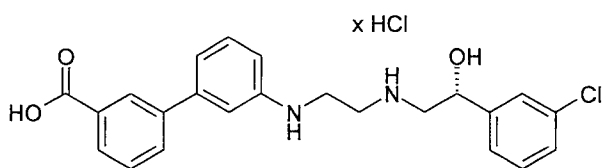
Tartrato de Vareniclina



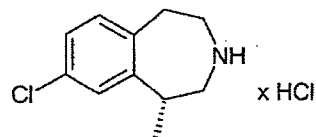
5



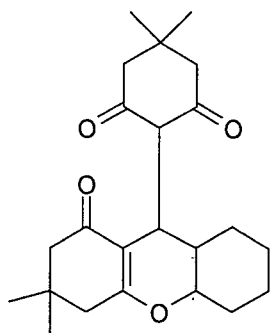
Trodusquemina



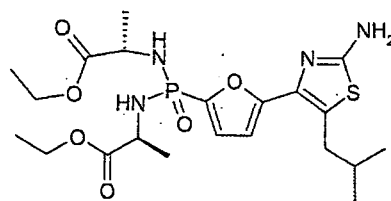
Solabegron



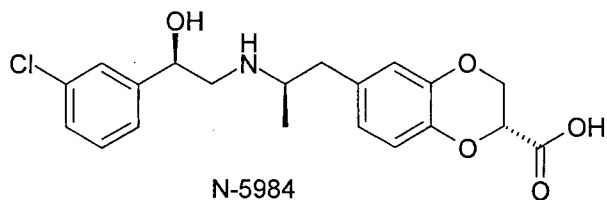
Hidrocloruro de Lorcaserin



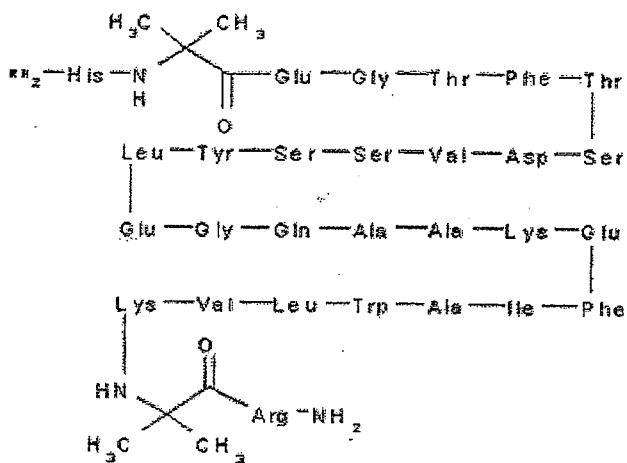
L-152804



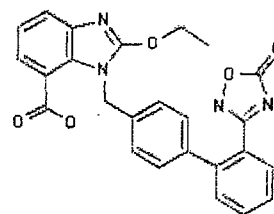
MB-06322
CS-917



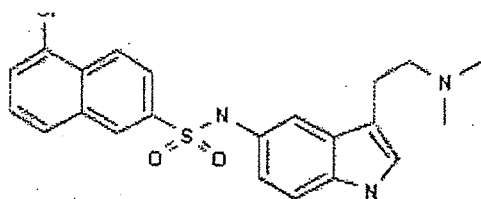
N-5984



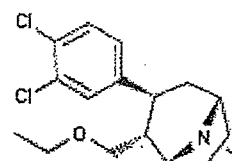
BIM-51077



TAK-536

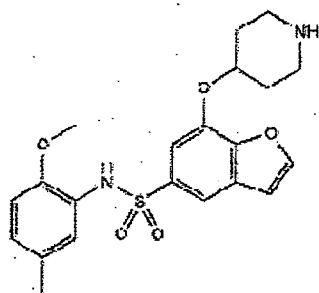


E-6837

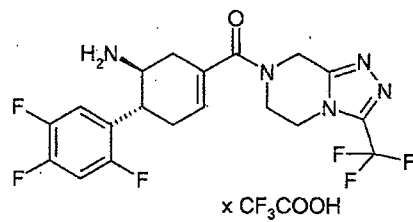


Tesofensina

- 49 -

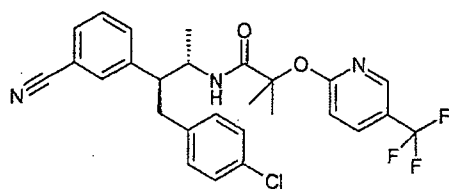


BVT-74316

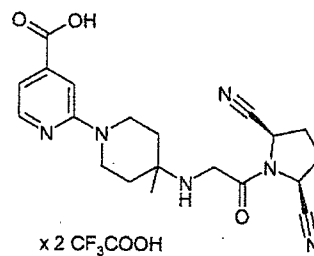
x CF₃COOH

ABT-341

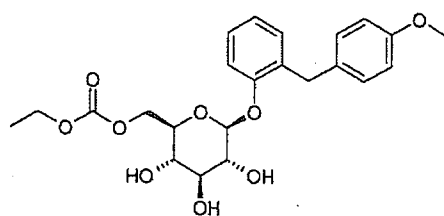
- 50 -



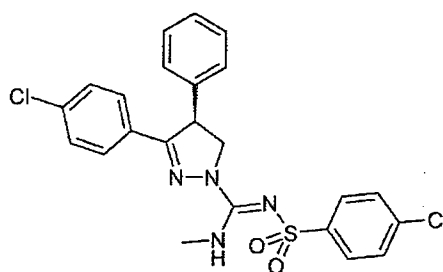
MK-0364



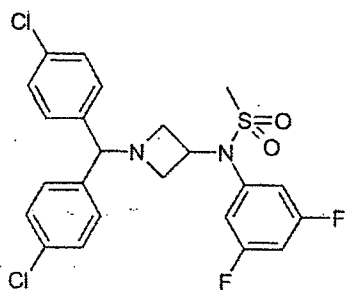
ABT-279



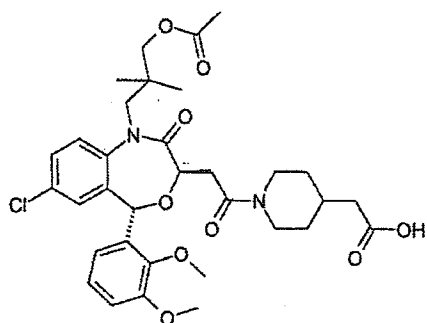
Sergliflozin



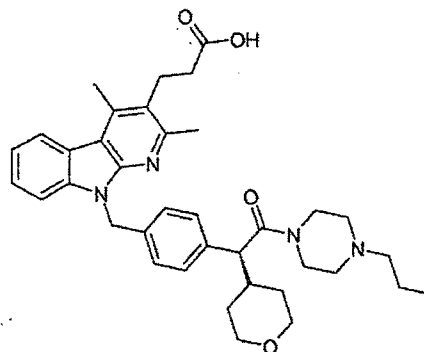
SLV-319



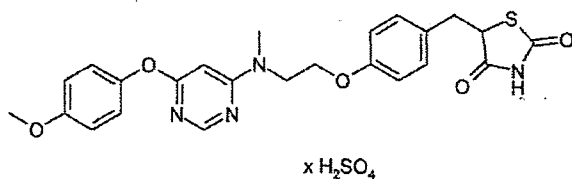
AVE 1625



TAK-475



AS-1552133



CKD-501 (Sulfato de Lobeglitazona)

- 5 La actividad de los compuestos se ensayó como sigue:

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

10 Principio

- La potencia de las sustancias que se unen al PPARalfa humano y lo activan de forma agonista se analiza usando una línea celular HEK transfectada de forma estable (HEK = riñón embrionario humano), que aquí se denomina línea celular de
- 15 indicador de PPARalfa. Contiene dos elementos genéticos, un elemento indicador de luciferasa (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) y una proteína de fusión de PPARalfa (GR-GAL4-PPAR-alfa-humano-LBD) que media en la expresión del elemento indicador de luciferasa que depende de un ligando del PPARalfa. La proteína de fusión GR-GAL4-PPAR-alfa-humano-LBD expresada constitutiva y establemente, se une en el
- 20 núcleo celular de la línea celular de indicador de PPARalfa por la parte de la

proteína GAL4 a los patrones de unión del ADN de GAL4, en la posición 5' cadena arriba del elemento indicador de luciferasa que está integrado establemente en el genoma de la línea celular. En ausencia de un ligando de PPARalfa sólo hay una expresión débil del gen indicador de luciferasa, si en el ensayo se usa suero bovino fetal con reducción de ácidos grasos (cs-FCS). Los ligandos del PPARalfa 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 puede detectarse por quimioluminiscencia mediante un sustrato adecuado.

