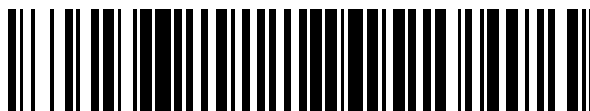


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 530**

51 Int. Cl.:

C07C 59/68 (2006.01)

C07C 229/42 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2007 E 07760976 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2021314**

54 Título: **Ácidos bifenil carboxílicos sustituidos y derivados de los mismos**

30 Prioridad:

21.04.2006 EP 06112938

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.04.2013

73 Titular/es:

**ORTHO-MCNEIL-JANSSEN PHARMACEUTICALS,
INC. (50.0%)
1125 TRENTON-HARBOURTON ROAD
TITUSVILLE, NJ 08560, US y
CELLZOME LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**WILSON, FRANCIS;
REID, ALISON;
READER, VALERIE;
HARRISON, RICHARD JOHN;
SUNOSE, MIHIRO;
HERNADEZ-PERNI, REMEDIOS;
MAJOR, JEREMY;
BOUSSARD, CYRILLE;
SMELT, KATHRYN;
TAYLOR, JESS;
LEFORMAL, ADELIN;
CANSFIELD, ANDREW;
BURCKHARDT, SVENJA;
HO, CHIH YUNG y
ZHANG, YAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 530 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Ácidos bifenil carboxílicos sustituidos y derivados de los mismos

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula general (I) con las definiciones de A, X, R₁-R₄ proporcionadas más adelante y/o una sal o éster de los mismos.

- 5 Además, la invención se refiere al uso de dichos compuestos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y a su uso para la modulación de la actividad γ -secretasa.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo marcado por la pérdida de memoria, cognición y estabilidad conductual. La EA afecta al 6-10 % de la población por encima de los 65 años de edad y hasta al 50 % por encima de los 85 años de edad. Es la causa principal de demencia y la tercera causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Actualmente no existe ningún tratamiento eficaz para la EA. El coste neto total relacionado con la EA en EE. UU. excede de los 100.000 millones de dólares anualmente. La EA no tiene una etiología sencilla, aunque se ha relacionado con determinados factores de riesgo, incluidos (1) edad, (2) antecedentes familiares (3) y traumatismo craneal; otros factores incluyen toxinas ambientales y un nivel de educación bajo. Las lesiones neuropatológicas específicas en las cortezas límbica y cerebral incluyen marañas neurofibrilares intracelulares que consisten en proteína tau hiperfosforilada y el depósito extracelular de agregados fibrilares de péptidos beta amiloides (placas amiloides). El componente principal de las placas amiloides son los péptidos beta amiloides (A-beta, Abeta o A β) de diversas longitudes. Se cree que una variante de los mismos, que es el péptido A β 1-42 (Abeta-42), es el agente causal principal para la formación amiloide. Otra variante es el péptido A β 1-40 (Abeta-40). El beta amiloide es el producto proteolítico de una proteína precursora, proteína precursora beta amiloide (beta-APP o APP). El documento WO-A 2004/080376 se refiere a compuestos de hidroxietilamina que tienen actividad inhibidora de Asp² (β -secretasa).

Las formas dominantes autosómicas de aparición temprana familiares de EA se han ligado a mutaciones de aminoácido en la proteína precursora β -amiloide (β -APP o APP) y en las proteínas de presenilina 1 y 2. En algunos pacientes, las formas de aparición tardía de la EA se han correlacionado con un alelo específico del gen de la apolipoproteína E (ApoE) y, más recientemente, con el hallazgo de una mutación en la macroglobulina alfa 2, que puede estar ligada al menos al 30 % de la población de EA. A pesar de esta heterogeneidad, todas las formas de EA muestran hallazgos patológicos similares. El análisis genético ha proporcionado los mejores indicios para un enfoque terapéutico lógico para la EA. Todas las mutaciones, encontradas hasta la fecha, afectan a la producción cuantitativa o cualitativa de los péptidos amiloidógenos conocidos como péptidos Abeta (A β); específicamente A β 42; y han dado un fuerte respaldo a la "hipótesis de cascada amiloide" de la EA (Tanzi y Bertran 2005, Cell 120, 545). La probable relación entre la generación de péptido A β y la patología de la EA enfatiza la necesidad de una mejor comprensión de los mecanismos de la producción de A β y justifica fuertemente un enfoque terapéutico de modulación de los niveles de A β .

La liberación de péptidos A β está modulada por al menos dos actividades proteolíticas denominadas β - y γ -secretasa que escinden en el extremo N (enlace Met-Asp) y el extremo C (restos 37-42) del péptido A β , respectivamente. En la ruta secretora, hay pruebas de que la β -secretasa escinde primero, conduciendo a la secreción de s-APP β (s β) y a la retención de un fragmento carboxilotermino unido a membrana de 11 kDa (FCT). Se cree que esto último da lugar a los péptidos A β después de la escisión por γ -secretasa. La cantidad de la isoforma más larga, A β 42, está aumentada selectivamente en pacientes portadores de determinadas mutaciones en una proteína en particular (presenilina), y se han correlacionado estas mutaciones con la enfermedad de Alzheimer familiar de aparición temprana. Por lo tanto, muchos investigadores creen que el A β 42 es el principal culpable de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

Ahora se ha hecho evidente que la actividad γ -secretasa no se puede atribuir a una única proteína en particular, sino que, de hecho, está asociada con un conjunto de proteínas diferentes.

45 La actividad gamma-secretasa reside dentro de un complejo multiproteico que contiene al menos cuatro componentes: el heterodímero de presenilina (PS), nicastrina, aph-1 y pen-2. El heterodímero de PS consiste en los fragmentos de PS amino y carboxiloterminales generados por la endoproteólisis de la proteína precursora. Los dos aspartatos del sitio catalítico se encuentran en la interfase de este heterodímero. Recientemente se ha sugerido que la nicastrina sirve como receptor de sustrato de gamma secretasa. Las funciones de los demás miembros de la gamma secretasa se desconocen, pero todas son necesarias para la actividad (Steiner, 2004. Curr. Alzheimer Research 1 (3): 175-181).

Por tanto, aunque hasta ahora ha sido difícil encontrar el mecanismo molecular de la segunda etapa de escisión, el complejo de γ -secretasa se ha convertido en uno de los objetivos principales en la búsqueda de compuestos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

55 Se han propuesto diversas estrategias para dirigirse a la gamma secretasa en la enfermedad de Alzheimer, que varían desde dirigirse al sitio catalítico directamente, a desarrollar inhibidores específicos de sustrato y moduladores de la actividad gamma secretasa (Marjaux *et al.*, 2004. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, volumen 1, 1-6). En consecuencia, se describieron una variedad de compuestos que tienen secretasas como objetivo (Lamer,

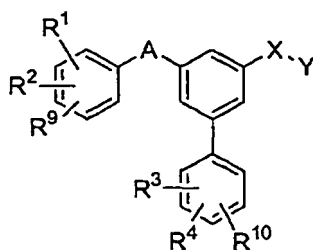
2004. Secretases as therapeutics target in Alzheimer's disease: patents 2000-2004. Expert Opin. Ther Patents 14, 1403-1420).

De hecho, este hallazgo se respaldó recientemente por estudios bioquímicos en los que se mostraba un efecto de determinados AINE sobre la γ -secretasa (Weggen *et al.*, (2001) Nature 414, 6860, 212 y los documentos WO 01/78721 y US 2002/0128319; Morihata *et al.*, (2002) J. Neurochem, 83, 1009; Eriksen (2003) J. Clin. Invest, 112, 440). Son limitaciones potenciales para el uso de AINE para evitar o tratar la EA su actividad de inhibición de enzimas Cox, que puede conducir a efectos secundarios no deseados, y su baja penetración en el SNC (Peretto *et al.*, 2005, J. Med. Chem. 48, 5705- 5720).

El documento WO 2005/110963 divulga ácidos (bifenil-3-il)-carboxílicos y derivados de los mismos y su uso en tratamientos, en particular de la enfermedad de Alzheimer.

Por tanto, existe una fuerte necesidad de compuestos adicionales que modulen la actividad γ -secretasa, abriendo de este modo nuevas vías para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

El objetivo de la presente invención es proporcionar estos compuestos. El objetivo se logra mediante un compuesto que tiene la fórmula general (I)



Fórmula I

15

en la que

A es O o NH;

X es -CR₅R₆ en el que R₅ y R₆ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, y terc-C₄H₉; en el que en cualquiera de los grupos alquilo uno o más átomos de H pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, F, Cl, Br y I; o R₅, R₆ conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo;

R₁, R₂, R₃ y R₄ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, OH, alquilo C₍₁₋₄₎, alcoxi C₍₁₋₄₎, -N(CH₃)₂, -SO₂CH₃, CN, OCF₃, -C(O)CH₃, OCH, CF₃, F y Cl; en los que dichos alquilo C₍₁₋₄₎ y alcoxi C₍₁₋₄₎ están opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en I, Br, F y Cl;

Y es CO₂H;

R₉ y R₁₀ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en: H, F y CF₃; y sus solvatos, hidratos, ésteres o sales farmacéuticamente aceptables.

El término "sustituido" como se usa en el presente documento incluye sustitución tanto parcial como completa. Los sustituyentes pueden ser saturados o no saturados.

En el caso de que R₅ y R₆ formen parte de un anillo, el anillo puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄ u OH, F, Cl, Br, I y CF₃

Los ésteres son aquellos de acuerdo con la fórmula (I) en la que el H del grupo carboxi está reemplazado por un residuo orgánico R_{7a}. El experto en la técnica conoce residuos orgánicos adecuados. Los R_{7a} preferidos incluyen los siguientes: un alquilo no sustituido o al menos monosustituido, preferentemente un alquilo C_{1-C10}, un alquenilo, preferentemente alquenilo C_{2-C10}, un alquinilo, preferentemente alquinilo C_{3-C10}, y un anillo aromático o no aromático, saturado o insaturado, sustituido o al menos monosustituido que tiene de 3 a 6 átomos de C, y que puede contener en el anillo uno o más heteroátomos del grupo N, S o O, y dicho heteroátomo puede ser idéntico o diferente si está presente más de un heteroátomo. Estando seleccionados dichos sustituyentes del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, N, S, O, carboxi, sulfonilo y similares y que pueden estar sustituidos adicionalmente.

Los ejemplos de grupos aromáticos habituales incluyen grupos arilo, por ejemplo, grupos fenilo, y grupos heteroarilo, grupos arilo y heteroarilo que pueden estar sustituidos, preferentemente con los sustituyentes dados anteriormente.

En otra realización de la invención:

A es O o NH;

X es -CR₅R₆ en el que R₅ y R₆ son H, CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉ o terc-C₄H₉;

5 R₁, R₂, R₃ y R₄ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, OH, alquilo C₍₁₋₄₎, alcoxi C₍₁₋₄₎, -N(CH₃)₂, -SO₂CH₃, CN, OCF₃, -C(O)CH₃, OCH₃, CF₃, F y Cl; en los que dichos alquilo C₍₁₋₄₎ y alcoxi C₍₁₋₄₎ están opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en I, Br, F y Cl;

Y es CO₂H;

R₉ y R₁₀ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en: H, F y CF₃;

10 y sus solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización de la invención:

A es O o NH;

X es -CR₅R₆ en el que R₅ y R₆ son H, CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉ o terc-C₄H₉;

Y es CO₂H;

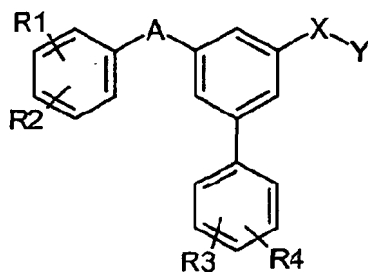
15 R₁ y R₂ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en CF₃, H, F, Cl, OCH₃, alquilo C₍₁₋₄₎ y CN.

R₃ y R₄ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, CF₃, F y Cl; R₉ es H o F;

R₁₀ es H;

y sus solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

20 En otra realización de la invención, se logra el objetivo mediante un compuesto que tiene la fórmula general (I*)



Fórmula I*

en la que

A es O; y/o

25 X es un grupo -CR₅R₆ en el que R₅ y R₆ están seleccionados, independientemente el uno del otro, del grupo que consiste en H; alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, terc-C₄H₉; en el que en cualquiera de los grupos alquilo uno o más átomos de H pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, F, Cl, Br y I; y/o

R₁, R₂, R₃ y R₄ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; OH; alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, sustituidos parcial o totalmente con F, Cl, Br, I; y/o

30 siendo R₅ y R₆ H; o siendo R₅ H y siendo R₆ CH₃, C₂H₅, C₃H₇ o C₄H₉ o isómeros de los mismos; o siendo R₁ y R₂ CH₃ o formando R₁, R₂, conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de ciclopropilo; y/o

Y es un grupo carboxi y/o una de sus sales o ésteres.

El término "sustituido" como se usa en el presente documento incluye sustitución tanto parcial como completa. Los sustituyentes pueden ser saturados o no saturados.

35 En el caso de que R₅ y R₆ formen parte de un anillo, el anillo puede estar sustituido con alquilo C₁-C₄ u OH, F, Cl, Br, I y CF₃

- Los ésteres son aquellos de acuerdo con la fórmula (I) en los que el H del grupo carboxi está reemplazado por un residuo orgánico R_{7a}. El experto en la técnica conoce residuos orgánicos adecuados. Los R_{7a} preferidos incluyen los siguientes: un alquilo no sustituido o al menos monosustituido, preferentemente un alquilo C₁-C₁₀, un alquenilo, preferentemente alquenilo C₂-C₁₀, un alquinilo, preferentemente alquinilo C₃-C₁₀, y un anillo aromático o no aromático, saturado o insaturado, sustituido o al menos monosustituido que tiene de 3 a 6 átomos de C, y que puede contener en el anillo uno o más heteroátomos del grupo N, S o O, y dicho heteroátomo puede ser idéntico o diferente si está presente más de un heteroátomo. Estando seleccionados dichos sustituyentes del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, N, S, O, carboxi, sulfonilo y similares y que pueden estar sustituidos adicionalmente.
- Los ejemplos de grupos aromáticos habituales incluyen grupos arilo, por ejemplo, grupos fenilo, y grupos heteroarilo, grupos arilo y heteroarilo que pueden estar sustituidos, preferentemente con los sustituyentes dados anteriormente.
- El término "alquilo C₁-C₄" se refiere a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.
- "Cicloalquilo C₃₋₇" o "anillo de cicloalquilo C₃₋₇" significa una cadena de alquilo cíclica que tiene de 3-7 átomos de carbono, p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo. Cada hidrógeno de un carbono de cicloalquilo se puede reemplazar por un sustituyente.
- "Heterociclilo" o "heterociclo" significa un anillo de ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano que puede contener hasta el número máximo de dobles enlaces (anillo aromático o no aromático que está totalmente, parcialmente o no sustituido) en el que al menos un átomo de carbono y hasta 4 átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en azufre (incluidos-S(O)-,-S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (incluido =N(O)-) y en el que el anillo está enlazado al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de heterociclo incluyen, pero sin restricción, furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, imidazol, imidazolina, pirazol, pirazolina, oxazol, oxazolina, isoxazol, isoxazolina, tiazol, tiazolina, isotiazol, isotiazolina, tiadiazol, tiadiazolina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, tiadiazolidina, sulfolano, pirano, dihidropirano, tetrahydropirano, imidazolidina, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, piperazina, piperidina, morfolina, tetrazol, triazol, triazolidina, tetrazolidina, acepina u homopiperazina. "Heterociclo" también significa azetidina.
- Dentro de este grupo de realizaciones, se prefiere aún más que todos los grupos A; X; Y; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tengan los significados definidos de antemano.
- Se prefiere aún más que A; X; Y; R₁ y R₂; y R₃, R₄, R₅ y R₆ tenga, independientemente unos de otros, los siguientes significados:
- A es O; X es un grupo-CR₅R₆ siendo R₅ y R₆ H; o siendo R₅ H y siendo R₆ CH₃, C₂H₅, C₃H₇ o C₄H₉ o isómeros de los mismos; o siendo R₅ y R₆ CH₃ o formando R₅, R₆ conjuntamente con el átomo de carbono al que está unidos, un anillo de ciclopropilo; y/o
- R₁, R₂, R₃ y R₄ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; OH; alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, sustituidos parcial o totalmente con F, Cl, Br, I; y/o
- y/o
- Y es un grupo carboxi
- y/o una de sus sales o ésteres.
- Dentro de este grupo de realizaciones, se prefiere aún más que todos los grupos A; X; Y; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ tengan los significados definidos de antemano.
- Se prefiere aún más que A; X; Y; R₁ y R₂; y R₃, R₄, R₅ y R₆, independientemente unos de otros, tengan los siguientes significados:
- A es O;
- X es un grupo-CR₅R₆, siendo R₅ y R₆ H; o siendo R₅ H y siendo R₆ CH₃, C₂H₅, C₃H₇ o C₄H₉ o isómeros de los mismos;
- Y es un grupo carboxi
- R₁, R₂, R₃ y R₄ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, OH, CH₃, OCH₃, CF₃, F y Cl; y/o
- y/o una de sus sales o ésteres.
- Dentro de este grupo de realizaciones, se prefiere aún más que todos los grupos A; X; Y; R₁ y R₂; y R₃, R₄,