10 Construcción de la línea celular de indicador de PPARalfa

La línea celular de indicador de PPARalfa se preparó en dos etapas. En primer lugar, se construyó el elemento indicador de luciferasa y se introdujo de manera estable en células HEK por transfección. Para este propósito, se clonaron cinco sitios de unión del factor de transcripción de levadura GAL4 (nº de acceso AF264724) 5' cadena arriba de un promotor mínimo de MMTV de 68 pb de longitud (nº de acceso V01175). La sección del promotor mínimo de MMTV contiene una caja CCAAT y un elemento TATA con el fin de permitir una transcripción eficaz por la ARN-polimerasa II. La clonación y secuenciación de la construcción de GAL4-MMTV se produjo de forma análoga a la descrita por Sambrook J. et. al. (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Después se clonó el gen completo de *Photinus pyralis* (nº de acceso M15077) 3' cadena abajo del elemento GAL4-MMTV. Después de la secuenciación, el elemento indicador de luciferasa que consistía en cinco sitios de unión de GAL4, el promotor de MMTV y el 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 introdujo en células HEK por transfección de acuerdo con lo expuesto por Ausubel, F.M. et al. (Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995). Después se utilizó medio que contenía zeocina (0,5 mg/ml) para seleccionar un clon de células estable adecuado que presentó muy poca expresión basal del gen de luciferasa.

En una segunda etapa, la proteína de fusión de PPAR alfa (GR-GAL4-PPARalfa-humano-LBD) se introdujo en el clon de células estable descrito. Para este propósito, inicialmente el ADNc que codifica los 76 aminoácidos N-terminales del receptor de glucocorticoides (nº de acceso P04150) se unió a la sección de ADNc

que codifica los aminoácidos 1-147 del factor de transcripción de levadura GAL4 (nº de acceso P04386). El ADNc del dominio de unión del ligando del receptor PPARalfa humano (aminoácidos S167-Y468; nº de acceso S74349) se clonó en el extremo 3' de esta construcción GR-GAL4. La construcción de fusión preparada de esta forma (GR-GAL4-PPARalfa-humano-LBD) se volvió a clonar en el plásmido pcDNA3 (Invitrogen) con el fin de permitir la expresión constitutiva en él mediante el promotor de citomegalovirus. Este plásmido se linealizó con una endonucleasa de restricción y se introdujo establemente por transfección en el clon celular previamente descrito que contenía el elemento indicador de luciferasa. La línea celular del receptor PPARalfa acabada que contiene un elemento indicador de luciferasa y expresa constitutivamente la proteína de fusión de PPARalfa (GR-GAL4-PPAR-alfa-humano-LBD) se aisló por selección con zeocina (0,5 mg/ml) y G418 (0,5 mg/ml).

15 Procedimiento de Ensayo

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

20 Día 1

La línea celular de indicador de PPARalfa se cultiva hasta 80% de confluencia en DMEM (nº 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con las siguientes adiciones: cs-FCS al 10% (suero bovino fetal; Nº SH-30068,03, Hyclone), 0,5 mg/ml de zeocina (nº R250-01, Invitrogen), 0,5 mg/ml de G418 (nº 10131-027, Invitrogen), solución al 1% de penicilina-estreptomicina (nº 15140-122, Invitrogen) y L-glutamina 2 mM (nº 25030-024, Invitrogen). El cultivo se lleva a cabo en frascos de cultivo celular convencionales (nº 353112, Becton Dickinson) en un incubador de cultivo celular a 37°C en presencia de CO₂ al 5%. Las células al 80% de confluencia se lavan una vez con 15 ml de PBS (nº 14190-094, Invitrogen), se tratan con 3 ml de solución de tripsina (nº 25300-054, Invitrogen) a 37°C durante 2 min, se recogen en 5 ml del medio DMEM descrito y se cuentan en un contador de células. Después de diluir a 500.000 células/ml, se siembran 35.000 células en cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos con una base de plástico transparente (nº 3610, Corning Costar). Las placas se incuban en el incubador de cultivo celular a 37°C y con CO₂ al 5% durante 24 h.

Día 2

Los agonistas de PPARalfa que se van a ensayar se disuelven en DMSO con una concentración 10 mM. Esta disolución madre se diluye en DMEM (nº 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con cs-FCS al 5% (nº SH-30068.03, Hyclone), L-glutamina 2 mM (nº 25030-024, Invitrogen) y los antibióticos descritos previamente (zeocina, G418, penicilina y estreptomicina).

Las sustancias de ensayo se ensayan con 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 10 μ M a 100 pM. Los compuestos más potentes se ensayan con concentraciones en el intervalo de 1 μ M a 10 pM o entre 100 nM y 1 pM.

- 10 El medio de la línea celular de indicador de PPARalfa sembrada el día 1 se elimina completamente por aspiración, y se añaden inmediatamente a las células 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 el medio es de 100 μ l por pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos. La concentración de DMSO en el ensayo es menor que 0,1% en vol/vol con el fin de evitar efectos citotóxicos del disolvente.

- 15 Cada placa se cargó con un agonista de PPARalfa patrón, que se diluyó igualmente en 11 concentraciones diferentes, con el fin de demostrar el funcionamiento del ensayo en cada placa individual. Las placas de ensayo se incuban en un incubador a 37°C y CO₂ al 5% durante 24 h.

Día 3

Las células con el indicador de PPARalfa tratadas con las sustancias de ensayo se sacan del incubador y se aspira el medio. Las células se lisan pipeteando 50 μ l de reactivo Bright Glo (de Promega) en cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos. Después de incubar a temperatura ambiente en la oscuridad durante 10 minutos, las placas de microvaloración se miden en el luminómetro (Trilux de Wallac). El tiempo de medición para cada pocillo de la placa de microvaloración es de 1 segundo.

30

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 de CE50 de los agonistas del PPAR, usando el programa XL.Fit como especifica el

35

fabricante (IDBS).

Los valores de CE50 de PPARalfa para los compuestos de los Ejemplos 1 a 5 en este ensayo están en el intervalo de 1 μ M a 5 μ M. Los compuestos de la invención de la fórmula I activan el receptor PPARalfa.

5

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

Principio

10

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

20
25
30

Construcción de la línea celular de indicador de PPARdelta

La producción de la línea celular de indicador de PPARdelta estable se basa en un clon de célula HEK estable que se introdujo de forma estable por transfección con un elemento indicador de luciferasa. Esta etapa ya se ha descrito antes, en la

35

sección "construcción de la línea celular de indicador de PPARalfa". En una segunda etapa, la proteína de fusión de PPARdelta (GR-GAL4-PPARdelta-humano-LBD) se introdujo de forma estable 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 PPARdelta (aminoácidos S139-Y411; nº de acceso L07592) se clonó en el extremo 3' de esta construcción GR-GAL4. La construcción de fusión preparada de esta forma (GR-GAL4-PPARdelta-humano-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 introdujo de forma estable por transfección en el clon celular previamente descrito que contenía el elemento indicador de luciferasa. La línea celular de indicador de PPARdelta que contiene un elemento indicador de luciferasa y expresa constitutivamente la proteína de fusión de PPARdelta (GR-GAL4-PPARdelta-humano-LBD) se aisló por selección con zeocina (0,5 mg/ml) y G418 (0,5 mg/ml).

Procedimiento de ensayo y evaluación

20

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

25

Se midieron los valores de CE50 para el PPARdelta en el intervalo de 1 nM a $>10 \mu\text{M}$ para los agonistas de PPAR de los Ejemplos 1 a 12 descritos en esta solicitud. Los compuestos de la fórmula I de la invención activan al receptor PPARdelta.

30

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

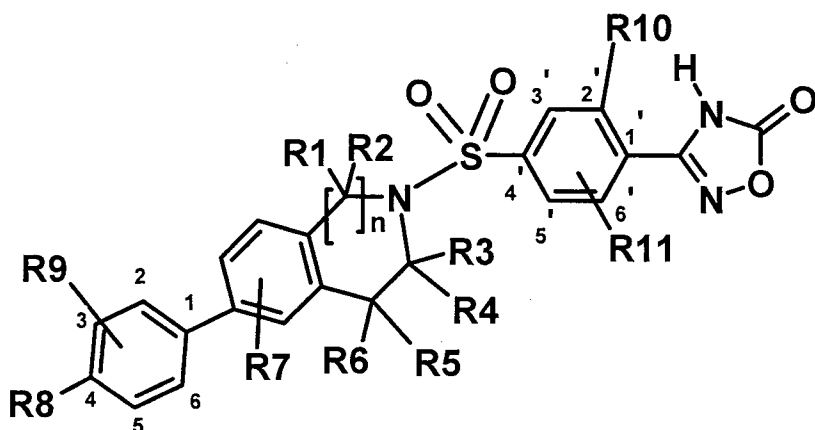


Tabla I

donde R3, R4 y R7 = H.

5

Ejemplo	n	R1	R2	R5	R6	R8	R9	R10	R11
1	0	-	-	H	H	-CF3	H	H	H
2	0	-	-	-CH3	-CH3	CF3	H	H	H
3	0	-	-	H	H	-CF3	H	-Cl	H
4	0	-	-	-CH3	-CH3	-CF3	H	-Cl	H
5	1	H	H	H	H	-CF3	H	-Cl	H
6	0	-	-	H	H	-CF3	H	H	Cl
7	0	-	-	H	H	-CF3	-OCH3	H	H
8	0	-	-	H	H	-Cl	-CO-O-Ph	H	H
9	0	-	-	H	H	-Cl	-CO-OH	H	H
10	0	-	-	H	H	-O-(CH2)2-		H	H
11	0	-	-	-(CH2)2-O-(CH2)2-		-CF3	H	H	H
12	0	-	-	H	H	-CF3	H	H	-Ph-CF3

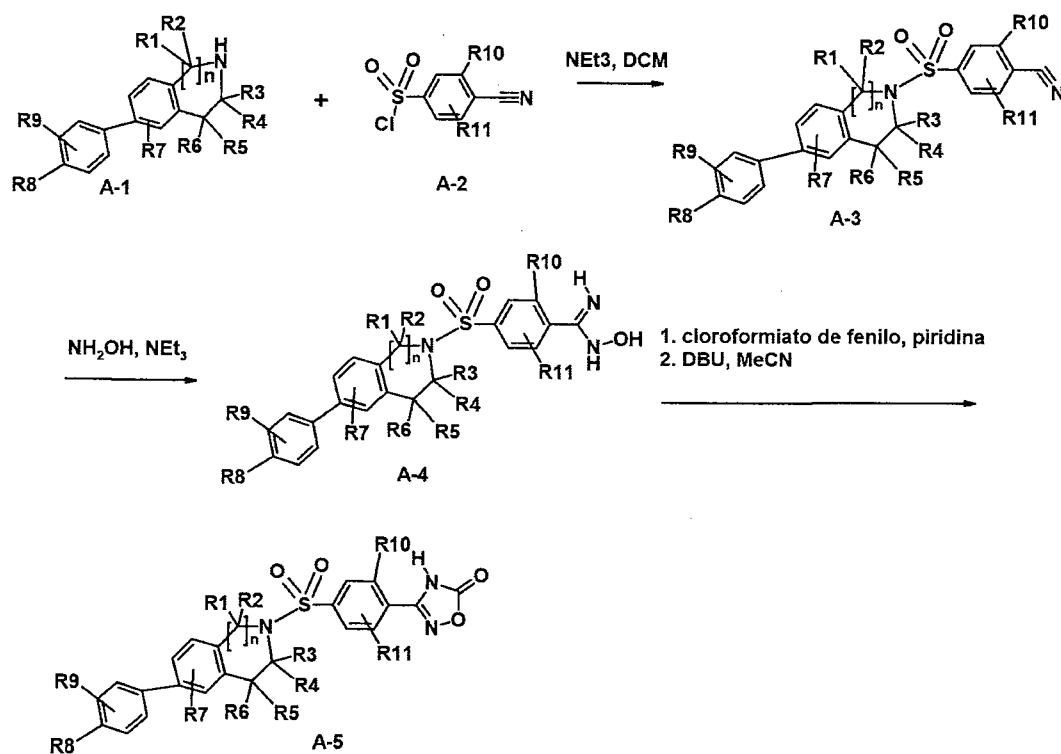
En la siguiente tabla se indica la potencia de algunos de los ejemplos descritos.

Ejemplo	PPARdelta CE50 (μM)	PPARalfa CE50 (μM)
2	0,015	3,52
3	0,003	1,11
5	0,035	1,64

5 Procesos

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

10 Proceso A

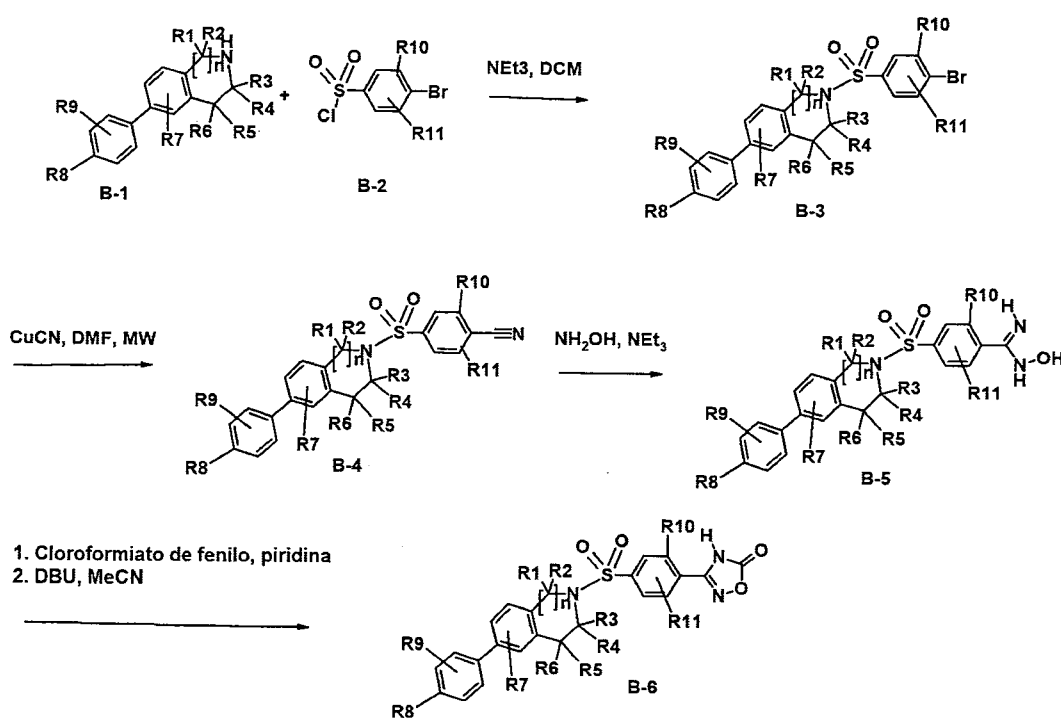


- Un compuesto de la fórmula general A-1, en la que R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son como se han definido, se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo de fórmula general A-2 en la que R10 y R11 son como se han definido en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano para dar un compuesto de la fórmula general A-3. El compuesto de la fórmula general A-3 se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de la fórmula general A-4. Esta reacción puede facilitarse calentando la mezcla de reacción por irradiación con microondas. Este compuesto de la fórmula general A-4 se convierte en el producto de la fórmula general A-5 por reacción con cloroformiato de fenilo en presencia de una base tal como piridina o diisopropiletilamina seguido de calentamiento de la mezcla de reacción por irradiación con microondas para permitir la ciclación o como alternativa el aislamiento del intermedio resultante y tratarlo con una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente tal como acetonitrilo.

Los ejemplos 1 – 2 se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento A.

Pueden obtenerse otros compuestos de acuerdo con lo anterior o por procedimientos conocidos.

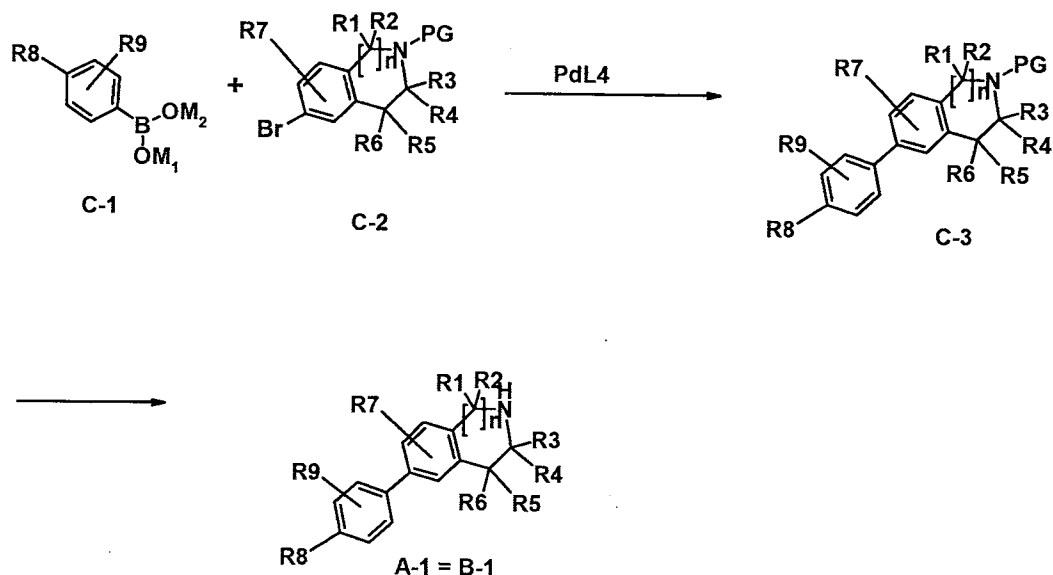
20 Proceso B:



- Un compuesto de la fórmula general B-1, en la que R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son como se han definido, se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo de fórmula general B-2 en la que R10 y R11 son como se han definido en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano para dar un compuesto de la fórmula general A-3. El compuesto de la fórmula general A-3 se hace reaccionar con cianuro de cobre en un disolvente tal como dimetilformamida con irradiación con microondas a una temperatura, por ejemplo, de 200°C, para dar el cianuro de fórmula general B-4. El compuesto de la fórmula general B-4 se hace reaccionar con hidrocloreuro de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de la fórmula general B-5. Esta reacción puede facilitarse calentando la mezcla de reacción por irradiación con microondas. Este compuesto de la fórmula general B-5 se convierte en el producto de fórmula general B-6 por reacción con cloroformiato de fenilo en presencia de una base tal como piridina o diisopropiletilamina seguido de calentamiento de la mezcla de reacción por irradiación con microondas para permitir la ciclación o como alternativa el aislamiento del intermedio resultante y el tratamiento de éste con una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente tal como acetonitrilo.
- Los Ejemplos 3-5 se obtuvieron de acuerdo con el proceso B.
- Pueden obtenerse otros compuestos de acuerdo con lo anterior o por procedimientos conocidos.

Proceso C:

- Este proceso se usa para sintetizar los componentes básicos A-1 y B-1, donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 son como se han definido.



- Un ácido borónico o un éster borónico de fórmula general C-1, en la que M1 y M2 pueden ser independientemente hidrógeno o alquilo (en el caso de alquilo, M1 y M2 pueden formar un sistema de anillos) y R8 y R9 son como se han definido, se hace reaccionar con un bromuro de arilo de fórmula general C-2, en la que R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se han definido y PG se refiere a un grupo protector (tal como, por ejemplo terc-Butiloxicarbonilo (BOC)), usando una cantidad catalítica de un metal de transición tal como, por ejemplo, paladio, y un ligando tal como, por ejemplo, trifenilfosfina, en presencia de una base tal como, por ejemplo, Na₂CO₃, en un disolvente tal como, por ejemplo, DMF/agua, para obtener un compuesto de la fórmula general C-3. El grupo protector PG del compuesto de la fórmula general C-3 se retira, en el caso de BOC, por ejemplo, por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano, por ejemplo, para obtener el compuesto de la fórmula general A1 = B1.

15

Lista de abreviaturas:

Ac	acetilo
AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
IBu	isobutilo
TBu	terc-Butilo
BuLi	n-butil-litio
Bz	benzoílo

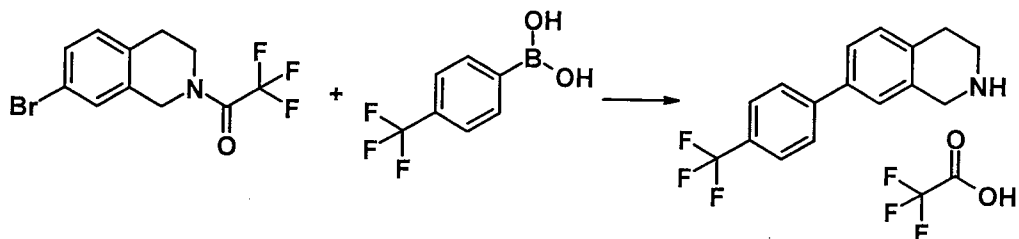
Cy	ciclohexilo
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCI	Ionización química directa (MS)
DCM	diclorometano
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EE	acetato de etilo
equiv.	equivalentes
ESI	electronebulización-ionización (MS)
FG	Grupo lábil
Hal	halógeno
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
LC-MS	cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas
Me	metilo
MS	espectrometría de masas
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
NBS	N-Bromosuccinimida
RMN	Resonancia magnética nuclear
P	para
Pd/C	paladio sobre carbono
IPr	isopropilo
nPr	n-propilo
R _f	factor de retención (TLC)
terc	terciario
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TFA	Ácido trifluoroacético
TLC	Cromatografía de capa fina

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

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

Síntesis de los componentes básicos de acuerdo con el proceso C:

Trifluoroacetato de 7-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



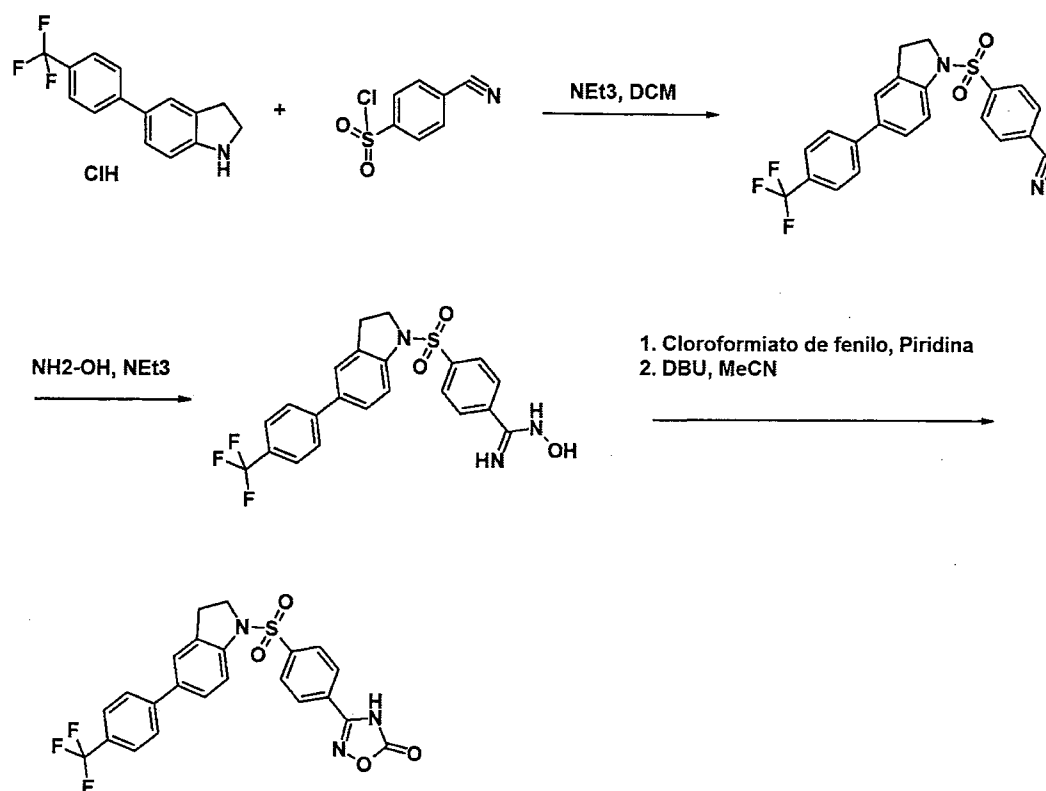
- 5 Se disolvieron 4,63 g de ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico en 15 ml de etanol y se añadieron a una mezcla de 5,0 g de 1-(7-bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona en 150 ml de tolueno y 54 ml de una solución 2 molar de carbonato sódico. La mezcla de reacción se desgasificó, después se añadieron 940 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y la mezcla se calentó a
- 10 reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó y el residuo resultante se disolvió en 150 ml de acetato de etilo y se lavó con 50 ml de agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa para obtener
- 15 2,0 g de 7-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en forma de su sal trifluoroacetato.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N} \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ (391,3), MS (ESI⁺): 288,3 (M+H⁺).