R₅ y R₆ tengan los significados definidos de antemano.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos seleccionados del grupo que consiste en ácido 2-(5-(4-fluorofenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (I)

ácido 2-(5-(fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (II)

5 y sus solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

Compuesto N.º	Estructura	Nombre químico
1		Ácido 2-[5-(3,5-difluoro-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
2		Ácido 2-[5-(2,4-difluoro-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
3		Ácido 2-[5-(3,5-bis-trifluorometilfenilamino)-4'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
4		Ácido 2-[5-(4-isopropil-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
5		Ácido 2-[5-(4-cloro-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

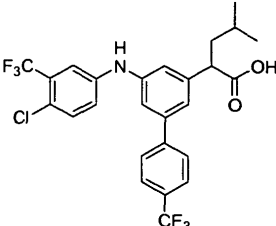
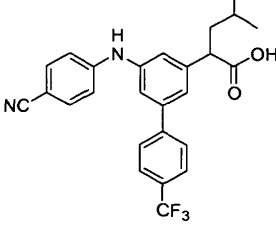
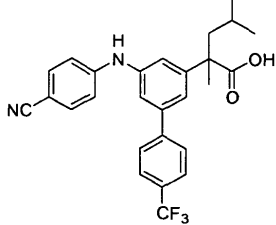
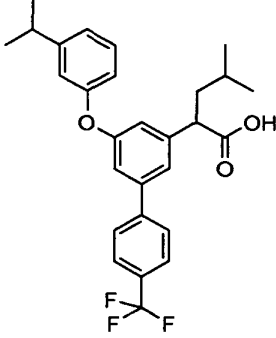
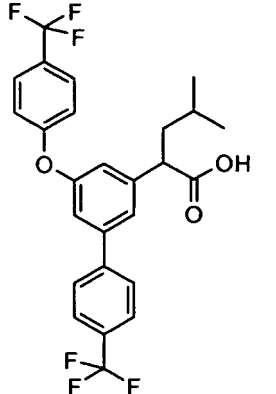
ES 2 400 530 T3

(continuación)

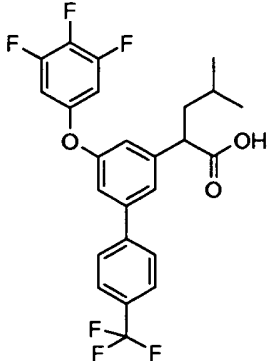
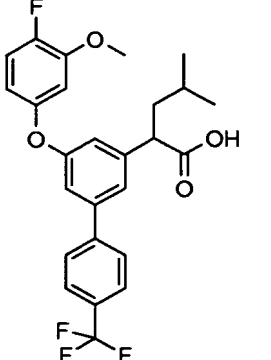
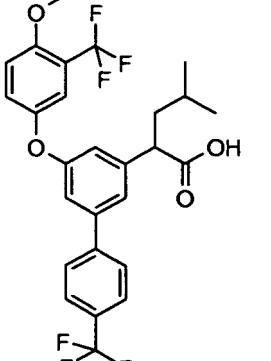
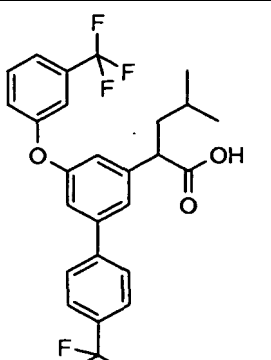
Compuesto N.º	Estructura	Nombre químico
6		Ácido 2-[5-(4-fluoro-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
7		Ácido 2-[5-(3,5-dicloro-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
8		Ácido 2-[5-(2,5-bis-trifluorometilfenilamino)-4'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
9		Ácido 2-[5-(4-fluoro-2-trifluorometilfenilamino)-4'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
10		Ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenilamino)-bifenil-3-il]-pentanoico
11		Ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenilamino)-bifenil-3-il]-pentanoico

ES 2 400 530 T3

(continuación)

Compuesto N.º		Estructura	Nombre químico
12			Ácido 2-[5-(4-cloro-3-trifluorometilfenilamino)-4'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
13			Ácido 2-[5-(4-ciano-fenilamino)-4'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
14			Ácido 2-[5-(4-ciano-fenilamino)-4'-trifluorometilbifenil-3-il]-2,4-dimetil-pentanoico
15			Ácido 2-[5-(3-isopropil-fenoxi)-4'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
16			Ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico

(continuación)

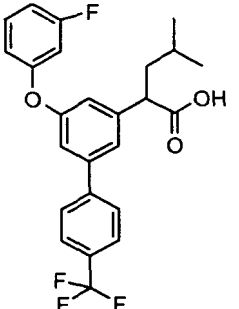
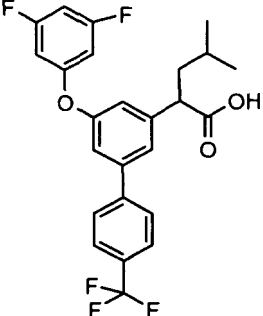
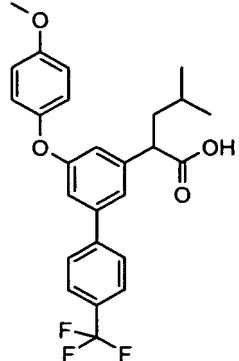
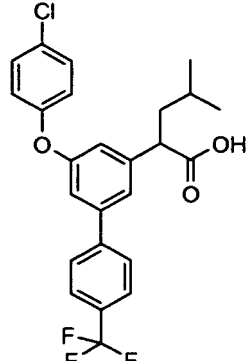
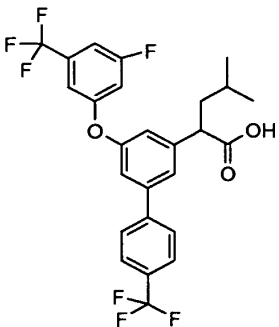
Compuesto N.º		Estructura	Nombre químico
17			Ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3,4,5-trifluoro-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico
18			Ácido 2-[5-(4-fluoro-3-metoxi-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
19			Ácido 2-[5-(4-metoxi-3-trifluorometilfenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
20			Ácido 2-[4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico

ES 2 400 530 T3

(continuación)

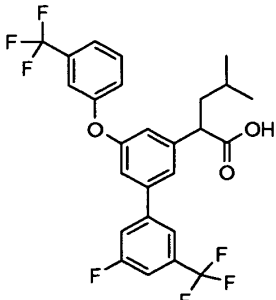
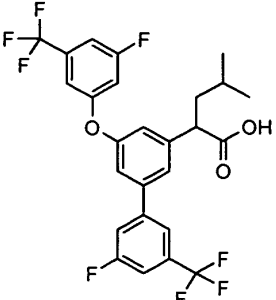
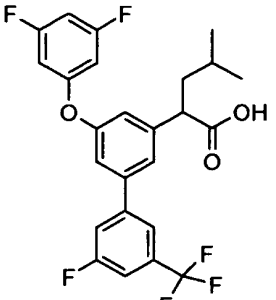
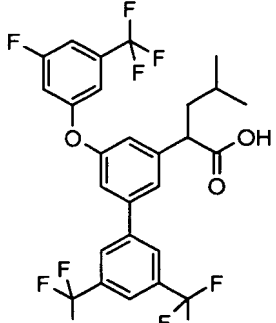
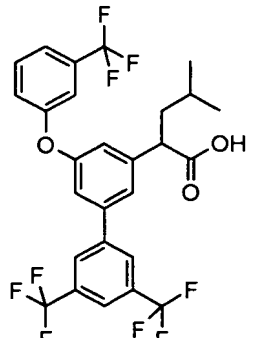
Compuesto N.º		Estructura	Nombre químico
21			<p>Ácido 4-metil-2-[4'-cloro-3'-trifluorometil-5-(3-fluoro-5-trifluorometilfenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico</p>
22			<p>Ácido 4-metil-2-[4'-cloro-3'-trifluorometil-5-(3-trifluorometilfenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico</p>
23			<p>Ácido 4-metil-2-[4'-cloro-3'-trifluorometil-5-(3,5-difluorofenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico</p>
24			<p>Ácido 4-metil-2-(5-fenoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico</p>
25			<p>Ácido 2-[5-(4-fluoro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico</p>

(continuación)

Compuesto N.º		Estructura	Nombre químico
26			Ácido 2-[5-(3-fluoro-fenoxi)-4'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
27			Ácido 2-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-4'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
28			Ácido 2-[5-(4-metoxi-fenoxi)-4'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
29			Ácido 2-[5-(4-cloro-fenoxi)-4'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
30			Ácido 2-[5-(3-fluoro-5-trifluorometilfenoxi)-4'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

ES 2 400 530 T3

(continuación)

Compuesto N.º		Estructura	Nombre químico
31			<p>Ácido 2-[3'-fluoro-5'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico</p>
32			<p>Ácido 2-[3'-fluoro-5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico</p>
33			<p>Ácido 2-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-3'-fluoro-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico</p>
34			<p>Ácido 2-[5-(3-fluoro-5-trifluorometilfenoxi)-3',5'-bis-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico</p>
35			<p>Ácido 2-[3',5'-bis-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico</p>

ES 2 400 530 T3

(continuación)

Compuesto N.º		Estructura	Nombre químico
36			<p>Ácido 2-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico</p>
37			<p>Ácido 2-[5-(3,5-bis-trifluorometilfenilamino)-4'-cloro-3'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico</p>
38			<p>Ácido 2-[4'-cloro-5-(3-fluoro-5-trifluorometilfenilamino)-3'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico</p>
39			<p>Ácido 2-[4'-cloro-5-(2,5-bis-trifluorometilfenilamino)-3'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico</p>
40			<p>Ácido 2-[5'-fluoro-5-(2,5-bis-trifluorometilfenilamino)-3'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico</p>
41			<p>Ácido 2-[5'-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometilfenilamino)-3'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico</p>

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre químico
42		Ácido 2-[5'-fluoro-5-(3,5-bis-trifluorometilfenilamino)-3'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
43		Ácido 2-[5-(3,5-bis-trifluorometilfenilamino)-3',5'-bis-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
44		Ácido 2-[5-(2,5-bis-trifluorometilfenilamino)-3',5'-bis-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
45		Ácido 2-[5-(4-fluoro-2-trifluorometilfenilamino)-3',5'-bis-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
46		Ácido (R)-2-[5-(2,5-bis-trifluorometilfenilamino)-4'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

y sus solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

Algunos de los compuestos de la invención y/o sales o ésteres de los mismos existirán en diferentes formas estereoisómeras. Todas estas formas son objetos de la invención.

- 5 A continuación se describen sales ejemplares de los compuestos de acuerdo con la invención que se incluyen en el presente documento.

De acuerdo con la invención se pueden usar compuestos de acuerdo con la invención que contienen uno o más grupos ácidos, p. ej., como sus sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio. Los ejemplos más precisos de este tipo de sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminas orgánicas tales como, p. ej., etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos.

De acuerdo con la invención se pueden usar compuestos de acuerdo con la invención que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que se pueden protonar, en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos.

- 5 Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfámico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico o ácido adípico.
- El término “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora tal como la EMEA (Europa) y la FDA (Estados Unidos) y/o cualquier otra agencia reguladora nacional para su uso en animales, preferentemente en seres humanos.
- 10 Los compuestos de acuerdo con la invención que contienen varios grupos básicos pueden formar simultáneamente diferentes sales.
- Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas.
- 15 Se pueden obtener las sales correspondientes de los compuestos de acuerdo con la invención mediante procedimientos habituales conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, poniéndolos en contacto con un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales.
- 20 Además, la invención incluye todas las sales de los compuestos de acuerdo con la invención que, debido a una compatibilidad fisiológica baja, no son adecuados directamente para uso en compuestos farmacéuticos pero se pueden usar, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables o que podrían ser adecuadas para estudiar la actividad moduladora de la γ -secretasa de un compuesto de acuerdo con la invención de cualquier forma adecuada, tal como cualquier ensayo *in vitro* adecuado.
- La presente invención incluye además todos los solvatos de los compuestos de acuerdo con la invención.
- 25 Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con procedimientos publicados en la literatura o mediante procedimientos análogos.
- 30 En función de las circunstancias del caso individual, con el fin de evitar reacciones secundarias durante la síntesis de un compuesto de fórmula general (I), puede ser necesario o ventajoso bloquear grupos funcionales temporalmente mediante la introducción de grupos protectores y desprotegerlos en una fase posterior de la síntesis, o introducir grupos funcionales en forma de grupos precursores y en una fase posterior convertirlos en los grupos funcionales deseados. El experto en la técnica conoce estrategias de síntesis, grupos protectores y grupos precursores adecuados.
- 35 Si se desea, se pueden purificar los compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos de purificación habituales, por ejemplo, mediante recristalización o cromatografía. Los materiales de partida para la preparación de los compuestos de fórmula (I) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con o de forma análoga a los procedimientos de la literatura.
- Pueden servir como base para la preparación de los demás compuestos de acuerdo con la invención mediante varios procedimientos bien conocidos por el experto en la técnica.
- 40 La invención también se refiere a un compuesto de la invención para su uso como un medicamento. Los compuestos son como se define anteriormente, además con respecto al medicamento las realizaciones descritas a continuación con respecto al uso de la invención, p. ej., formulación, aplicación y combinación, también se aplican a este aspecto de la invención.
- En particular los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.
- 45 A continuación se divulgan detalles relacionados con dicho uso.
- Los compuestos se pueden usar para la modulación de la actividad γ -secretasa.
- 50 Como se usa en el presente documento, el término “modulación de la actividad γ -secretasa” se refiere a un efecto sobre el procesamiento de la APP por el complejo γ -secretasa. Preferentemente se refiere a un efecto en el que la velocidad global de procesamiento de la APP permanece esencialmente como sin la aplicación de dichos compuestos, pero en el que cambian las cantidades relativas de los productos procesados, más preferentemente de una forma tal que disminuye la cantidad del péptido A β 42 producido. Por ejemplo, se puede producir una especie diferente de Abeta (p. ej., Abeta-38 u otra especie de péptido Abeta de secuencia de aminoácidos más corta en lugar de Abeta-42) o las cantidades relativas de los productos son diferentes (p. ej., cambia la proporción de Abeta-40 y Abeta-42, preferentemente aumenta).