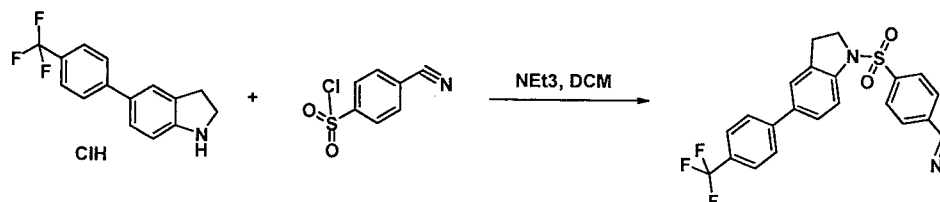
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el proceso A:

Ejemplo 1

- 20 3-{4-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



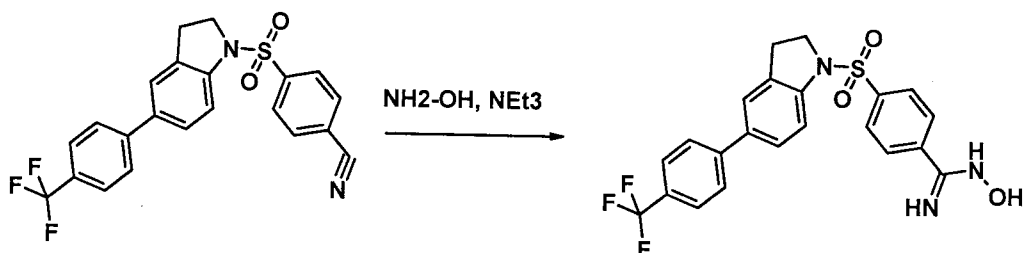
4-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-benzonitrilo



- 5 Se disolvieron 1,25 g de cloruro de 4-ciano-bencenosulfonilo disponible en el mercado en 35 ml de diclorometano. Después, se añadieron 760 mg de hidrocloreto de 5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol seguido de 2,14 ml de trietilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante quince minutos. Después, se añadieron 100 ml de diclorometano y la mezcla se lavó con 40 ml de agua y salmuera y después se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío. El material en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 517 mg de 4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-benzonitrilo en forma de un liofilizado amorfo.

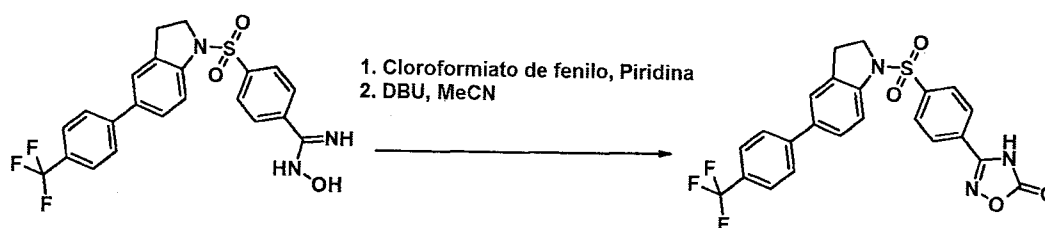
C₂₂H₁₅F₃N₂O₂S (428,44), R_f(n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,57.

N-Hidroxi-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-benzamidina



- Se disolvieron 517 mg de 4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-benzonitrilo en una mezcla de 10 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de metanol. Se añadieron 1,68 g de hidroccloruro de hidroxilamina seguido de la adición de 3,35 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante ocho horas. Los disolventes se retiraron al 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 MgSO_4 y el disolvente se evaporó al vacío para obtener 550 mg de N-hidroxi-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-benzamidina en forma de un aceite.
- $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (461,47), MS (ESI): 462,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- 3-[4-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

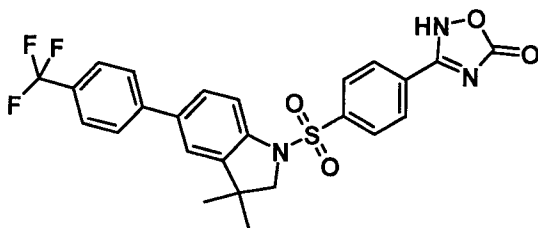


- Se disolvieron 550 mg de N-hidroxi-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-benzamidina en 10 ml de diclorometano. Se añadieron 0,17 ml de piridina y 0,18 ml de cloroformiato de fenilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante diez minutos. La mezcla se diluyó mediante la adición de 20 ml de acetonitrilo y se añadieron 0,89 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se evaporó al vacío y el material en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa para

obtener 330 mg de 3-{4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona en forma de un liofilizado amorfo.
C₂₃H₁₆F₃N₃O₄S (487,46), MS (ESI-): 486,2 (M-H⁺).

5 Ejemplo 2

3-{4-[3,3-Dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



- 10 De acuerdo con el método descrito para 3-{4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona en el ejemplo 1, se obtuvo 3-{4-[3,3-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de cloruro de 4-ciano-bencenosulfonilo disponible en el mercado y 3,3-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol¹.
- 15 C₂₅H₂₀F₃N₃O₄S (515,51), MS (ESI-): 514,10 (M-H⁺).

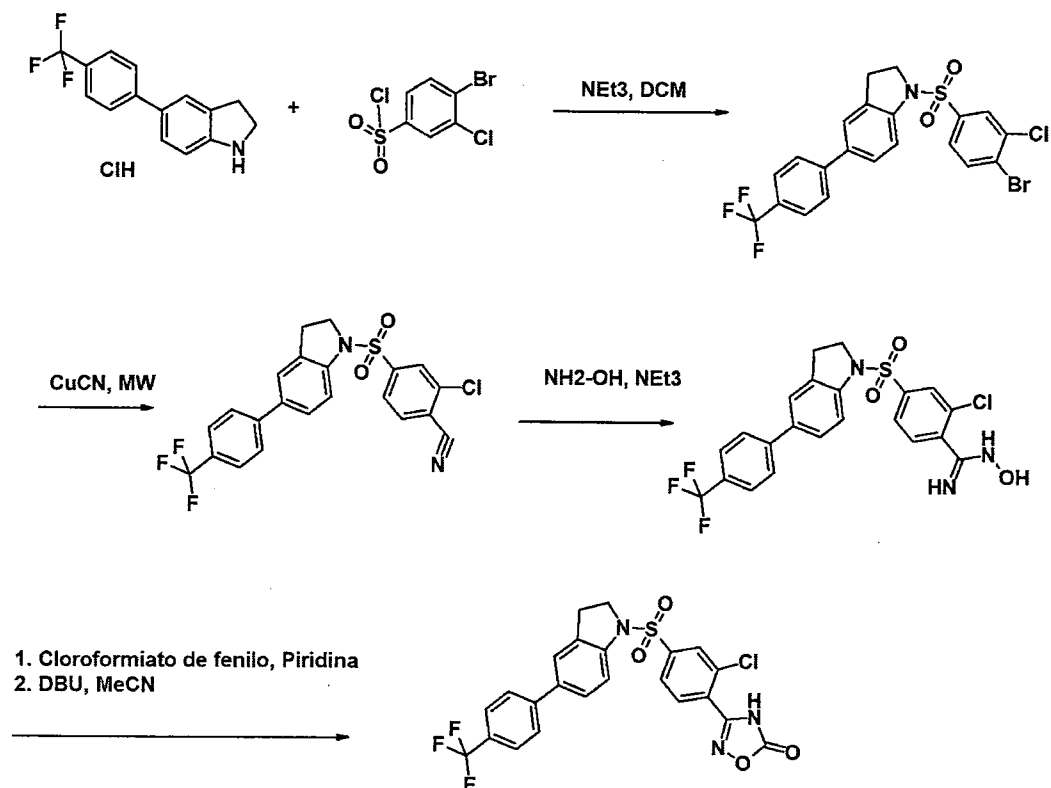
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el proceso B:

Ejemplo 3

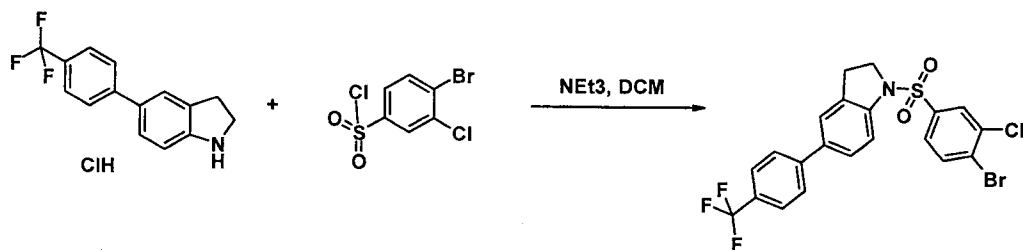
- 20 3-{2-Cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

¹ Documentos DE 10335449, DE 10335450 y WO 2005019169

- 67 -

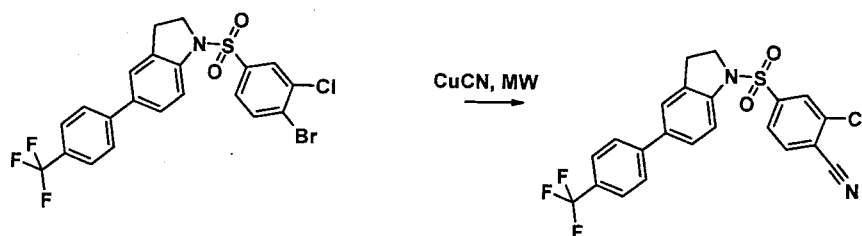


1-(4-Bromo-3-cloro-bencenosulfonil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol



- 5 Se disolvieron 1,79 g de cloruro de 4-bromo-bencenosulfonilo disponible en el mercado en 35 ml de diclorometano. Después, se añadieron 1,85 g de hidroccloruro de 5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol seguido de 2,14 ml de trietilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante quince minutos. Después, se añadieron 100 ml de diclorometano y la mezcla se lavó con 40 ml de
- 10 agua y salmuera y después se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se retiró al vacío para obtener 2,48 g de 1-(4-bromo-3-cloro-bencenosulfonil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol en bruto. Este material se usó sin purificación adicional.
- $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{BrClF}_3\text{NO}_2\text{S}$ (516,77), $R_f(\text{n-heptano: acetato de etilo} = 1:1) = 0,61$.

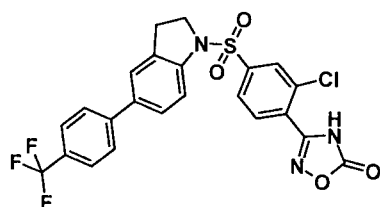
- 15 2-Cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-benzonitrilo



Se disolvieron 2,48 g de 1-(4-bromo-3-cloro-bencenosulfonil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol en 10 ml dimetilformamida. Se añadieron 2,15 g de cianuro de cobre y la mezcla resultante se agitó con irradiación con microondas a 200°C durante treinta minutos. La mezcla se diluyó mediante la adición de 100 ml de acetato de etilo y se lavó cinco veces con porciones de 50 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y después el disolvente se retiró al vacío para obtener 935 mg de 2-cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonyl]-benzonitrilo en bruto. Este material se usó sin purificación adicional.

C₂₂H₁₄ClF₃N₂O₂S (462,88).

3-{2-Cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonyl]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



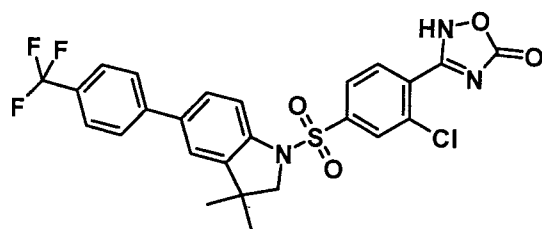
De acuerdo con el método descrito para 3-{4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonyl]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona en el ejemplo 1, se obtuvo 3-{2-cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonyl]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonyl]-benzonitrilo.

C₂₃H₁₅ClF₃N₃O₄S (521,91), MS (ESI⁻): 520,5 (M-H⁺).

25 Ejemplo 4

3-{2-Cloro-4-[3,3-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonyl]-fenil}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

- 69 -

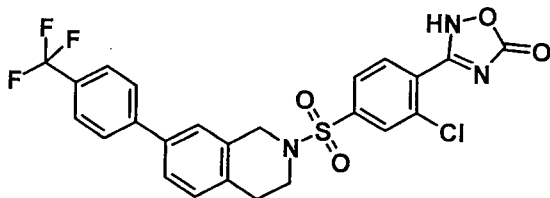


De acuerdo con el método descrito para 3-{2-cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona en el ejemplo 3,
 5 se obtuvo 3-{2-cloro-4-[3,3-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de cloruro de 4-bromo-bencenosulfonilo disponible en el mercado y 3,3-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol².

C₂₅H₁₉ClF₃N₃O₄S (549,96), MS (ESI⁺): 550,1 (M+H⁺).

Ejemplo 5

3-{2-Cloro-4-[7-(4-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-sulfonil]-fenil}-
 2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



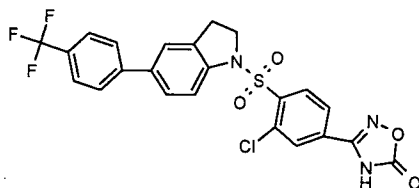
De acuerdo con el método descrito para 3-{2-cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona en el ejemplo 3,
 se obtuvo 3-{2-cloro-4-[7-(4-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-sulfonil]-fenil}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de cloruro de 4-bromo-bencenosulfonilo disponible en el mercado y trifluoroacetato de 7-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina.

C₂₄H₁₇ClF₃N₃O₄S (535,93), MS (ESI⁺): 536,1 (M+H⁺).

Ejemplo 6

² Documentos DE 10335449, DE 10335450 y WO 2005019169

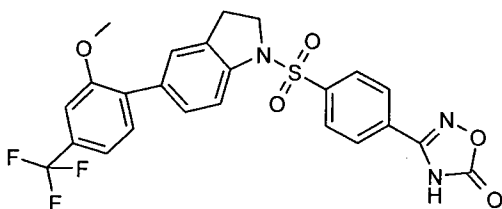
3-{3-Cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito para 3-{4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona en el Ejemplo 1, se obtuvo 3-{3-cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de cloruro de 2-cloro-4-ciano-bencenosulfonilo disponible en el mercado y 5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol.
C23H15ClF3N3O4S (521,04), MS (ESI-): 520,09 (M-H⁺).

Ejemplo 7

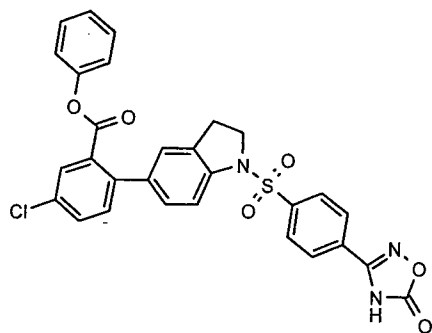
3-{4-[5-(2-Metoxi-4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acuerdo con el método descrito en los procesos C y A, se obtuvo 3-{4-[5-(2-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de ácido 2-metoxi-4-trifluorometil-benceno-borónico disponible en el mercado, 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol y cloruro de 4-ciano-bencenosulfonilo.
C24H18F3N3O5S (517,09), MS (ESI-): 516,00 (M-H⁺).

Ejemplo 8

Éster fenílico del ácido 5-cloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencenosulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-benzoico

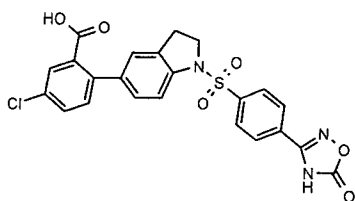


De acuerdo con el método descrito en los procesos C y A, se obtuvo éster fenílico del ácido 5-cloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencenosulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-benzoico a partir de ácido 4-cloro-2-(etoxicarbonil)benceno-borónico disponible en el mercado, 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol y cloruro de 4-ciano-bencenosulfonilo. En las condiciones descritas para la síntesis de 3-{4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, el grupo etoxicarbonilo se convirtió en un grupo fenoxicarbonilo.

10 C29H20ClN3O6S (573,08), MS (ESI⁻): 571,98 (M-H⁺).

Ejemplo 9

Ácido 5-cloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencenosulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-benzoico



15

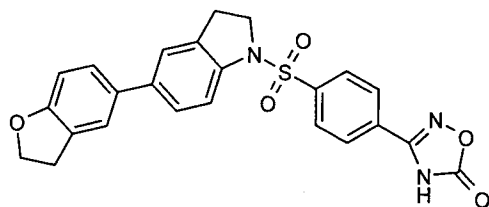
De acuerdo con el método descrito en los procesos C y A, se obtuvo ácido 5-cloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencenosulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-benzoico a partir de ácido 4-cloro-2-(etoxicarbonil)benceno-borónico disponible en el mercado, 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol y cloruro de 4-ciano-bencenosulfonilo. En las condiciones descritas para la síntesis de trifluoroacetato de 7-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, el grupo etoxicarbonilo se convirtió en un grupo ácido carboxílico.

20

C23H16ClN3O6S (497,04), MS (ESI⁻): 495,95 (M-H⁺).

25 Ejemplo 10

3-{4-[5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



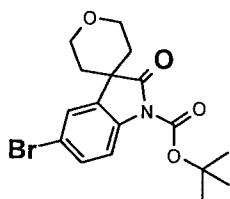
De acuerdo con el método descrito en los procesos C y A, se obtuvo 3-{4-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de ácido 2,3-dihidro-benzofuran-5-borónico disponible en el mercado, 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol y cloruro de 4-ciano-bencenosulfonilo.
C₂₄H₁₉N₃O₅S (461,10), MS (ESI⁻): 459,95 (M-H⁺).