- La actividad gamma secretasa se puede medir, p. ej., determinando el procesamiento de la APP, p. ej., determinando los niveles de especie de péptido Abeta producido, lo más importante, los niveles de. Se ha mostrado anteriormente que el complejo γ -secretasa también está implicado en el procesamiento de la proteína Notch. Notch es una proteína de señalización que desempeña un papel crucial en los procesos de desarrollo (p. ej., revisados en Schweisguth F (2004) *Curr. Biol.* 14, R129). Con respecto al uso de dichos compuestos para la modulación de la actividad γ -secretasa en tratamientos, parece particularmente ventajoso no interferir con la actividad de procesamiento de Notch de la actividad γ -secretasa con el fin de evitar supuestos efectos secundarios no deseados.
- 5 Por tanto, se prefieren compuestos que no muestren un efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch del complejo γ -secretasa.
- 10 Dentro del significado de la invención, "efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch" incluye tanto una inhibición como una activación de la actividad por un factor determinado.
- Se define un compuesto como que no tiene un efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch, si dicho factor es menor de 20, preferentemente menor de 10, más preferentemente menor de 5, lo más preferentemente menor de 2 en el ensayo correspondiente como se describe en Shimizu *et al.* (2002) *Mol. Cell. Biol.* 20: 6913 a una
- 15 concentración de 30 μ M.
- Se puede llevar a cabo esta modulación de γ -secretasa, p. ej., en animales tales como mamíferos. Son mamíferos ejemplares ratones, ratas, cobayas, monos, perros y gatos. También se puede llevar a cabo la modulación en seres humanos. En una realización en particular de la invención, dicha modulación se realiza *in vitro* o en cultivo celular. Como sabe el experto en la técnica, están disponibles varios ensayos *in vitro* y de cultivo celular.
- 20 Los ensayos ejemplares útiles para medir la producción de fragmentos C-terminales de APP en líneas celulares o animales transgénicos mediante análisis de bandas Western incluyen, pero sin limitación, los descritos en Yan *et al.*, 1999, *Nature* 402, 533- 537.
- En el documento WO-03/08635 se describe un ejemplo de un ensayo de γ -secretasa *in vitro*. En este ensayo se pone en contacto un sustrato peptídico adecuado con una preparación de γ -secretasa y se mide la capacidad para
- 25 escindir el sustrato.
- Se pueden determinar las concentraciones de los diversos productos de escisión de la γ -secretasa (los péptidos A β) mediante diversos procedimientos conocidos por un experto en la técnica. Los ejemplos de procedimientos de este tipo incluyen la determinación de los péptidos mediante espectrometría de masas o la detección mediante anticuerpos.
- 30 Los ensayos ejemplares útiles para la caracterización del perfil de péptidos Abeta solubles en medios de células cultivadas y fluidos biológicos incluyen, pero sin limitación, aquellos descritos por Wang *et al.*, 1996 *J. Biol. Chem.* 271, 31894-31902. En este ensayo se usa una combinación de inmunoprecipitación de péptidos Abeta con anticuerpos específicos y detección y cuantificación de las especies peptídicas con espectrometría de masas de desorción/ionización láser asistida por matriz de tiempo de vuelo.
- 35 Los ensayos ejemplares útiles para medir la producción de péptidos Abeta-40 y Abeta-42 mediante ELISA incluyen, pero sin limitación, los descritos en Vassar *et al.*, 1999, *Science* 286, 735-741. Se divulga información adicional, por ejemplo, en N. Ida *et al.* (1996) *J. Biol. Chem.* 271, 22908, y M. Jensen *et al.* (2000) *Mol. Med.* 6, 291. Están disponibles anticuerpos adecuados, por ejemplo, de The Genetics Company, Inc., Suiza. También están disponibles kits a base de anticuerpos de Innogenetics, Bélgica.
- 40 Las células que se pueden emplear en ensayos de este tipo incluyen células que expresan de forma endógena el complejo γ -secretasa y células transfectadas que expresan temporalmente o de forma estable alguno o todos los elementos de interacción con el complejo γ -secretasa. El experto en la técnica conoce numerosas líneas celulares disponibles adecuadas para estos ensayos. Las células y líneas celulares de origen neuronal o glial son particularmente adecuadas. Además, se pueden usar células y tejidos del cerebro así como homogeneizados y
- 45 preparaciones de membrana de los mismos (Xia *et al.*, 1998, *Biochemistry* 37, 16465-16471).
- Estos ensayos se podrían llevar a cabo, por ejemplo, para estudiar el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención en diferentes condiciones y configuraciones experimentales.
- Además, estos ensayos se podrían llevar a cabo como parte de estudios funcionales sobre el complejo γ -secretasa.
- Por ejemplo, se podrían expresar uno o más elementos de interacción (bien en su forma natural o bien portando determinadas mutaciones y/o modificaciones) del complejo γ -secretasa de un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente seres humanos, en determinadas líneas celulares y se podría estudiar el efecto de los
- 50 compuestos de acuerdo con la invención.
- Las formas mutadas del/de los elemento(s) de interacción usadas pueden ser formas mutadas que se han descrito en determinados animales, preferentemente mamíferos, más preferentemente seres humanos, o formas mutadas

que no se han descrito anteriormente en dichos animales.

Las modificaciones de los elementos de interacción del complejo γ -secretasa incluyen tanto cualquier modificación fisiológica de dichos elementos de interacción como otras modificaciones que se han descrito como modificaciones de proteínas en un sistema biológico.

- 5 Los ejemplos de estas modificaciones incluyen, pero sin limitación, glucosilación, fosforilación, prenilación, miristoilación y farnesilación.

Además, se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la modulación de la actividad γ -secretasa.

- 10 La actividad de la γ -secretasa se puede modular de diferentes formas, es decir, dando lugar a diferentes perfiles de los diversos péptidos-A β .

Se prefieren los usos de un compuesto para la modulación de la actividad γ -secretasa que dan lugar a una disminución de la cantidad relativa de péptidos-A β 2 producidos.

A continuación se divulgan más detalladamente dosificaciones, vías de administración, formulaciones etc. correspondientes.

- 15 La invención se refiere además al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de una enfermedad asociada con un nivel elevado de producción de A β 42. Típicamente, la enfermedad con niveles elevados de producción y depósito de péptido Abeta en el cerebro es enfermedad de Alzheimer (EA), angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, demencia pugilística o síndrome de Down, preferentemente EA.

- 20 Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "tratamiento" se refiera a todos los procedimientos en los que pueda existir una ralentización, interrupción, detención o cese de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

- 25 Como se usa en el presente documento, el término "nivel elevado de producción de A β 42" se refiere a una afección en la que la velocidad de producción de péptido A β 42 está aumentada debido a un aumento global en el procesamiento de la APP o, preferentemente, se refiere a una afección en la que la producción de péptido A β 42 está aumentada debido a una modificación del perfil de procesamiento de la APP en comparación con la APP natural y una situación no patológica.

Como se explica anteriormente, este nivel elevado de A β 42 es un señal distintiva de pacientes que desarrollan o padecen la enfermedad de Alzheimer.

- 30 Una ventaja de los compuestos o de una parte de los compuestos de la presente invención puede encontrarse en su penetración potenciada en el SNC.

Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención en una mezcla con un vehículo inerte.

- 35 En una realización preferida, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención en una mezcla con un vehículo inerte, donde dicho vehículo inerte es un vehículo farmacéutico.

El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante o excipiente con el que se administra el compuesto. Estos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluidos los derivados del petróleo o de origen animal, vegetal o sintético, incluidos, pero sin limitación, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral o aceite de sésamo.

- 40 El agua es un vehículo preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía oral. La solución salina y la dextrosa acuosa son vehículos preferidos cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Para soluciones inyectables se emplean preferentemente soluciones salinas y soluciones de dextrosa acuosa y glicerol como vehículos líquidos. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua o etanol. Si se desea, la composición puede contener también cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH. Estas composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, pastillas, cápsulas, polvos o formulaciones de liberación sostenida. Se puede formular la composición en forma de supositorio, con aglutinantes y vehículos tradicionales tales como triglicéridos. La formulación oral puede incluir vehículos convencionales tales como calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa o carbonato de magnesio. En "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E. W. Martin se describen ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados. Las composiciones de este tipo contendrán una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, preferentemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo con el fin de proporcionar la forma para la administración apropiada al paciente. La formulación debería ser

adecuada para el modo de administración.

Además, la invención se refiere a procedimientos para la preparación de un compuesto de acuerdo con la invención.

En una realización para la preparación de un compuesto de acuerdo con la presente invención, se puede tratar un dibromofluorobenceno con un alcohol bencílico en presencia de un hidruro de metal alcalino, típicamente hidruro de sodio, en un disolvente aprótico adecuado tal como tetrahidrofurano. El producto se puede tratar con un derivado de ácido malónico adecuado, tal como éster etílico del éster terc-butílico del ácido malónico, en presencia de un hidruro de metal alcalino, típicamente hidruro de sodio y un haluro de metal, típicamente haluro de cobre, preferentemente bromuro de cobre. El tratamiento adicional en un disolvente ácido tal como ácido acético a temperatura elevada proporciona un éster del ácido benciloxi-bromofenilacético. Éste se puede acoplar a un ácido borónico en la variedad de condiciones conocidas por los expertos en la técnica para este acoplamiento de Suzuki, usando típicamente disolventes tales como 1,2-dimetoxietano y agua, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio, y un compuesto de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0).

Si es necesario, se puede alquilar el compuesto mediante tratamiento en un disolvente aprótico adecuado tal como tetrahidrofurano con una base adecuada tal como una dialquilamida de metal, típicamente LDA, y el haluro apropiado a una temperatura adecuada, típicamente -78 °C.

La retirada del grupo protector de bencilo se puede llevar a cabo en la variedad de condiciones conocidas por los expertos en la técnica para estas desprotecciones, típicamente usando un catalizador de paladio tal como paladio sobre carbón activo al 10 % en un disolvente adecuado, tal como etanol, y en una atmósfera de hidrógeno.

El fenol se puede convertir en un éter bifenílico mediante una variedad de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, p. ej., DA Evans *et al.* Tetrahedron Lett. (1998), 39, 2937, Hosseinzadeh R *et al.* Synlett (2005), 7, 1101. Típicamente, el fenol se trata con una amina terciaria, tal como trietilamina, un acetato de metal, tal como acetato de cobre, un ácido arilborónico y un disolvente adecuado tal como diclorometano en presencia de un agente tal como tamices moleculares de 4 Å.

La conversión del éster en el ácido se puede realizar usando una base tal como un hidróxido de metal alcalino, típicamente hidróxido de potasio, en presencia de agua y otros disolventes adecuados tales como metanol.

En otra realización, se pueden preparar compuestos donde A es S mediante el tratamiento de un dibromofluorobenceno con un ariltio en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, en un disolvente aprótico adecuado tal como N,N-dimetilformamida. El producto se puede tratar con un derivado de ácido malónico adecuado, tal como éster etílico del éster terc-butílico del ácido malónico, en presencia de un hidruro de metal alcalino, típicamente hidruro de sodio y un haluro de metal, típicamente haluro de cobre, preferentemente bromuro de cobre. El tratamiento adicional en un disolvente ácido tal como ácido acético a temperatura elevada proporciona un éster del ácido ariltio-bromofenilacético. Éste se puede acoplar a un ácido borónico en la variedad de condiciones conocidas por los expertos en la técnica para este acoplamiento de Suzuki, usando típicamente disolventes tales como 1,2-dimetoxietano y agua, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio, y un compuesto de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0).

Si es necesario, se puede alquilar el compuesto mediante tratamiento en un disolvente aprótico adecuado tal como tetrahidrofurano con una base adecuada tal como una dialquilamida de metal, típicamente LDA, y el haluro apropiado a una temperatura adecuada, típicamente -78 °C.

La conversión del éster en el ácido se puede realizar usando una base tal como un hidróxido de metal alcalino, típicamente hidróxido de potasio, en presencia de agua y otros disolventes adecuados tales como metanol.

En otra realización para la preparación de un compuesto de acuerdo con la presente invención donde A es NH, se puede tratar un dibromofluorobenceno con un alcohol bencílico en presencia de un hidruro de metal alcalino, típicamente hidruro de sodio, en un disolvente aprótico adecuado tal como tetrahidrofurano. El producto se puede tratar con un derivado de ácido malónico adecuado, tal como éster etílico del éster terc-butílico del ácido malónico, en presencia de un hidruro de metal alcalino, típicamente hidruro de sodio y un haluro de metal, típicamente haluro de cobre, preferentemente bromuro de cobre. El tratamiento adicional en un disolvente ácido tal como ácido acético a temperatura elevada proporciona un éster del ácido benciloxi-bromofenilacético. Éste se puede acoplar a una anilina en la variedad de condiciones conocidas por los expertos en la técnica para este acoplamiento de Hartwig-Buchwald, típicamente tal como se describe por Hartwig JF en Modern Arene Chemistry, (2002) pág. 107-168.

La retirada del grupo protector de éter bencílico se puede llevar a cabo en la variedad de condiciones conocidas por los expertos en la técnica para estas desprotecciones, típicamente usando un catalizador de paladio tal como paladio sobre carbón activo al 10 % en un disolvente adecuado, tal como etanol, y en una atmósfera de hidrógeno.

El compuesto hidroxilado resultante se puede convertir en un triflato usando, p. ej., anhídrido trifluorometanosulfónico, una base orgánica tal como piridina y en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Este triflato se puede acoplar después a un ácido borónico en la variedad de condiciones conocidas por los expertos en la técnica para este acoplamiento de Suzuki, usando típicamente disolventes tales como 1,2-dimetoxietano y agua, un carbonato de

metal alcalino tal como carbonato de potasio, y un compuesto de paladio tal como bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0).

Si es necesario, se puede alquilar el producto mediante tratamiento en un disolvente aprótico adecuado tal como tetrahidrofurano con una base adecuada tal como una alquilamida de metal, típicamente LDA, y el haluro apropiado a una temperatura adecuada, típicamente -78 °C.

- 5 La conversión del éster en el ácido se puede realizar usando una base tal como un hidróxido de metal alcalino, típicamente hidróxido de sodio, en presencia de agua y otros disolventes adecuados tales como etanol.

Cuando se producen los compuestos de la invención en forma de racematos, éstos se pueden separar en sus enantiómeros mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, típicamente usando una columna de HPLC quirál.

- 10 Además, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un medicamento que comprende las etapas de:

- a) preparar un compuesto de acuerdo con la invención
- b) formulación de un medicamento que contiene dicho compuesto.

- 15 Los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, son adecuados para tratar o evitar la enfermedad de Alzheimer o los síntomas de la misma. Estos compuestos adicionales incluyen fármacos que potencian la cognición tales como inhibidores de la acetilcolinesterasa (p. ej., donepecilo, tacrina, galantamina, rivastigmina), antagonistas del NMDA (por ejemplo, memantina), inhibidores de la PDE4 (por ejemplo, Ariflo) o cualquier otro fármaco conocido por un experto en la técnica adecuado para tratar o evitar la enfermedad de Alzheimer. Estos compuestos también incluyen fármacos que reducen el colesterol tales como estatinas (p. ej., simvastatina). Estos compuestos se pueden administrar a animales, preferentemente a mamíferos, y en particular a seres humanos, como fármacos por sí mismos, en mezclas entre sí o en forma de preparaciones farmacéuticas.
- 20

- 25 Se conocen diversos sistemas de administración y se pueden usar para administrar un compuesto de la invención para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o para la modulación de la actividad γ -secretasa, p. ej., encapsulación en liposomas, micropartículas y microcápsulas.

Si no se administra directamente al sistema nervioso central, preferentemente al cerebro, es ventajoso seleccionar y/o modificar procedimientos de administración de tal forma que permitan al compuesto farmacéutico atravesar la barrera hematoencefálica.

- 30 Los procedimientos de introducción incluyen, pero sin limitación, las vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral.

Los compuestos se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo mediante infusión, mediante inyección intravenosa rápida, mediante absorción a través de los revestimientos epitelial o mucocutáneo y se puede administrar junto con otros agentes biológicamente activos.

- 35 La administración puede ser sistémica o local. Además, puede ser deseable introducir las composiciones farmacéuticas de la invención en el sistema nervioso central mediante cualquier vía adecuada, incluidas la inyección intraventricular e intratecal; se puede facilitar la inyección intraventricular mediante un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un depósito, tal como un depósito de Ommaya. También se puede emplear la administración pulmonar, p. ej., mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente de aerosol.

- 40 En otra realización, se puede administrar el compuesto en una vesícula, en particular un liposoma (Langer (1990) Science, 249, 1527).

- 45 En otra realización más, se puede administrar el compuesto mediante un sistema de liberación controlada. En una realización se puede usar una bomba (Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14, 201; Buchwald *et al.*, (1980) Surgery 88, 507; Saudek *et al.*, (1989) N. Engl. J. Med 321, 574). En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos (Ranger y Peppas (1983) Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23, 61; Levy *et al.*, (1985) Science 228, 190; During *et al.*, (1989) Ann. Neurol. 25, 351, Howard *et al.*, (1989) J. Neurosurg. 71, 858). En otra realización más, se puede disponer un sistema de liberación controlada próximo al agente terapéutico, es decir, el cerebro, siendo necesaria de este modo únicamente una fracción de la dosis sistémica (p. ej., Goodson, 1984, en: Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, 115). En la revisión por Langer (1990, Science 249, 1527) se analizan otros sistemas de liberación controlada.

- 50 Con el fin de seleccionar una forma adecuada de administración, el experto en la técnica también considerará vías de administración que se han seleccionado para otros fármacos contra el Alzheimer conocidos.

Por ejemplo, aricept/donepecilo y Cognex/tacrina (todos inhibidores de la acetilcolinesterasa) se toman por vía oral, Axura/memantina (un antagonista del receptor de NMDA) se han lanzado tanto como comprimidos/líquido como en

forma de solución i.v.