10 Ejemplo 11:

3-{4-[3,3-(4-Espiro-tetrahidropiran)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

Etapa 1:

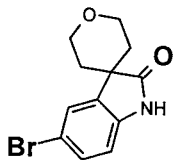
15 Éster terc-butílico del ácido 5-bromo-3,3-(4-espiro-tetrahidropiran)-2-oxo-2,3-dihidro-indolo-1-carboxílico



A una solución enfriada con hielo de éster terc-butílico del ácido 5-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-indolo-1-carboxílico (270 mg, 0,86 mmol) en DMF seca (7 ml) se le añadió cuidadosamente NaH (al 60%) (38 mg, 0,95 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió 1-yodo-2-(2-yodo-etoxi)-etano (395 mg, 1,2 mmol) y la agitación se continuó. Después de 4 h, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto sin procesar se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 207 mg de un material sólido.

Etapa 2:

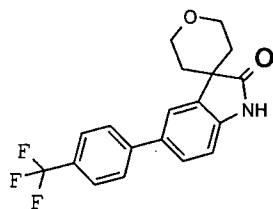
5-Bromo-3,3-(4-espiro-tetrahidropiran)-1,3-dihidro-indol-2-ona



Una solución de éster terc-butílico del ácido 5-bromo-3,3-(4-espiro-tetrahidropiran)-2-oxo-2,3-dihidro-indolo-1-carboxílico (207 mg, 0,54 mmol) en CH_2Cl_2 (6,7 ml) y ácido trifluoroacético (0,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El aceite restante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3:

10 3,3-(4-Espiro-tetrahidropiran)-5-(4-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona

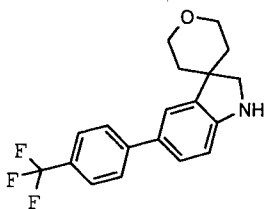


Una solución de 5-bromo-3,3-(4-espiro-tetrahidropiran)-1,3-dihidro-indol-2-ona (195 mg, 0,69 mol), ácido 4-trifluorometilfenil-borónico (144 mg, 0,76 mmol), Cs_2CO_3 (675 mg, 2,07 mmol) y tetraquis-trifenilfosfina-paladio (39,9 mg, 0,034 mmol) en DMF (10 ml) y agua (3 ml) se calentó a 90°C durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 285 mg de material sólido.

20

Etapa 4:

3,3-(4-Espiro-tetrahidropiran)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol



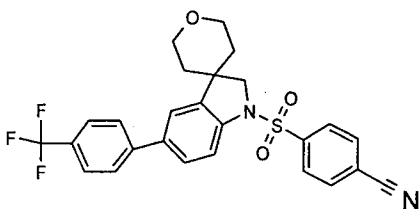
A una solución de 3,3-(4-espiro-tetrahidropiran)-5-(4-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (255 mg, 0,73 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió

25

cuidadosamente una solución 1 M de LiAlH_4 en THF (2,4 ml, 2,4 mmol). Después de 2 h a temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente 100 μl de agua, 100 μl de una solución al 15% de NaOH y 100 μl de agua. La mezcla se agitó durante 1 h, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir 253 mg de un material oleoso que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5:

4-[3,3-(4-Espiro-tetrahidropiran)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonyl]-benzonitrilo

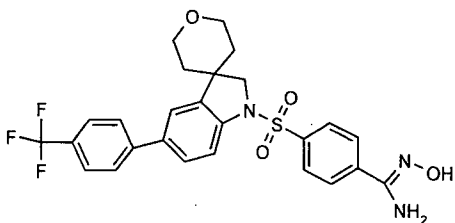


10

A una solución de 3,3-(4-espiro-tetrahidropiran)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol (103 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (149 μl , 0,93 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió lentamente cloruro de 4-ciano-bencenosulfonilo (62,3 mg, 0,31 mmol). La mezcla se agitó durante 10 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 ml cada vez). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 57 mg de material sólido.

20 Etapa 6:

4-[3,3-(4-Espiro-tetrahidropiran)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonyl]-N-hidroxibenzamida



A una solución de 4-[3,3-(4-espiro-tetrahidropiran)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonyl]-benzonitrilo en THF (9 ml) y metanol (9 ml) se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (198,6 mg, 2,85 mmol) y trietilamina (400 μl , 2,85 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a

25

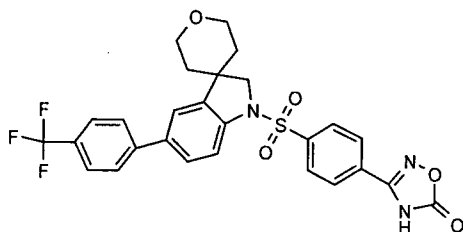
- 75 -

temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 ml cada vez). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir 66 mg de material sólido que se usó directamente en la siguiente etapa.

5

Etapa 7:

3-{4-[3,3-(4-Espiro-tetrahidropiran)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



10

A una solución enfriada con hielo de 4-[3,3-(4-espiro-tetrahidropiran)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-N-hidroxi-benzamidina (66 mg, 0,12 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) y piridina (12 μl , 0,15 mmol) se le añadió lentamente una solución de cloroformato de fenilo (19 μl , 0,15 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, el baño de refrigeración se retiró y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH_3CN (4 ml) y se añadió DBU (93 μl , 0,62 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía PR para producir 10 mg de producto.

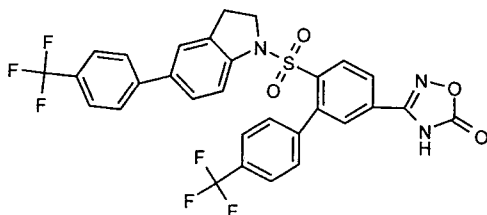
15

$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (557,12), MS (ESI⁻): 556,23 (M-H⁺).

20

Ejemplo 12:

3-{4'-Trifluorometil-6-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-bifenil-3-il}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



25

Se sintetizó 3-{4'-trifluorometil-6-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-bifenil-3-il}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 3-{3-cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indolo-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

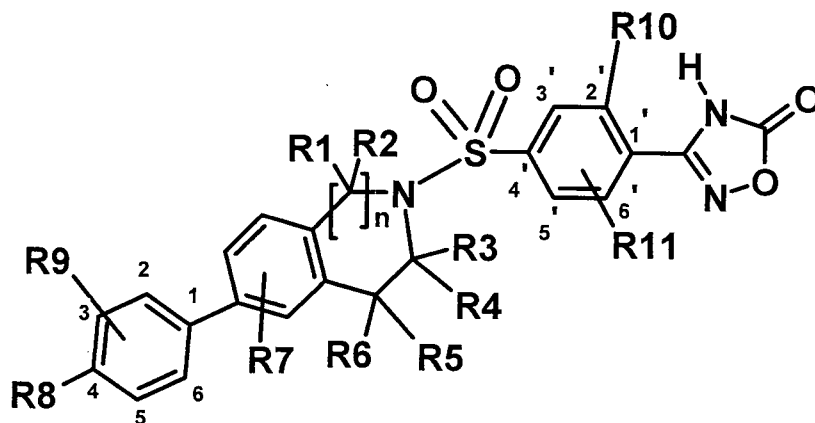
- 76 -

(Ejemplo 6) por reacción de tipo Suzuki con ácido 4-trifluorometil-fenilborónico en las condiciones descritas en el Ejemplo 11.

C₃₀H₁₉F₆N₃O₄S (631,10), MS (ESI⁻): 630,04 (M-H⁺).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I:



5

fórmula I

en la que

n es 0 ó 1;

- 10 R1 y R2 son independientemente H, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C7), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
- 15 R3 y R4 son independientemente H, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C7), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
- 20 R5 y R6 son independientemente H, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C7), alquileno (C0-C4)-arilo (C6-C10), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F; o
- 25 R5 y R6 junto con el átomo de carbono que los lleva forman un anillo cicloalquilo (C3-C7), donde un átomo de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo O, S o N;
- R7 es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), donde los grupos alquilo y alquileno están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
- R8 y R9 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquileno (C0-C4)-O-alquileno (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), -CO-O-alquileno (C0-

- C4)-H, CO-O-fenilo, -CO-NR₁₂R₁₃, donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F, NR₁₂R₁₃ y el grupo fenilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilenos (C₀-C₄)-O-alquilenos (C₀-C₄)-H o NR₁₂R₁₃; o
- 5 R₈ y R₉ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo (C₅-C₇), donde un átomo de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo O, S o N;
- R₁₀ y R₁₁ son independientemente H, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquilenos (C₀-C₄)-O-alquilenos (C₀-C₄)-H, cicloalquilo (C₃-C₇), arilo (C₆-C₁₀), donde
- 10 los grupos cicloalquilo y arilo están sin sustituir o sustituidos de 1 a 2 veces con alquilo (C₁-C₄) y donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
- R₁₂ y R₁₃ son independientemente H o alquilo (C₁-C₆);
- en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas en cualquier relación, y sus sales
- 15 fisiológicamente aceptables y formas tautoméricas.
2. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que
- R₉ está en la posición 2.
- 20
3. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que
- R₁₁ está en la posición 3'.
4. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el
- 25 que
- R₁₁ está en la posición 3' y
- R₁₀ es H.
5. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en el que
- 30 n es 0 ó 1;
- R₁ y R₂ son H;
- R₃ y R₄ son H,
- R₅ y R₆ son independientemente H o alquilo (C₁-C₆); o
- R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono que los lleva forman un anillo
- 35 cicloalquilo (C₅-C₆) donde un átomo de carbono puede

- reemplazarse por un heteroátomo O o N;
- R7 es H;
- R8 es CF₃ o Cl;
- R9 está en la posición 2 y
- 5 R9 es H, F, O-alquilo (C1-C4), COOH, CO-O-fenilo, O-alquil (C1-C4)-NR12R13, CO-O-alquil (C1-C4)-NR12R13 o CO-NH-alquil (C1-C4)-NR12R13; o
- R8 y R9 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo (C5-C6), donde un átomo de carbono se reemplaza
- 10 por un heteroátomo O;
- R10 es H, Cl, F o CH₃;
- R11 es H, Cl o fenil-CF₃;
- R12 y R13 son alquilo (C1-C4).
- 15 6. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en el que
- n es 0, 1;
- R1 y R2 son H;
- R3 y R4 son H,
- 20 R5 y R6 son independientemente H, alquilo (C1-C6), preferiblemente, H o CH₃;
- R7 es H;
- R8 es CF₃;
- R9 es H;
- 25 R10 es Cl;
- R11 es H.
7. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6.
- 30 8. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, y una o más sustancias activas que tienen efectos beneficiosos sobre las alteraciones o trastornos metabólicos asociados frecuentemente con éstas.
- 35

9. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, y uno o más antidiabéticos.
- 5 10. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, y uno o más moduladores de lípidos.
- 10 11. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de utilización de la glucosa.
- 15 12. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.
- 20 13. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento y/o la prevención de diabetes mellitus, incluyendo la prevención de las secuelas asociadas con ella.
14. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento y/o la prevención de dislipidemias y sus secuelas.
- 25 15. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento y/o la prevención de afecciones que se pueden asociar con el síndrome metabólico.
- 30 16. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos desmielinizantes y otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso central y periférico.
- 35 17. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con al menos otro compuesto activo para uso en el tratamiento de

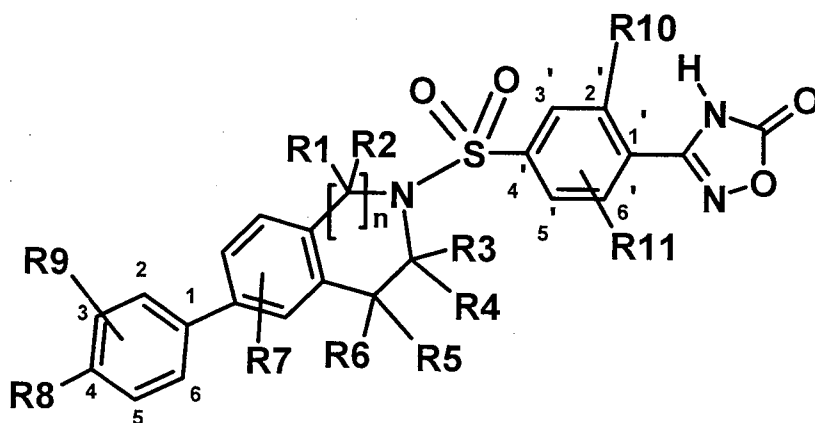
trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de la utilización de la glucosa.

- 5 18. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con al menos otro compuesto activo para uso en el tratamiento de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.
- 10 19. Un procedimiento para preparar un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende mezclar el compuesto activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y poner esta mezcla en una forma de administración adecuada.

RESUMEN

DERIVADOS DE SULFONIL-FENIL-2H-[1,2,4]OXADIAZOL-5-ONA,
PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO AGENTES
5 FARMACÉUTICOS

La invención se refiere a sulfonil-fenil-oxadiazolonas y a sus sales
fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales que muestran
actividad agonista de PPARdelta o PPARdelta y PPARgamma. Lo que se describe
10 son compuestos de la fórmula I,



(I)

15

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCIÓN _____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

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

(72) Inventor(es) **Dr. STEFANIE KEIL, Dr. MATTHIAS URMANN, Dr. KARL SCHOENAFINGER, Dr. WOLFGANG WENDLER, Dr. MAIKE GLIEN, Dr. HANS-LUDWIG SCHAEFER, Dr. EUGEN FALK**

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

(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	06025880.3	14/12/2006	EP

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **19/06/2008**

Fecha de presentación de la solicitud: **30/11/2007**

N° publicación: **WO 2008/071311 A1**

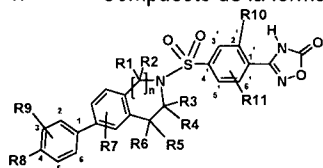
N° de solicitud **PCT/EP2007/010390**

(54) Título: **DERIVADOS DE SULFONIL-FENIL-2H-[1,2,4]OXADIAZOL-5-ONA, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO AGENTES FARMACÉUTICOS**

(21) N° de solicitud:				(51) int. Cl.:	
22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridad	31) N° Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es) Dr. STEFANIE KEIL Dr. MATTHIAS URMANN Dr. KARL SCHOENAFINGER Y OTROS	
	06025880.3	14/12/2006	EP	(74) Apoderado: DR. LUIS PATIÑO LEYVA	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 19/06/2008	
	Fecha de presentación de la solicitud: 30/11/2007			N° publicación: WO 2008/071311 A1	
	N° de solicitud PCT/EP2007/010390				
(54) Título: DERIVADOS DE SULFONIL-FENIL-2H-[1,2,4]OXADIAZOL-5-ONA, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO AGENTES FARMACÉUTICOS					

Reivindicación(es):

1. Compuesto de la fórmula I:



fórmula I

en la que
n es 0 ó 1;

- R1 y R2 son independientemente H, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C7), alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
- R3 y R4 son independientemente H, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C7), alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
- R5 y R6 son independientemente H, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-cicloalquilo (C3-C7), alquilenos (C0-C4)-arilo (C6-C10), donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F; o
junto con el átomo de carbono que los lleva forman un anillo cicloalquilo (C3-C7), donde un átomo de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo O, S o N;
- R7 es H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
- R8 y R9 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), -CO-O-alquilenos (C0-C4)-H, CO-O-fenilo, -CO-NR12R13, donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F, NR12R13 y el grupo fenilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 3 veces con halógeno, alquilo (C1-C4),

alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-H o NR12R13; o

- R8 y R9 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo (C5-C7), donde un átomo de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo O, S o N;
- R10 y R11 son independientemente H, halógeno, alquilo (C1-C8), alquilenos (C0-C4)-O-alquilenos (C0-C4)-H, cicloalquilo (C3-C7), arilo (C6-C10), donde los grupos cicloalquilo y arilo están sin sustituir o sustituidos de 1 a 2 veces con alquilo (C1-C4) y donde los grupos alquilo y alquilenos están sin sustituir o sustituidos de 1 a 3 veces con F;
- R12 y R13 son independientemente H o alquilo (C1-C6); en todas sus formas estereoisoméricas y mezclas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y formas tautoméricas.

2. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que
R9 está en la posición 2.

3. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que
R11 está en la posición 3'.

4. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que
R11 está en la posición 3' y
R10 es H.

5. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en el que
n es 0 ó 1;
R1 y R2 son H;
R3 y R4 son H,
R5 y R6 son independientemente H o alquilo (C1-C6); o

...



No. 09-058528-00000-0000

Fecha: 2009-06-05 15:06:56

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE

Eve: 379 FASENACIONALII

Folios: 137

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: Sandra Rodríguez

Fecha: Junio - 5 - 9

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.	9 58528
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/010390
	Fecha inicio fase nacional	14/07/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	8658

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. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. 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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

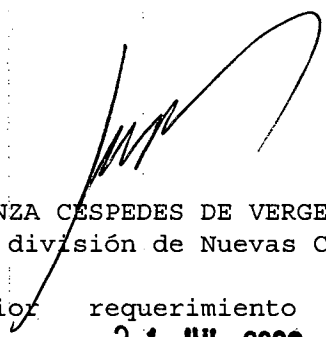
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 58528



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 31 JUL. 2009.
adpall