Además, el experto en la técnica tendrá en cuenta los datos disponibles con respecto a las vías de administración de miembros de la familia de AINE en ensayos clínicos y otros estudios que investigan su efecto sobre la enfermedad de Alzheimer.

- 5 Con el fin de seleccionar la dosificación apropiada, el experto en la técnica elegirá una dosificación que se ha mostrado que no es tóxica en estudios preclínicos y/o clínicos y que puede estar de acuerdo con los valores dados de antemano, o que puede apartarse de éstos.

10 La dosis precisa que se debe emplear en la formulación también dependerá de la vía de administración y la gravedad de la enfermedad o trastorno, y se debería decidir de acuerdo con el criterio del facultativo y las circunstancias de cada paciente. No obstante, los intervalos de dosificación adecuados para administración intravenosa son, en general, de aproximadamente 20-500 microgramos de compuesto activo por kilogramo de peso corporal. Los intervalos de dosificación adecuados para administración intranasal son, en general, de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal. Se pueden extrapolar dosis eficaces a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelo animal.

15 Un modelo animal ejemplar es la cepa transgénica de ratón "Tg2576" que contiene una forma APP695 con la doble mutación KM670/671NL. Para referencia véanse, p. ej., la patente de Estados Unidos US5877399 y Hsiao *et al.*, (1996) *Science* 274, 99 y también Kawarabayashi T (2001) *J. Neurosci.* 21, 372; Frautschy *et al.*, (1998) *Am. J. Pathol.* 152, 307 Irizarry *et al.*, (1997) *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 56, 965; Lehman *et al.*, (2003) *Neurobiol. Aging* 24, 645. El experto en la técnica dispone de datos sustanciales de varios estudios que son instructivos para que el
20 experto en la técnica seleccione la dosificación apropiada para el tratamiento elegido.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano, que busca un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

25 Cuando la presente invención se refiere a un cotratamiento o tratamiento combinado, que comprende la administración de uno o más compuestos, "cantidad terapéuticamente eficaz" significará la cantidad de los agentes combinados tomados conjuntamente para que el efecto combinado provoque la respuesta biológica o médica deseada. Además, un experto en la técnica reconocerá que, en el caso de cotratamiento, la cantidad de cada componente de la combinación, si se usa solo, puede ser o no ser una cantidad terapéuticamente eficaz.

30 Se han publicado numerosos estudios en los que se describen los efectos de moléculas sobre la actividad γ -secretasa. Son estudios ejemplares Lim *et al.*, (2001) *Neurobiol. Aging* 22, 983; Lim *et al.*, (2000) *J Neurosci* 20, 5709; Weggen *et al.*, (2001) *Nature* 414, 212; Eriksen *et al.*, (2003) *J Clin Invest.* 112, 440; Yan *et al.* (2003), *J Neurosci* 23, 7504.

35 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "forma aislada" significará que el compuesto está presente en una forma que está separada de cualquier mezcla sólida con otro(s) compuesto(s), sistema de disolventes o entorno biológico.

40 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "base sustancialmente pura" significará que el porcentaje molar de impurezas en la base aislada es de menos de aproximadamente el 5 por ciento molar, preferentemente de menos de aproximadamente el 2 por ciento molar, más preferentemente, de menos de aproximadamente el 0,5 por ciento molar, lo más preferentemente, de menos de aproximadamente el 0,1 por ciento molar.

45 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "sustancialmente sin una(s) forma(s) de correspondiente(s)" cuando se usa para describir el compuesto de fórmula (I), significará que el porcentaje molar de forma(s) de sal en la base aislada de fórmula (I) es de menos de aproximadamente el 5 por ciento molar, preferentemente de menos de aproximadamente el 2 por ciento molar, más preferentemente, de menos de aproximadamente el 0,5 por ciento molar, lo más preferentemente, de menos de aproximadamente el 0,1 por ciento molar.

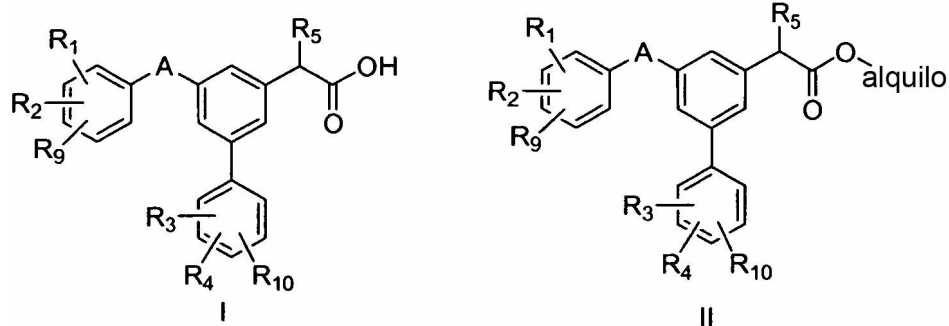
50 El término "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica de los principios activos. Estas preparaciones pueden contener de forma rutinaria concentraciones farmacéuticamente aceptables de sales, agentes tamponadores, conservantes, vehículos compatibles y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos.

Descripción general de la síntesis

La siguiente descripción general tiene fines meramente ilustrativos.

Se puede obtener el compuesto de fórmula I en la que A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁹ y R¹⁰ se definen como en la fórmula I

e Y es CO₂H, por hidrólisis del éster II en condiciones estándar de hidrólisis ácida o básica, incluida la reacción con NaOH, a temperatura ambiente, durante varias horas, en una mezcla de disolventes apropiada, tal como agua, tetrahidrofurano (THF) y metanol. Con fines ilustrativos, se muestra el éster II con X como CHR⁵, pero los expertos en la técnica reconocerán que la hidrólisis del éster funcionará para todas las X definidas en la fórmula I.



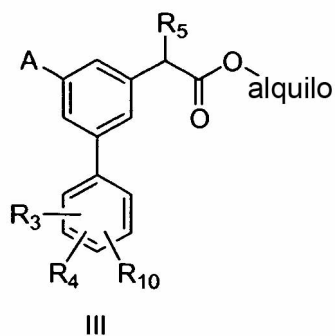
en las que:
para Ia y II, A es NH;
para Ib y II, A es O;
para Ic y IIc, A es S.

5

Se pueden obtener el compuesto IIa, donde A es NH, acoplado el compuesto IIIa o IIIb con una amina de arilo en condiciones típicas de Buckwald o Hartwig, p. ej., en tolueno, dioxano o THF en presencia de t-butoxido de potasio y un catalizador, p. ej., acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂) o paladio (0) trans, trans-dibencilidenacetona a temperatura elevada (intervalo de 80-180 grados C) o se puede realizar la reacción con un reactor de microondas. Se puede obtener el compuesto IIb, donde A es O, a partir del acoplamiento de fenol IIIc con un ácido arilborónico en diclorometano (DCM) en presencia de una base (tal como dimetilaminopiridina (DMAP) o trietilamina), tamices moleculares y Cu(OAc)₂ a temperatura ambiente en condiciones similares a las descritas en D. Evans, et al. *Tetrahedron Letters* (1980, 39(19), 2937-2940. De forma alternativa, se pueden preparar los compuestos IIb y IIc, donde A es O y S respectivamente, a partir de la reacción de acoplamiento de IIIa o IIIb con arilfenoles o tiofenoles. También se puede preparar el compuesto IIb a partir de IIIc haciéndolo reaccionar con anhídrido de metanosulfonilo en DCM en presencia de trietilamina y después se pueden condensar los metanosulfonatos resultantes con fenoles o tiofenoles en el disolvente aprótico en presencia de bases, p. ej., diisopropiletilamina. **Para diversas condiciones de reacción para síntesis de éteres diarílicos véase el artículo de revisión por Rok Frlan y Danijel Kikkelj** (*Synthesis* 2006, N.º 14, pág. 2271-2285). También se puede preparar el compuesto IIb a partir de IIIc haciéndolo reaccionar con anhídrido de metanosulfonilo en DCM en presencia de trietilamina y después se pueden condensar los metanosulfonatos resultantes con fenoles o tiofenoles en el disolvente aprótico en presencia de bases, p. ej., diisopropiletilamina.

Se puede obtener el compuesto IIIa a partir de la reacción de fenol IIIc con anhídrido trifluorometanosulfónico en DCM en presencia de una amina tal como piridina o trietilamina a 0 °C. Se puede obtener el intermedio IIIb a partir de reacciones de fenol IIIc con HCl concentrado, o HBr, o HI a temperatura elevada (intervalos de 25 a 120 °C). De forma alternativa, se puede obtener el compuesto IIIb en condiciones suaves por tratamiento del triflato IIIc correspondiente con pinacolborano en dioxano en presencia de trietilamina catalizada con PdCl₂ para dar un éster arílico de pinacol boronato que después se trata con haluro de cobre (II) en metanol-agua, procedimiento descrito por Nesmejanow *et al.* (*Chem Ber.* 1960, 2729). El éster de pinacolboronato mencionado anteriormente también se podría hacer reaccionar con NaI en THF acuoso en presencia de cloraminas-T para dar yoduro de arilo descrito por J. W. Huffman *et al.* (*Synthesis*, 2005, 547).

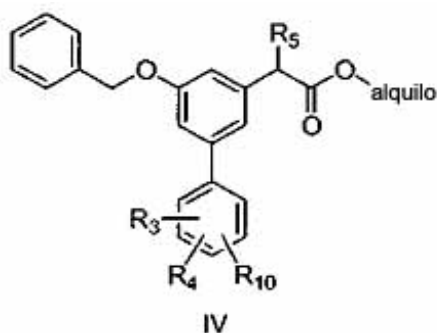
30



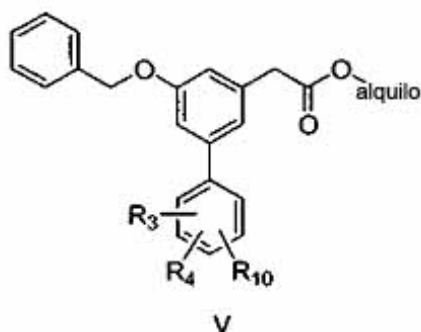
en la que:
para IIIa, A es OTf;
para IIIb, A es Cl, Br o I;
para IIIc, A es OH.

Se puede preparar el compuesto IIIc por desbencilación del compuesto IV por hidrogenación en alcohol, p. ej., MeOH o EtOH en presencia de Pd-C. También se puede llevar a cabo la desbencilación con otros procedimientos, tales como BBr₃ en DCM, NaCN en DMSO/120-200 °C o LiCN en DMF/120-200 °C.

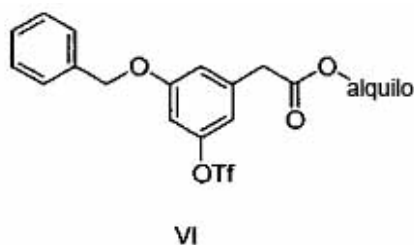
35



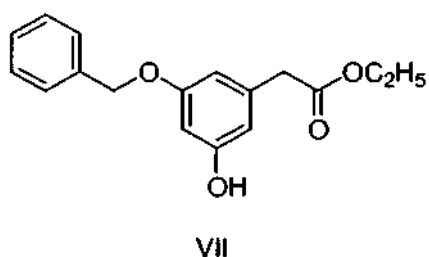
- 5 Se puede preparar el compuesto IV a partir de la alquilación del compuesto V con un haluro bien de alquilo o de alquenilo. El tratamiento del compuesto V en THF u otro disolvente aprótico con una base, p. ej., bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio o diisopropilamida de litio a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de la adición de un electrófilo, p. ej., un haluro de alquilo o de alquenilo, proporciona el compuesto IV.



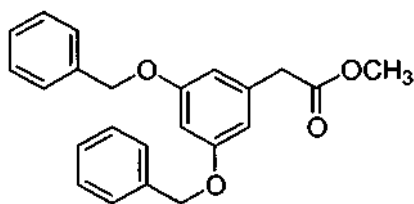
- 10 Se puede prepara el compuesto V a partir del compuesto VI por medio de una reacción de acoplamiento con un ácido arilborónico en condiciones de Suzuki de carbonato sódico acuoso en DME en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. De forma similar, se pueden convertir los triflatos en ésteres de boronato en las condiciones descritas anteriormente y después se pueden acoplar con bromuros de arilo o cloruros de arilo para dar el compuesto V.



Se puede preparar el compuesto intermedio VI a partir del compuesto VII con anhídrido trifluorometanosulfónico en DCM en presencia de un equivalente de piridina a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.



- 15 Se puede preparar el compuesto intermedio VII a partir de la monodesbencilación del compuesto VIII. Se puede llevar a cabo la monodesbencilación selectiva de compuesto VIII mediante tratamiento con 1,1 equivalentes de base, p. ej. hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en solución de etanol o metanol en presencia de catalizador de Pd-C en atmósfera de hidrógeno en un agitador de Parr.

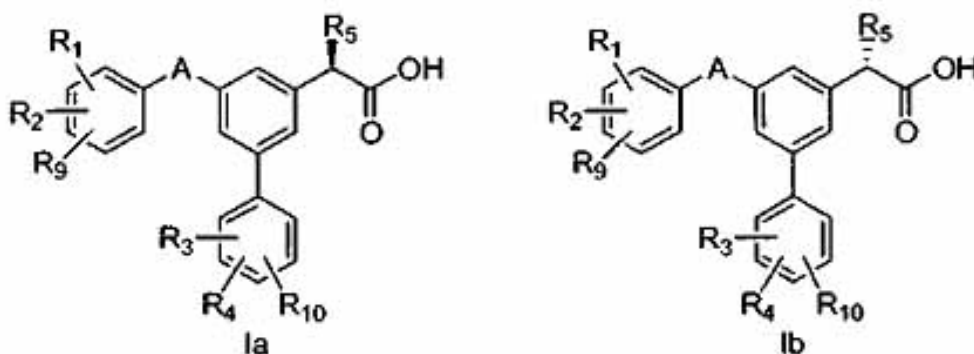


VIII

Se puede preparar fácilmente el intermedio VIII a partir de la reacción de éster metílico de ácido 3,5-dihidroxifenilacético (disponible comercialmente) con bromuro de bencilo y carbonato de potasio en DMF a temperatura ambiente.

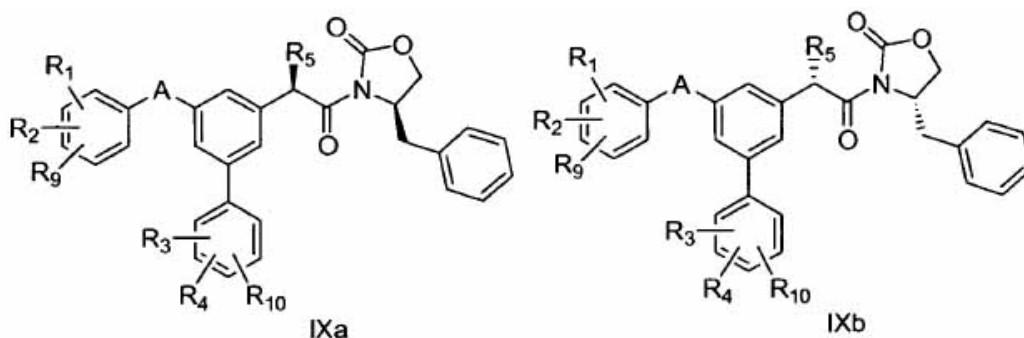
- 5 El compuesto I tiene un centro quiral α en el grupo carboxílico, y puede existir como uno o dos enantiómeros (o una mezcla de los mismos, en la que puede estar presente o no un exceso enantiomérico). Se muestran los enantiómeros Ia (enantiómero R) y Ib (enantiómero S). Se pueden obtener los enantiómeros Ia y Ib puros mediante separación quiral usando una columna quiral. También se pueden separar los enantiómeros Ia y Ib por resoluciones por medio de formación de sales de amina quirales por recristalizaciones fraccionadas. También se pueden obtener los enantiómeros Ia y Ib a partir de la resolución cinética del racemato de los ésteres correspondientes usando enzimas lipasas, p. ej., AmanoAk, lipasa Amano PS, lipasa Amano A, lipasa Amano M, lipasa Amano F-15, lipasa Amano G (de Biocatalytics Inc) en disolventes orgánicos acuosos, p. ej., soluciones acuosas de DMF acuosa, DMSO, éter t-butílicolico o triton X-100.

- 15 Se pueden preparar ambos enantiómeros del compuesto I a partir de síntesis quirales. Se pueden obtener los compuestos Ia y Ib a partir de la retirada de los grupos auxiliares quirales de los compuestos IXa y IXb, respectivamente, con hidróxido de litio en THF acuoso en presencia de peróxido de hidrógeno.

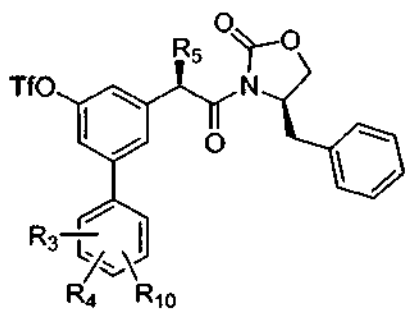


donde
A es NH, O o S

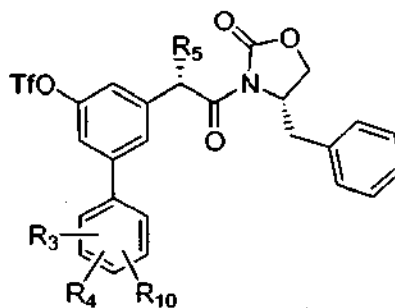
- 20 Se pueden obtener los compuestos IXa y IXb, donde A es NH, acoplado los compuestos Xa y Xb respectivamente con arilaminas en condiciones típicas de Buckwald o Hartwig, p. ej., en tolueno, dioxano o THF en presencia de t-butoxido de potasio y Pd(OAc)₂ o Pd(dba)₂ catalíticos. Se pueden obtener los compuestos IXa y IXb, donde A es O, a partir de la reacción de los compuestos XIa y XIb respectivamente con ácidos arilborónicos en DCM y DMAP en presencia de Pd(OAc)₂ y tamices moleculares. También se pueden obtener los compuestos IXa y IXb, donde A es O o S, a partir de Xa y Xb respectivamente con fenoles o tiofenoles en DCM y DMAP en presencia de Pd(OAc)₂ y tamices moleculares. Se pueden obtener los compuestos Xa y Xb a partir de la reacción de los fenoles XIa y XIb con anhídrido trifluorometanosulfónico en DCM en presencia de aminas tales como piridina o trietilamina a 0 °C.



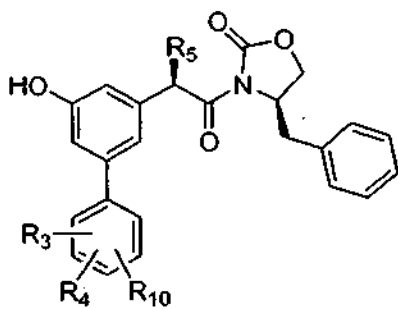
en las que
A es NH, O o S



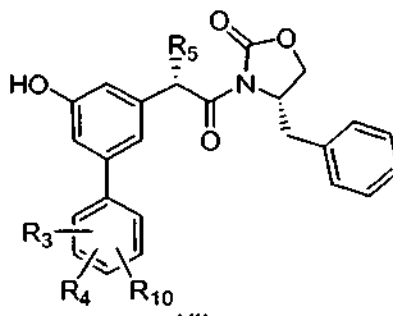
Xa



Xb

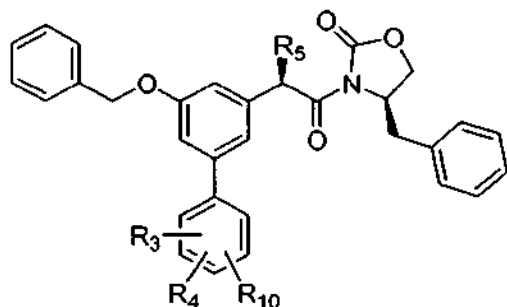


XIa

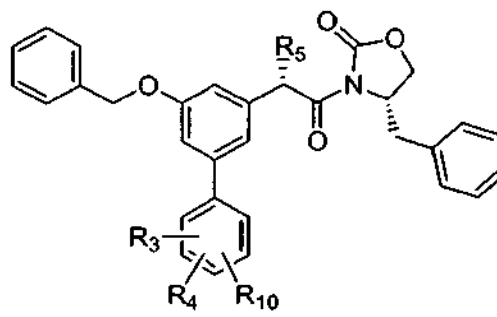


XIb

Se pueden preparar los compuestos XIa y XIb a partir de la desbencilación de los compuestos XIIa y XIIb respectivamente por hidrogenación en un disolvente alcohólico, p. ej., MeOH o EtOH, en presencia de Pd-C.

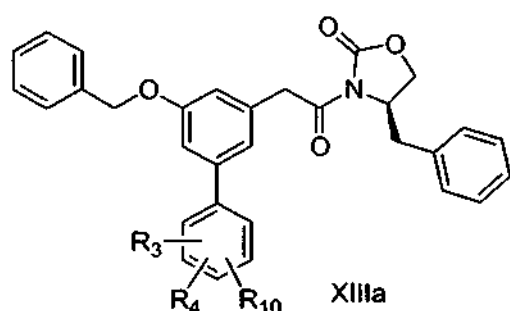


XIIa

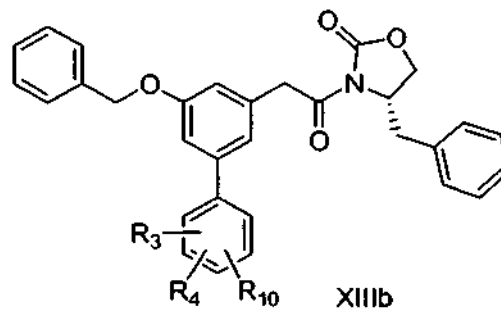


XIIb

- 5 Se pueden preparar los compuestos XIIa y XIIb a partir de la alquilación de los compuestos XIIIa y XIIIb respectivamente con un haluro de alquilo o haluro de alqueniilo. El tratamiento de los compuestos XIIIa y XIIIb en THF u otros disolventes apróticos con bases, p. ej., bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio o diisopropilamida de litio, a -78°C , seguido de la adición de electrófilos, p. ej., haluros de alquilo o haluros de alqueniilo, da los compuestos alquilados XIIa y XIIb respectivamente.



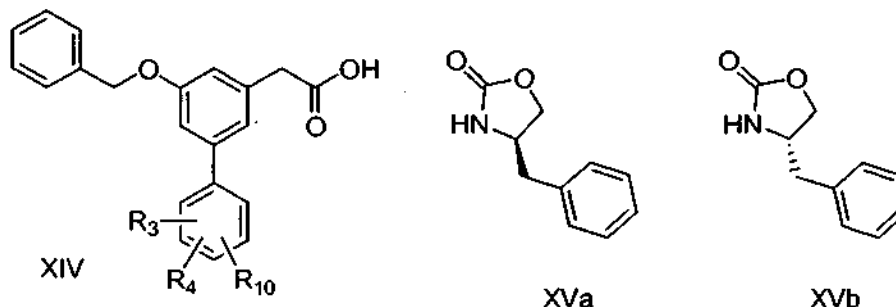
XIIIa



XIIIb

- 10 Se pueden preparar los compuestos XIIIa y XIIIb a partir del intermedio común XIV acoplándolos con el R-isómero de 4-bencil-oxazolidinona XVa o el S-isómero de 4-bencil-oxazolidinona XVb mediante procedimientos de Evans. Se

puede hacer reaccionar el intermedio XIV con cloruro de pivaloilo, cloruro de oxalilo o cloroformiato de isopropilo en THF en presencia de una base, p. ej., trietilamina o N-metilmorfolina, para dar anhídridos o cloruros de ácido mezclados que después se hacen reaccionar con la sal de litio de XVa o XVb en THF.



- 5 Se puede obtener el compuesto intermedio XIV a partir de la hidrólisis de éster del compuesto V con bases en solución alcohólica acuosa, p. ej., LiOH o NaOH en solución acuosa de metanol.

Procedimientos sintéticos

- 10 Todas las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera inerte a menos que se indique lo contrario. Se obtuvieron espectros de RMN en un dpx400 de Bruker. La CLEM se llevó a cabo en un Agilent 1100 usando una columna ZORBAX® SB-C18, 4,6 x 75 mm, 3,5 micrómetros para el procedimiento A. El caudal de la columna fue de 1 ml/min y los disolventes usados fueron agua y acetonitrilo (TFA al 0,1 %) con un volumen de inyección de 10 ul. Las longitudes de onda fueron de 254 y 210 nm. A continuación se describen los procedimientos:

Procedimiento	Caudal	Disolvente
A	1 ml/min	MeCN 0-1,5-95 % 1,5-6 min al 95 % 4,5-5 min MeCN 95 %-5 %

Abreviaturas:

Ac	Acetilo
d	Duplete
DCM	Diclorometano
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
e.e.	exceso enantiomérico
Eq	Equivalentes
Et	Etilo
EtOAc	acetato de etilo
g	Gramo
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
K ₂ CO ₃	Carbonato potásico
l	Litro
CLEM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LDA	diisopropilamida de litio

(continuación)

M	Molar
m	Multiplete
Me	Metilo
min	Minuto
mol	Mol
RMN	resonancia magnética nuclear
c	Cuartete
TR	Tiempo de retención
s	Singlete
sat	Saturado/a
t	Triplete
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Ejemplos:**Ejemplo (i): Preparación de ácido 2-(5-(4-fluorofenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico**

Preparación de 1-benciloxi-3,5-dibromobenceno

- 5 Se añadió gota a gota alcohol bencilico (9,7 ml, 94 mmol) a una suspensión de NaH (4,0 g de una suspensión al 60% en aceite mineral, 100 mmol) en THF (150 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir 1,3-dibromo-5-fluorobenceno (15,9 g, 62,5 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió cuidadosamente agua y se evaporó el THF a presión reducida. Se extrajo el residuo con isohexano (x3) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con solución de NaOH (1 M ac.), agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:éter de petróleo) para dar 1-benciloxi-3,5-dibromobenceno (14,7 g, 85 mmol) como un líquido incoloro con un rendimiento del 69 %. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,45-7,33 (m, 5H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 5,02 (s, 2H).

Preparación de éster etílico de ácido (3-benciloxi-5-bromo-fenil)-acético

- 15 Se añadió gota a gota éster etílico de éster terc-butílico de ácido malónico (10,2 ml, 53,8 mmol) a una suspensión de NaH (2,2 g de una suspensión al 60 % en aceite mineral, 53,8 mmol) en dioxano (200 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a esta temperatura durante 1 hora antes de añadir CuBr (7,7 g, 53,8 mmol) y 1-benciloxi-3,5-dibromobenceno (9,2 g, 26,9 mmol). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 5 horas. Se añadió cuidadosamente solución de HCl (1 M ac., 100 ml) y se extrajo la mezcla cuidadosamente con isohexano (x3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con solución de HCl (1 M ac.), agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:éter de petróleo) para dar, en orden de elución, 1-benciloxi-3,5-dibromobenceno recuperado (3,2 g, 9,4 mmol) con un rendimiento del 35 % y éster éster etílico de éster terc-butílico de ácido 2-(3-benciloxi-5-bromo-fenil)malónico (7,2 g, contiene 1,4 equivalentes de éster etílico de éster terc-butílico de ácido malónico, 10 mmol) como un líquido incoloro con un rendimiento del 37 %. Se disolvió éster etílico de éster terc-butílico de ácido 2-(3-benciloxi-5-bromo-fenil)malónico (7,2 g, contiene 1,4 equivalentes de éster etílico de éster terc-butílico de ácido malónico, 10 mmol) en AcOH glacial (50 ml) y se calentó a reflujo durante 12 horas. Se eliminó el AcOH a presión reducida. Se vertió el residuo en solución de Na₂CO₃ (sat. ac.) y se extrajo la mezcla con EtOAc (x3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar éster etílico de ácido (3-benciloxi-5-bromo-fenil)acético (6,8 g, 9,7 mmol) como un líquido amarillo con un rendimiento del 97 %. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,44-7,30 (m, 5H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,87-6,84 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,15 (c, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,26 (t, 3H).

Preparación de éster etílico de ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

- 35 Se añadió éster etílico de ácido (3-benciloxi-5-bromo-fenil)-acético (2,50 g, 7,2 mmol) a una solución de ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (1,5 g, 8,0 mmol) y K₂CO₃ (14,4 mmol, 2 M ac.) en DME (25 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos antes de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (al 10 % en peso) y se calentó la mezcla resultante hasta 80 °C durante 4 horas en atmósfera inerte. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con Na₂CO₃ sat.,

salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:éter de petróleo) para dar éster etílico de ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (2,2 g) como una goma incolora con un rendimiento del 74 %. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,59-7,54 (m, 2H), 7,48-7,30 (m, 8H), 7,13-7,11 (m, 2H), 6,94-6,91 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,16 (c, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,27 (t, 3H).

Preparación de éster etílico de ácido 2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico

Se añadió gota a gota una solución de LDA (4,5 ml de 1,8 M en THF, 8 mmol) a una solución agitada de éster etílico de ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (3 g, 7,3 mmol) en THF (50 ml) a -78°C . Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a -78°C antes de añadir gota a gota yodopropano (0,85 ml, 8,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cuidadosamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se extrajeron las fases acuosas con EtOAc (x3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:éter de petróleo) para dar éster etílico de ácido 2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (2,2 g) como un aceite con un rendimiento del 66 %.

Preparación de ácido 2-(5-(4-fluorofenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico

Se disolvió éster etílico de ácido 2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (1,1 g, 2,4 mmol) en EtOH (10 ml) y se agitó con Pd/C al 10 % (116 mg) en una atmósfera de hidrógeno. Después de 19 h, se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró a vacío para proporcionar éster etílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (0,85 g) como un aceite incoloro.

Se añadió trietilamina (100 μl , 0,72 mmol) a una mezcla agitada de éster etílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (90 mg, 0,25 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (68 mg, 0,38 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (70 mg, 0,57 mmol), tamices moleculares de 4Å (25 mg, en polvo) y DCM (2 ml) a temperatura ambiente al aire. Después de 24 h, se cargó la mezcla de reacción sobre sílice y se purificó (0-10 % de acetato de etilo en gasolina) para dar éster etílico de ácido 2-(5-(4-fluorofenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (67 mg) como un aceite incoloro.

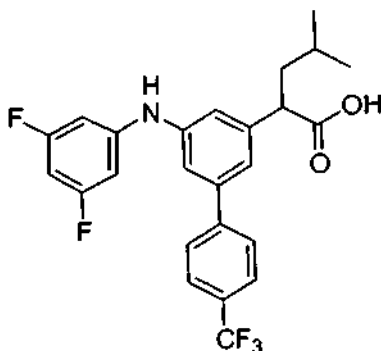
Se disolvió el éster en THF (1,2 ml) y se trató con una solución 1M de KOH en MeOH/agua 6:1 (0,3 ml, 2 eq.). Después de 65 h, se diluyó la mezcla con agua (5 ml), después se acidificó con HCl 1 M (ac.). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 5 ml), después se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para proporcionar ácido 2-(5-(4-fluorofenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (57 mg, al 90 %) como una goma amarillo pálido. CLEM del procedimiento A - 3,65 min.

Ejemplo (ii): ácido 2-(5-(fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico

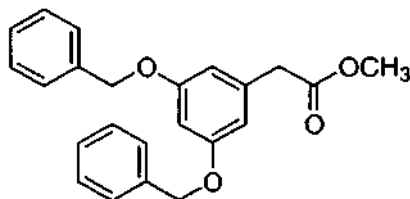
De una manera análoga al ejemplo 1, usando ácido fenilborónico en lugar de ácido-4-fluorofenilborónico, se preparó ácido 2-(5-(fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico. CLEM del procedimiento A - 3,69 min.

Ejemplo 1

Ácido 2-[5-(3,5-difluoro-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



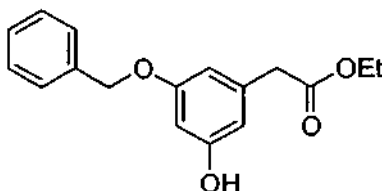
a) éster metílico de ácido (3,5-bis-benciloxi-fenil)-acético



5 Se agitó mecánicamente una mezcla de éster metílico de ácido (3,5-dihidroxi-fenil)-acético (de Aldrich, 70 g, 0,385 mol), bromuro de bencilo (137 ml, 1,16 mol), carbonato potásico (160 g, 1.16 mol) y DMF (1,5 l) en N₂ a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción resultante en una mezcla de 1,5 hielo-agua con agitación

Se obtuvo el precipitado por filtración y se lavó con heptano sucesivamente para eliminar el bromuro de bencilo para dar el compuesto del título (123,7 g) como un sólido marrón que se secó al aire para la reacción siguiente. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,60 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 5,05 (s, 4H), 6,60 (s, 3H), 7,35-7,50 (m, 10H); Calc. para C₂₃H₂₂O₄ (M+H) 363,15, Hallado 363.

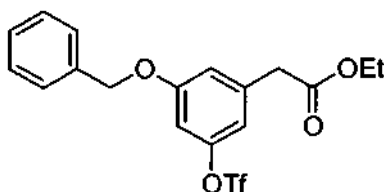
10 b) éster etílico de ácido 3-benciloxi-5-hidroxi-fenil)-acético



15 Se hidrogenó una solución de 50 gramos (1,38 mol) de éster metílico de ácido 3,5-bis-benciloxi-fenil)-acético y NaOH (6,6 g, 1,65 mol) en 1 l de EtOH en presencia de Pd-C al 10 % en un agitador de Parr hasta que se consumió un equivalente de hidrógeno. Se acidificó la mezcla con HCl y después se eliminaron el catalizador y el disolvente para dar un residuo oleoso.

Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna en gel de sílice de ISCO (ISCO) usando EtOAc-heptano como eluyentes (gradiente del 10 % al 75 % de EtOAc) para dar 25 gramos (rendimiento del 65 %) del compuesto del título (1b). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,15-1,20 (t, 3H), 3,4 (s, 2H), 4,05-4,1 (c, 2H), 4,9 (s, 2H), 5,5 (s, 1H), 6,4 (s, 2H), 6,5 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H); Calc. para C₁₇H₁₈O₄ (M+H) 287,3, Hallado 287.

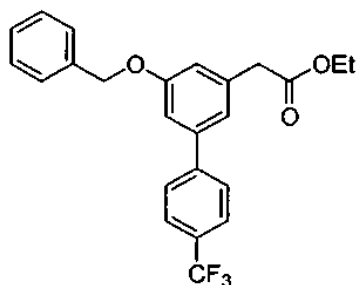
20 c) éster etílico de ácido (3-benciloxi-5-trifluorometanosulfonyloxi-fenil)-acético



25 A una solución de éster etílico de ácido 3-(benciloxi-5-hidroxi-fenil)-acético (74,4 g, 0,26 mol) en diclorometano (700 ml) se le añadió piridina (62,5 ml, 0,78 mol). Se enfrió la mezcla hasta 0 °C. A esta solución fría se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (65,6 ml, 0,39 mol), durante 1,5 h, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C y se agitó durante otras 0,5 h a 0 °C. Se vertió esta mezcla de reacción en una mezcla de HCl 1 N (420 ml) y hielo húmedo (105 g) y se agitó durante 0,5 h. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 100 ml). Se lavaron las fracciones combinadas con agua (2 x 100 ml), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). Se secaron los compuestos orgánicos (MgSO₄) y se concentraron a vacío para obtener un líquido rojizo (108 g) que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. Calc. para C₁₈H₁₇F₃O₆S (M+H) 419,07, Hallado 419,1.

30

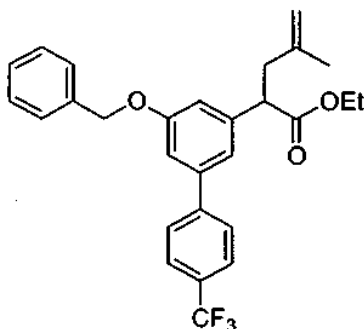
d) éster etílico de ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético



Se agitó mecánicamente una mezcla de éster etílico de ácido (3-benciloxi-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-acético (108 g, 0,26 mol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (55,6 g, 0,29 mol), 1,2-dimetoxietano (1,1 l) y Na_2CO_3 acuoso (2 M, 129 ml, 0,26 mol) al mismo tiempo que se purgaba con N_2 a temperatura ambiente durante 10 min. A este sistema se le añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (480 mg, 0,42 mmol) y se calentó a reflujo (95 °C) durante 2,5 h. Se diluyó la mezcla rojo-marrón con EtOAc (0,5 l) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (3 x 200 ml) y salmuera (2 x 200 ml). Se secó la fracción orgánica (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía en columna de ISCO para obtener éster etílico de ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (107 g, al 100 %).

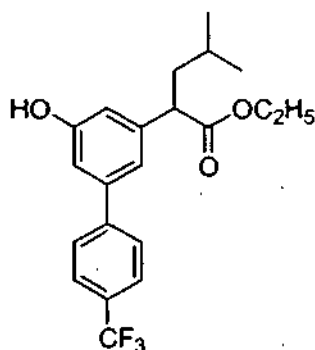
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,26 (t, 3H), 3,66 (s, 2H), 4,17 (c, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,34-7,49 (m, 5H), 7,67 (s, 4H); Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_3$ (M+H) 415,14, Hallado 415,2.

e) éster etílico de ácido 2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoico



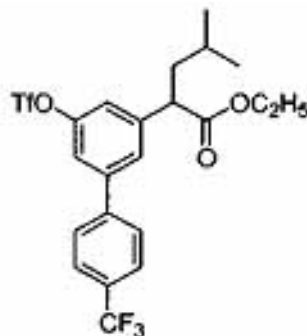
A una solución de **compuesto 1d** (4,9g, 11,8 mmol) en THF (50 ml) a 78 °C se le añadió $\text{Li}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]$ (1 N en THF, 14,2 ml, 14,2 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a -78 °C y después se añadió gota a gota 3-bromo-2-metil-propeno (1,25 ml, 12,4 mmol). Se calentó la solución lentamente hasta -35 °C y se agitó a -35 °C durante 0,5 h. Se desactivó la reacción con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto 1e (5,1g, al 92 %) como un aceite transparente; RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,19-1,29 (m, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 2,47 (m, 1 H), 2,85 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 4,11 (m, 2 H), 4,72 (s, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,35-7,48 (m, 5 H), 7,67 (s, 4 H); Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_3$ (M+H) 469,19, Hallado 469.

f) éster etílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico



Se hidrogenó una mezcla de **compuesto 1e** (5,1g, 10,9 mmol), Pd/C al 10 % (500 mg) en EtOH (50 ml) en H₂ (275,8x10³ Pa [40 psi]) en un agitador de Parr durante 20 h. Se filtró la mezcla de reacción resultante a través de celite y se concentró el filtrado para dar el compuesto **1f** (4,2g, al 100 %) como un aceite transparente; RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,92 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 1,25 (m, 3 H), 1,49-1,61 (m, 1 H), 1,65-1,70 (m, 1 H), 1,95-2,05 (m, 1 H), 3,67 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 4,10-4,29 (m, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,97 (t, J=2,0 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,65 (s, 4 H); Calc. para C₂₁H₂₃F₃O₃ (M+H) 381,16, Hallado 381.

g) éster etílico de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfonilo-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico



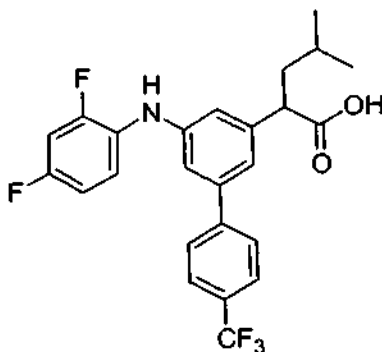
A una solución de **compuesto 1f** (2,8g, 7,36 mmol) y N-fenil-bis-(trifluorometanosulfonimida) (3,16g, 8,83 mmol) en THF (30 ml) en N₂ se le añadió Et₃N (2,05 ml, 14,7 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, se concentró la solución y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **1g** (3,7g, al 98 %) como un aceite incoloro espeso; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,94 (dd, J=6,60, 1,47 Hz, 6 H), 1,22-1,28 (m, 3 H), 1,46-1,52 (m, 1 H), 1,69 (ddd, J=13,82, 7,09, 6,97 Hz, 1 H), 1,98-2,06 (m, 1 H), 3,75 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 4,10-4,21 (m, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,65-7,75 (m, 4 H); Calc. para C₂₂H₂₂F₆O₅S (M+H) 513,11, Hallado 513.

h) ácido 2-[5-(3,5-difluoro-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

Se calentó una mezcla de **compuesto 1g** (50 mg, 0,098 mmol), 3,5-difluoro-anilina (20 mg, 0,156 mmol), Pd(OAc)₂ (6,6 mg, 0,029 mmol), 2-(di-t-butilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (35 mg, 0,088 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (NaOt-Bu) (11,3 mg, 0,12 mmol) en tolueno (1,5 ml) a 85 °C durante 17 h. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, se repartió la solución entre EtOAc y H₂O. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar un intermedio de éster etílico. Se agitó una mezcla del intermedio anterior y NaOH (2 N en H₂O, 0,147 ml, 0,294 mmol) en THF-MeOH (0,6 ml-0,6 ml) durante 18 h y se concentró. Se añadieron CH₂Cl₂ y agua y se acidificó la mezcla con HCl 1 N. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas combinadas, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar 38 mg (al 84 %, 2 etapas) del compuesto del título como un sólido blanco; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,91-1,00 (m, 6 H), 1,51-1,62 (m, 1 H), 1,70-1,80 (m, 1 H), 1,99 (dd, J=7,83, 5,87 Hz, 1 H), 3,71 (t, J=7,70 Hz, 1 H), 6,01 (s a, 1 H), 6,30-6,40 (m, 1 H), 6,50-6,60 (m, 2 H), 7,13 (d, J=1,71 Hz, 1 H), 7,18-7,29 (m, 2 H), 7,62-7,72 (m, 4 H); Calc. para C₂₅H₂₂F₅NO₂ (M+H) 464,16, Hallado 464.

Ejemplo 2

30 Ácido 2-[5-(2,4-difluoro-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

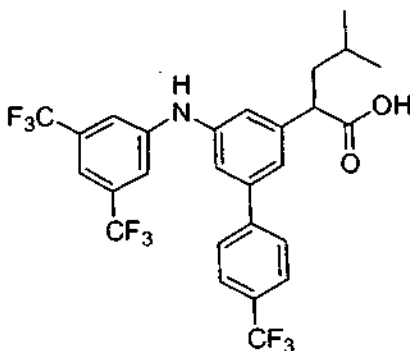


Se preparó el compuesto del título a partir de 2,4-difluoro-anilina y **compuesto 1g** en las condiciones descritas en el **ejemplo 1**; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,88-0,99 (m, 6 H), 1,56 (dt, J=13,39, 6,63 Hz, 1 H), 1,72 (ddd, J=13,69, 7,21, 6,97 Hz, 1 H), 1,94-2,06 (m, 1 H), 3,69 (t, J=7,70 Hz, 1 H), 5,70 (s a, 1 H), 6,78-6,85 (m, 1

H), 6,90 (ddd, $J=10,94, 8,38, 2,93$ Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,04-7,14 (m, 2 H), 7,24-7,33 (m, 1 H), 7,64 (c, $J=8,31$ Hz, 4 H); Calc. para $C_{25}H_{22}F_5O_2$ (M+H) 464,16, Hallado 464.

Ejemplo 3

Ácido 2-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



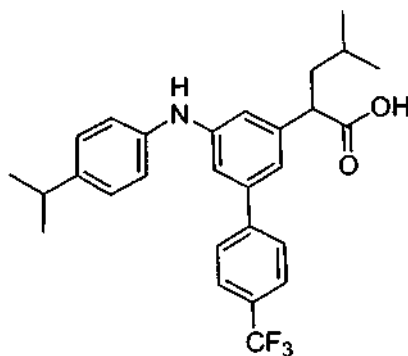
5

Se preparó el compuesto del título a partir de 3,4-bis-trifluorometil-anilina y **compuesto 1g** en las condiciones descritas en el **ejemplo 1**; RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,88-1,00 (m, 6 H), 1,56 (ddd, $J=13,33, 6,85, 6,72$ Hz, 1 H), 1,71-1,81 (m, 1 H), 1,95-2,06 (m, 1 H), 3,70-3,79 (m, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 7,21 (s, 2 H), 7,25 (d, $J=4,89$ Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,43 (s, 2 H), 7,62-7,72 (m, 4 H); Calc. para $C_{27}H_{22}F_9NO_2$ (M+H) 564,15, Hallado 564.

10

Ejemplo 4

Ácido 2-[5-(4-isopropil-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

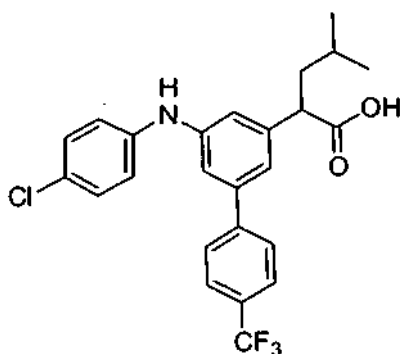


Se preparó el compuesto del título a partir de 4-isopropil-anilina y **compuesto 1g** en las condiciones descritas en el **ejemplo 1**; RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,87-0,98 (m, 6 H), 1,20-1,31 (m, 6 H), 1,52-1,63 (m, 1 H), 1,72 (ddd, $J=13,69, 7,21, 6,97$ Hz, 1 H), 1,94-2,05 (m, 1 H), 2,88 (dt, $J=13,69, 6,85$ Hz, 1 H), 3,67 (t, $J=7,70$ Hz, 1 H), 6,99-7,10 (m, 4 H), 7,11-7,20 (m, 3 H), 7,59-7,69 (m, 4 H); Calc. para $C_{28}H_{30}F_3NO_2$ (M+H) 470,22, Hallado 470.

15

Ejemplo 5

Ácido 2-[5-(4-cloro-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

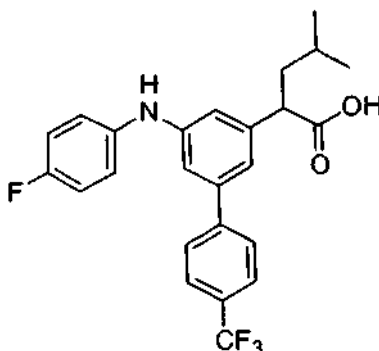


20

Se preparó el compuesto del título a partir de 4-cloro-anilina y 1 g en las condiciones descritas en el ejemplo 1; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,89-0,98 (m, 6 H), 1,56 (ddd, *J*=13,33, 6,85, 6,72 Hz, 1H), 1,72 (ddd, *J*=13,69, 7,21, 6,97 Hz, 1 H), 1,94-2,06 (m, 1 H), 3,68 (t, *J*=7,70 Hz, 1 H), 6,98-7,06 (m, 3 H), 7,09 (s, 1 H), 7,14 (s, 1H), 7,20-7,31 (m, 2 H), 7,64 (c, *J*=8,56 Hz, 4 H); Calc. para C₂₅H₂₃ClF₃NO₂ (M+H) 462,14, Hallado 462.

5 Ejemplo 6

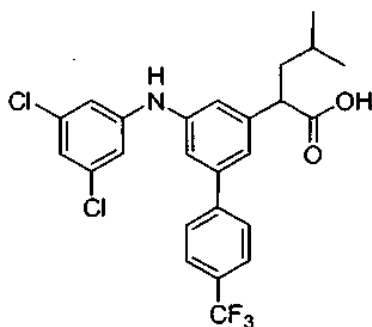
Ácido 2-[5-(4-fluoro-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



10 Se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluoro-anilina y 1g en las condiciones descritas en el **ejemplo 1**; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,93 (dd, *J*=6,60, 1,22 Hz, 6 H), 1,51-1,62 (m, 1 H), 1,71 (ddd, *J*=13,82, 7,09, 6,97 Hz, 1 H), 1,97 (ddd, *J*=13,57, 7,70, 7,58 Hz, 1 H), 3,67 (t, *J*=7,70 Hz, 1 H), 6,95-6,97 (m, 1 H), 6,99-7,09 (m, 6 H), 7,63 (c, *J*=8,56 Hz, 4 H); Calc. para C₂₅H₂₃F₄NO₂ (M+H) 446,17, Hallado 446.

Ejemplo 7

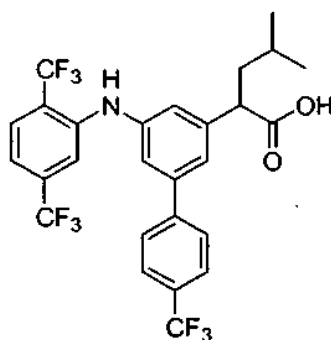
Ácido 2-[5-(3,5-dicloro-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



15 Se preparó el compuesto del título a partir de 3,5-dicloro-anilina y **compuesto 1g** en las condiciones descritas en el **ejemplo 1**; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,90-1,00 (m, 6 H), 1,55 (ddd, *J*=13,33, 6,85, 6,72 Hz, 1 H), 1,71-1,81 (m, 1 H), 1,93-2,05 (m, 1 H), 3,71 (t, *J*=7,70 Hz, 1 H), 5,90 (a s, 1 H), 6,87-6,96 (m, 3 H), 7,13 (d, *J*=1,47 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J*=1,71 Hz, 2 H), 7,62-7,73 (m, 4 H); Calc. para C₂₅H₂₂Cl₂F₃NO₂ (M+H) 496,10, Hallado 496.

20 Ejemplo 8

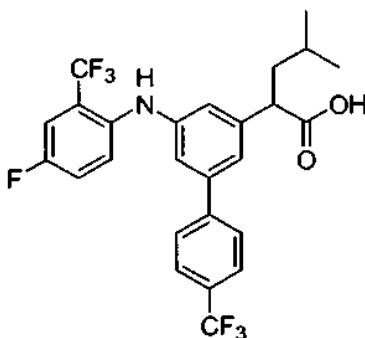
Ácido 2-[5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



Se preparó el compuesto del título a partir de 2,5-bis-trifluorometil-anilina y **compuesto 1g** en las condiciones descritas en el **ejemplo 1**; Calc. para C₂₇H₂₂F₉NO₂ (M+H) 564,15, Hallado 564.

Ejemplo 9

Ácido 2-[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



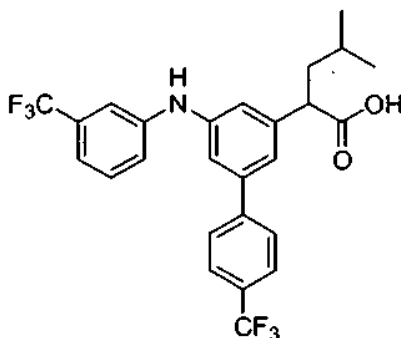
5

Se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluoro-2-trifluorometil-anilina y **compuesto 1g** en las condiciones descritas en el **ejemplo 1**; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,90-1,00 (m, 6 H), 1,57 (dt, *J*=13,27, 6,69 Hz, 1 H), 1,71 (ddd, *J*=13,69, 7,21, 6,97 Hz, 1 H), 1,95-2,06 (m, 1 H), 3,69 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 7,02 (d, *J*=1,71 Hz, 1 H), 7,10-7,19 (m, 3 H), 7,33 (dd, *J*=8,68, 3,06 Hz, 1 H), 7,36 (dd, *J*=9,05, 4,89 Hz, 1 H), 7,65 (c, *J*=8,40 Hz, 4 H); Calc. para C₂₆H₂₂F₇NO₂ (M+H) 514,15, Hallado 514.

10

Ejemplo 10

Ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenilaminobifenil-3-il)]-pentanoico

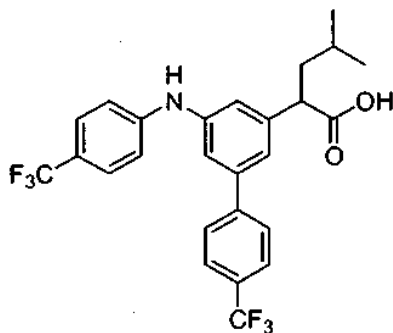


15

Se preparó el compuesto del título a partir de 3-trifluorometil-anilina **compuesto 1g** en las condiciones descritas en el **ejemplo 1**; RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,90-1,00 (m, 6 H), 1,57 (dt, *J*=13,39, 6,63 Hz, 1 H), 1,70-1,79 (m, 1 H), 1,94-2,05 (m, 1 H), 3,71 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H), 7,12-7,23 (m, 5 H), 7,30-7,40 (m, 2 H), 7,66 (c, *J*=8,40 Hz, 4 H); Calc. para C₂₆H₂₃F₆NO₂ (M+H) 496,16, Hallado 496.

Ejemplo 11

Ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenilamino)-bifenil-3-il]-pentanoico



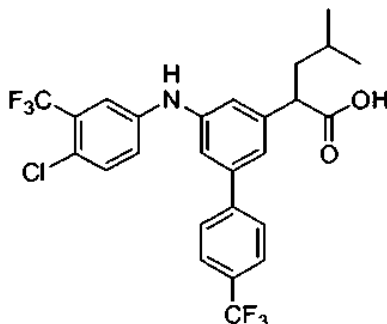
20

Se preparó el compuesto del título a partir de 4-trifluorometil-anilina y **compuesto 1g** en las condiciones descritas en

el **ejemplo 1**; RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,95 (d, $J=6,36$ Hz, 6 H), 1,57 (dt, $J=113,27$, 6,69 Hz, 1 H), 1,74 (ddd, $J=13,69$, 7,21, 6,97 Hz, 1 H), 1,96-2,05 (m, 1 H), 3,66-3,76 (m, 1 H), 7,07-7,12 (m, 2 H), 7,14-7,20 (m, 2 H), 7,25-7,29 (m, 1 H) 7,50 (d, $J=8,56$ Hz, 2 H) 7,62-7,72 (m, 4 H); Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_2$ (M+H) 496,16, Hallado 496.

5 Ejemplo 12

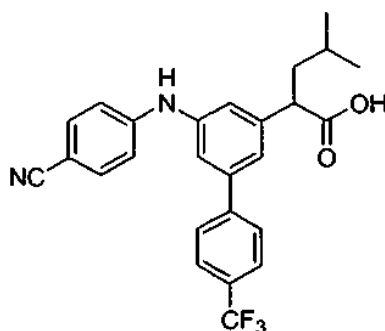
Ácido 2-[5-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



10 Se preparó el compuesto del título a partir de 4-cloro-3-trifluorometil-anilina y **compuesto 1g** en las condiciones descritas en el **ejemplo 1**; RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,88-0,98 (m, 6 H), 1,55 (ddd, $J=13,33$, 6,85, 6,72 Hz, 1 H), 1,67-1,75 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 1 H), 3,71 (t, $J=7,70$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J=1,71$ Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,26-7,34 (m, 2 H), 7,35-7,45 (m, 2 H), 7,71-7,80 (m, 4 H); Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClF}_6\text{NO}_2$ (M+H) 530,12, Hallado 530.

Ejemplo 13

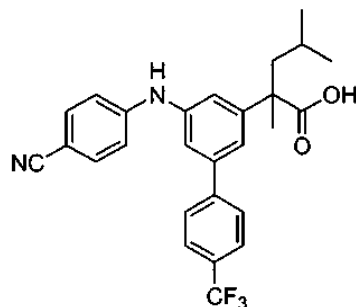
Ácido 2-[5-(4-ciano-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



15 Se preparó el compuesto del título a partir de 4-ciano-anilina y **compuesto 1g** en las condiciones descritas en el **ejemplo 1**; Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (M+H) 453,17, Hallado 453.

Ejemplo 14

Ácido 2-[5-(4-ciano-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-2,4-dimetil-pentanoico



20 Se sometió a microondas (300 w) una mezcla de **compuesto 1g** (50 mg, 0,098 mmol), 4-ciano-anilina (20 mg, 0,169 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6,6 mg, 0,029 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)-1,1'-binafilo racémico (35 mg, 0,088 mmol) y NaOt-Bu (11,3 mg, 0,12 mol) en tolueno (1,5 ml) a 140 °C durante 10 min. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, se repartió la solución entre EtOAc y H_2O . Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4), se concentró y se purificó por

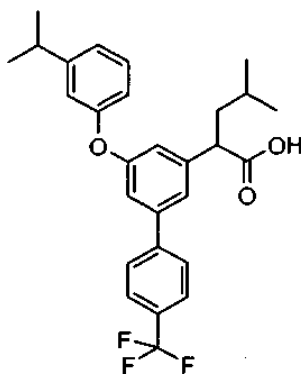
cromatografía en columna para dar un intermedio de éster etílico.

A una mezcla del intermedio anterior en THF (1 ml) se le añadió K_{OT}-Bu (1 M en THF, 0,098 ml, 0,098 mmol). Después de agitarla durante 30 min, se le añadió MeI (42 mg, 0,295 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 h, se concentró y se purificó por CCF preparativa para dar un intermedio de éster metilado.

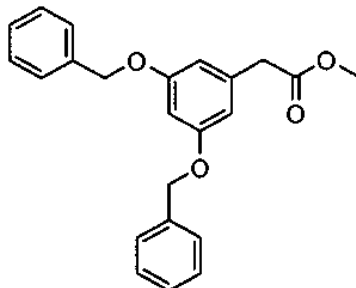
Se preparó el compuesto del título a partir del intermedio anterior en las mismas condiciones de saponificación descritas en el **ejemplo 1**; RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H), 1,00 (d, *J*=6,60 Hz, 3 H), 1,73 (m, 1 H), 2,23 (d, *J*=5,87 Hz, 1 H), 2,28-2,33 (m, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 6,89-6,92 (m, 2 H), 7,44 (t, *J*=1,71 Hz, 1 H), 7,50-7,55 (m, 3 H), 7,71 (t, *J*=1,59 Hz, 1 H), 7,77-7,85 (m, 4 H); Calc. para C₂₇H₂₅F₃N₂O₂ (M+H) 467,19, Hallado 467.

Ejemplo 15

Ácido 2-[5-(3-isopropil-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

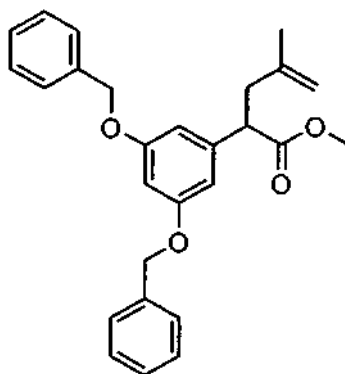


a) éster metílico de ácido (3,5-bis-benciloxi-fenil)-acético



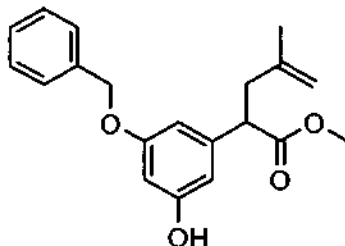
Se trató éster metílico de ácido (3,5-dihidroxi-fenil)-acético (5 g, 27,4 mmol) en DMF anhidra (20 ml) con K₂CO₃ (11,4 g, 82,5 mmol) y bromuro de bencilo (6,5 ml, 55 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido marrón (9,82 g, al 99 %).

b) éster metílico de ácido 2-(3,5-bis-benciloxi-fenil)-4-metil-pent-4-enoico



Se añadió gota a gota una solución 2 M de LDA en THF-heptano-etilbenceno (21,5 ml, 43,0 mmol) durante 12 min a una solución agitada de éster metílico de ácido (3,5-*bis*-benciloxifenil)acético (13,0 g, 35,9 mmol) en THF (80 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se mantuvo la temperatura por debajo de -70 °C durante otros 50 min, después se añadió 3-bromo-2-metilpropeno (4,0 ml, 39,7 mmol) en una porción y se calentó la mezcla de reacción hasta 0 °C. Después de 2 h se concentró la mezcla a vacío, se diluyó con NH₄Cl ac. sat. (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄), se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 0-10 % de EtOAc en éster de petróleo) para proporcionar el producto del título como un aceite amarillo (14,1 g, al 94 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42-7,25 (m, 10H), 6,58 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,02 (s, 4H), 4,74 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,74 (t, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,79 (dd, 1H), 2,38 (dd, 1H), 1,70 (s, 3H).

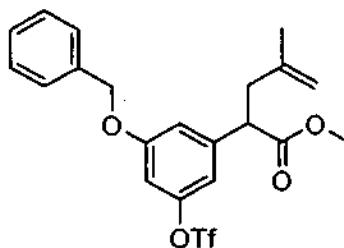
10 **c) éster metílico de ácido 2-(3-benciloxi-5-hidroxi-fenil)-4-metil-pent-4-enoico**



Se añadió Pd/C al 10 % (Aldrich, n.º de cat. 205699, 0,55 g) a una solución agitada de éster metílico de ácido 2-(3,5-*bis*-benciloxifenil)-4-metil-pent-4-enoico (14,1 g, 33,8 mmol) y NaOH (1,50 g, 37,5 mmol) en MeOH (180 ml) a temperatura ambiente. Se continuó con la agitación durante 1 h en H₂ (1 atm), después se filtró la mezcla a través de Celite, se concentró a vacío, se suspendió en agua (100 ml) y se ajustó hasta pH 2 con HCl 1 M. Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 180 ml); se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 0-30 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el producto del título como un aceite amarillo (7,40 g, al 67 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,25 (m, 5H), 6,54 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,01 (s, 3H), 4,74 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,70 (t, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,78 (dd, 1H), 2,38 (dd, 1H), 1,71 (s, 3H); TR = 3,14 min. Espectro de masas (ESI, m/z) 325 (M-1)

20

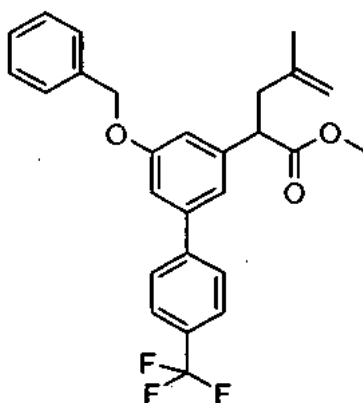
d) éster metílico de ácido 2-(3-benciloxi-5-trifluorometanosulfonyloxi-fenil)-4-metil-pent-4-enoico



Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (3,3 ml, 10,1 mmol) a una solución agitada de éster metílico de ácido 2-(3-benciloxi-5-hidroxi-fenil)-4-metil-pent-4-enoico (4,5 g, 13,8 mmol) y piridina (3,0 ml, 38,7 mmol) en DCM (80 ml) a 0 °C, después se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, se lavó la mezcla con HCl 1 M (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para proporcionar el producto del título como un aceite naranja (6,10 g, al 96 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42-7,30 (m, 5H), 6,97 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,05 (s, 3H), 4,75 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,77 (t, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,77 (dd, 1H), 2,40 (dd, 1H), 1,69 (s, 3H).

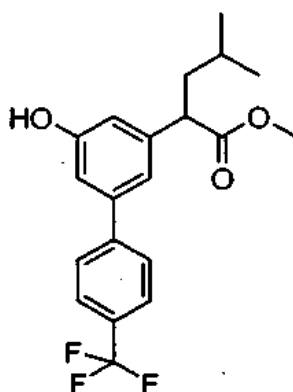
25

e) éster metílico de ácido 2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoico



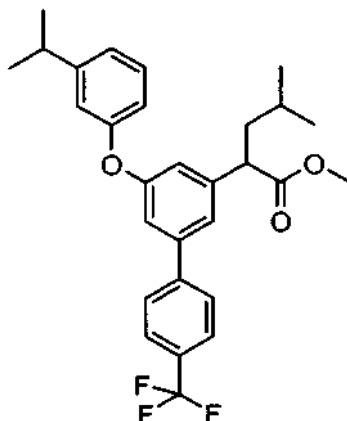
- 5 Se purgó una mezcla de éster metílico de ácido 2-(3-benciloxi-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-4-metil-pent-4-enoico (4,3 g, 9,4 mmol), ácido 4-trifluorometilfenilborónico (2,6 g, 13,7 mmol), solución de K_2CO_3 (2 M, 9,4 ml) y DME (50 ml) con N_2 tres veces antes de añadirle $Pd(PPh_3)_4$ (400 mg, 0,3 mmol). Se calentó la mezcla a $95^\circ C$ durante 5 h (seguido de HPLC). Se diluyó la mezcla con EtOAc (200 ml) y después se lavó sucesivamente con solución de $NaHCO_3$ y salmuera. Se secó la fase orgánica (Mg_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un aceite. Se usó el residuo en bruto en la siguiente etapa.

f) éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico



- 10 Se añadió Pd/C al 10 % (Aldrich, n.º de cat. 205699, 0,30 g) a una solución agitada de éster metílico de ácido 2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoico (2,71 g, 5,96 mmol) en MeOH (75 ml) a temperatura ambiente. Se continuó con la agitación durante 2 días en H_2 (1 atm). Después se filtró la mezcla a través de Celite, se concentró a vacío para dar el compuesto (1,83 g, al 84 %) como un aceite amarillo.

- 15 RMN de 1H (400 MHz, CD_3Cl): δ 7,70-7,60 (m, 4H), 7,08 (t, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 5,56 (s a, 1H), 3,73-3,5 min (m, 4H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,56-1,42 (m, 1H), 0,92 (d, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): 365 (M-H);

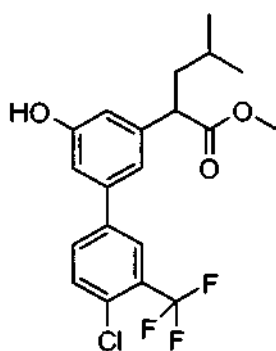
g) éster metílico de ácido 2-[5-(3-isopropil-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

5 Se agitó una mezcla de éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (50 mg, 0,14 mmol), ácido 3-isopropilfenil borónico (45 mg, 0,27 mmol), acetato de cobre (26 mg, 0,14 mmol), trietilamina (57 μ l, 0,4 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en polvo en DCM (1 ml) a temperatura ambiente durante 2 días. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc:éter de petróleo) da el compuesto del título (32 mg, al 48 %).

h) ácido 2-[5-(3-isopropil-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

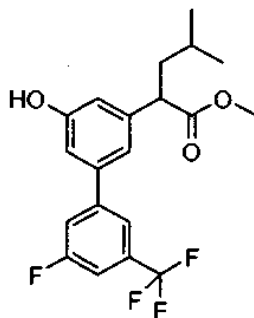
10 Se agitó una mezcla de éster metílico de ácido 2-[5-(3-isopropil-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico (33 mg, 0,07 mmol), THF (0,6 ml), LiOH ac. al 10 % (0,2 ml) y MeOH (0,6 ml) a 30 °C durante 3 h. Se concentró la solución y se diluyó el residuo con H₂O (1 ml) y después se acidificó con HCl conc. Se extrajo la solución acuosa con DCM (3 x 1 ml) y se filtraron las fases orgánicas a través de filtro de PTFE. Se concentró la solución a vacío para dar un residuo sólido. Se purificó el sólido usando HPLC preparativa en fase inversa (MeCN, H₂O) para proporcionar el compuesto del título (21,6 mg, al 67 %).

15 RMN de ¹H (CD₃Cl; 400 MHz): δ 7,64 (dd, 4H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,11 (s a, 1H), 7,05 (s a, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 3,80-3,65 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 1H), 1,23 (d, 6H), 0,92 (d, 6H).

Ejemplo A**Éster metílico de ácido 2-(4'-cloro-5-hidroxi-3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico**

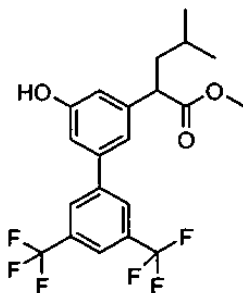
20 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 70 % a partir de éster metílico de ácido 2-(3-benciloxi-5-trifluorometanosulfonilo-fenil)-4-metil-pent-4-enoico (preparado en el **ejemplo 15, etapa (d)**) en las condiciones descritas en el **ejemplo 15 etapa (e-f)** usando ácido 4-cloro-5-trifluorometilfenilborónico en la etapa (e). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,98 (s a, 1H), 3,68 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 0,92 (d, 6H);. Espectro de masas (m/z, ESI) 399 (M-H)

25

Ejemplo B**Éster metílico de ácido 2-(3'-fluoro-5-hidroxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico**

- 5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 73 % a partir de éster metílico de ácido 2-(3-benciloxi-5-trifluorometanosulfonilo-fenil)-4-metil-pent-4-enoico (preparado en el **ejemplo 15, etapa (d)**) en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (e-f)** usando ácido 3-fluoro-5-trifluorometilfenilborónico en la etapa (e).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (s, 1H), 7,44 (dm, 1H, $J=9,3$ Hz), 7,30 (dm, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,06 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 0,92 (d, 6H, $J=6,6$ Hz).

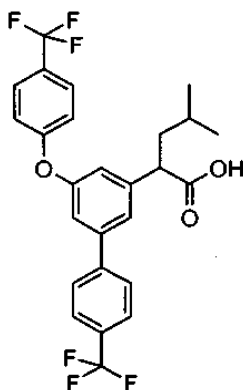
10 **Ejemplo C****Éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico**

- 15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 38 % a partir de éster metílico de ácido 2-(3-benciloxi-5-trifluorometanosulfonilo-fenil)-4-metil-pent-4-enoico (preparado en el **ejemplo 15, etapa (d)**) en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (e-f)** usando ácido 3,5-bis-trifluorometilfenilborónico en la etapa (e).

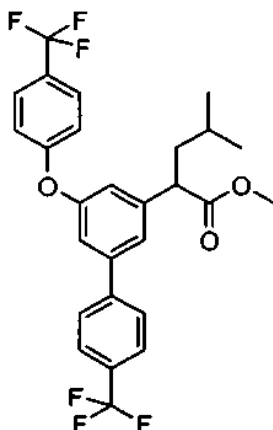
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3Cl): δ 7,96 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 3,71 (t, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H), 0,93 (d, 6H); Espectro de masas (ESI, m/z): 433 (M-H);

Ejemplo 16

- 20 **Ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenoxy)-bifenil-3-il]-pentanoico**



a) éster metílico de ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico



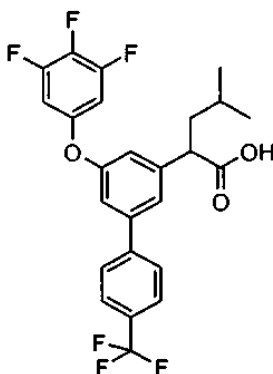
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 43 % a partir de éster metílico del ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometilbifenil-3-il)-4-metil-pentanoico y ácido 4-trifluorometilfenilborónico en las condiciones descritas en el ejemplo 15, etapa (g).

b) ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico

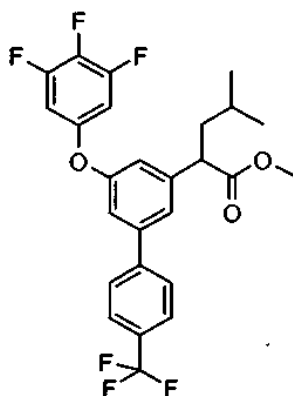
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 15 % a partir de éster metílico de ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico en las condiciones descritas en el ejemplo 15, etapa (h). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3Cl): δ 7,75-7,55 (m, 6H), 7,37 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,14-7,06 (m, 3H), 3,85-3,65 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,62-1,45 (m, 1H), 0,93 (d, 6H).

Ejemplo 17

Ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3,4,5-trifluoro-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico



a) éster metílico de ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3,4,5-trifluoro-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico



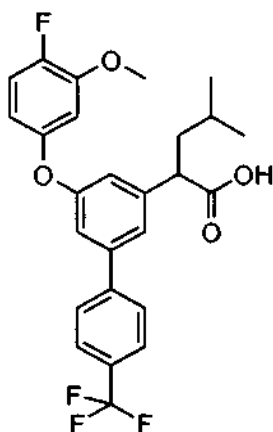
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 30 % a partir de éster metílico del ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico y ácido 3,4,5-trifluorometilfenilborónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

b) ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico

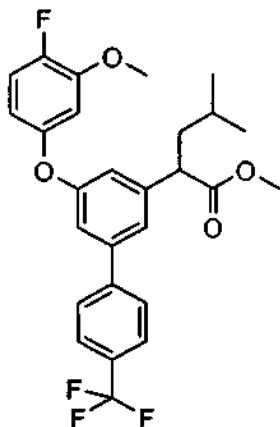
- 5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 60 % a partir de éster metílico de ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3,4,5-trifluoro-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3Cl): δ 7,66 (dd, 4H), 7,37 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,61 (m, 2H), 3,77 (t, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 0,93 (d, 6H).

Ejemplo 18

- 10 **Ácido 2-[5-(4-fluoro-3-metoxi-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**



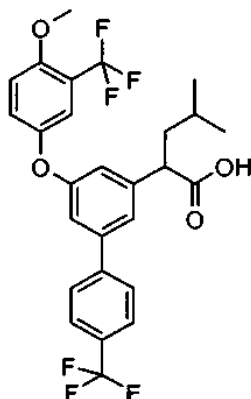
a) éster metílico de ácido 2-[5-(4-fluoro-3-metoxi-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



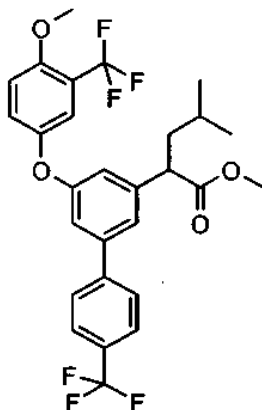
- 15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 30 % a partir de éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometilbifenil-3-il)-4-metil-pentanoico y ácido 4-fluoro-3-metoxifenilborónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

b) ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico

- 20 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 60 % a partir de éster metílico de ácido 2-[5-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)-4'-trifluorometil-bi-fenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3Cl): δ 7,64 (dd, 4H), 7,27 (s, 1 H), 7,07 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 7,02 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,55, (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (t, 1 H), 2,0 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 0,93 (d, 6H).

Ejemplo 19**Ácido 2-[5-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**

- 5 a) éster metílico de ácido 2-[5-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

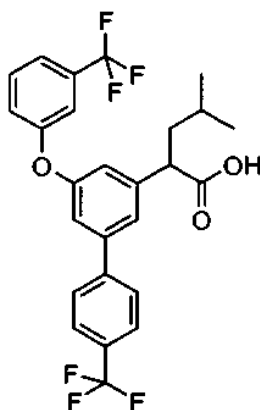


Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 25 % a partir de éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico y ácido 4-metoxi-3-trifluorometilfenilborónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

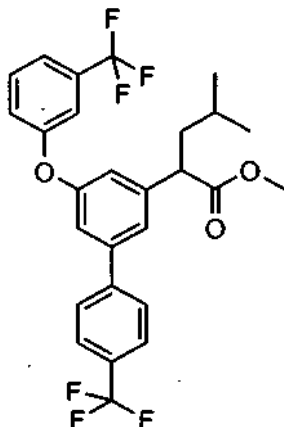
- 10 b) ácido 2-[5-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 60 % a partir de éster metílico de ácido 2-[5-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3Cl): δ 7,66 (dd, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,00 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,73 (t, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 0,93 (d, 6H).

- 15 **Ejemplo 20**

Ácido 2 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico

a) éster metílico de ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico

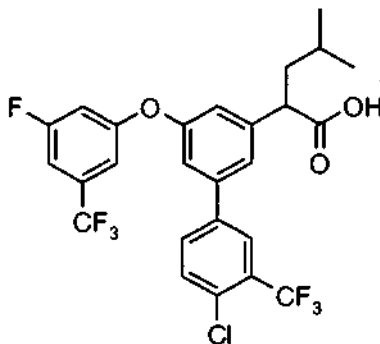


5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 25 % a partir de éster metílico del ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico y ácido 3-trifluorometilfenilborónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

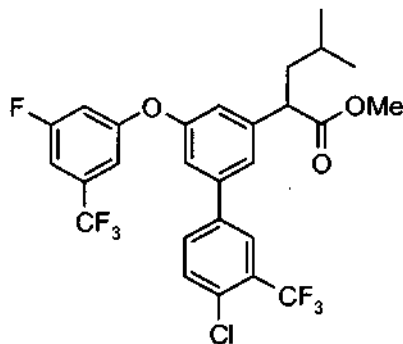
b) ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 60 % a partir de ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3Cl): δ 7,61 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,69 (m, 1H), 3,62 (t, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 0,83 (dd, 6H).

Ejemplo 21**Ácido 4-metil-2-[4'-cloro-3'-trifluorometil-5-(3-fluoro-5-trifluorometilfenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico**

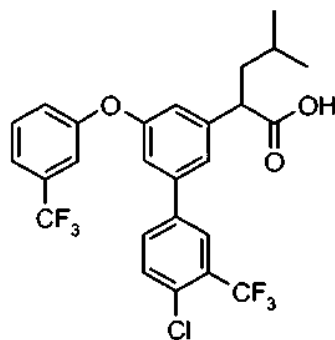
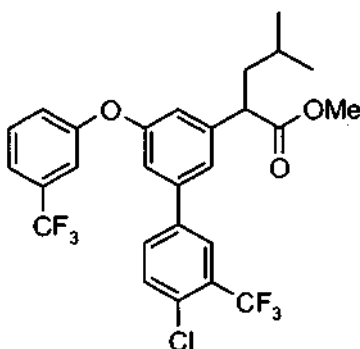
15 a) éster metílico de ácido 4-metil-2-[4'-cloro-3'-trifluorometil-5-(3-fluoro-5-trifluorometilfenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico



Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 50 % a partir de éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-cloro-3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo A**) y ácido 3-fluoro-5-trifluorometilfenilborónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

b) ácido 4-metil-2-[4'-cloro-3'-trifluorometil-5-(3-fluoro-5-trifluorometilfenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico

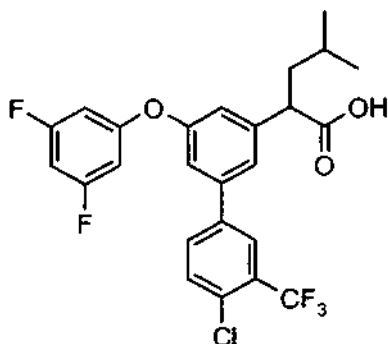
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 90 % a partir de éster metílico de ácido 4-metil-2-[4'-cloro-3'-trifluorometil-5-(3-fluoro-5-trifluorometilfenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,79 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,05 (m, 4H), 6,82 (d, 1H), 3,59 (t, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 0,83 (d, 6H).

Ejemplo 22**Ácido 4-metil-2-[4'-cloro-3'-trifluorometil-5-(3-trifluorometilfenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico****a) éster metílico de ácido 4-metil-2-[4'-cloro-3'-trifluorometil-5-(3-trifluorometilfenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico**

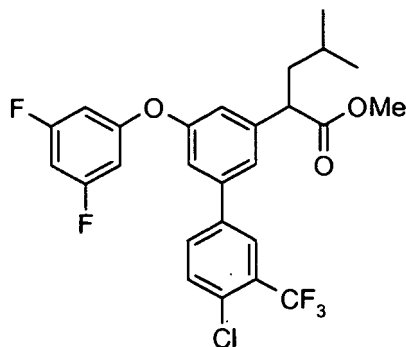
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 71 % a partir de éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-cloro-3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo A**) y ácido 3-trifluorometilfenilborónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

b) ácido 4-metil-2-[4'-cloro-3'-trifluorometil-5-(3-trifluorometilfenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 100 % a partir de éster metílico de ácido 4-metil-2-[4'-cloro-3'-trifluorometil-5-(3-trifluorometilfenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,77 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 3,56 (t, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 0,81 (d, 6H).

Ejemplo 23**Ácido 4-metil-2-[4'-cloro-3'-trifluorometil-5-(3,5-difluorofenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico**

a) éster metílico de ácido 4-metil-2-[4'-cloro-3'-trifluorometil-5-(3,5-difluorofenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico



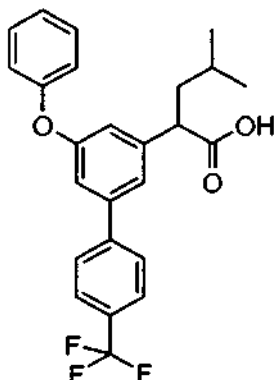
5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 49 % a partir de éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-cloro-3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo A**) y ácido 3,5-difluorofenilborónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

b) ácido 4-metil-2-[4'-cloro-3'-trifluorometil-5-(3,5-difluorofenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico

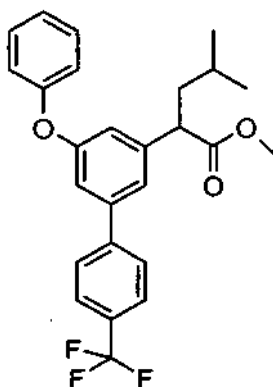
10 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 100 % a partir de éster metílico de ácido 4-metil-2-[4'-cloro-3'-trifluorometil-5-(3,5-difluorofenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,78 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,03 (s, 2H), 7,46 (m, 3H), 3,55 (t, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 0,81 (d, 6Hz).

Ejemplo 24

Ácido 4-metil-2-(5-fenoxi-4'-trifluoroetil-bifenil-3-il)-pentanoico



a) éster metílico de ácido 4-metil-2-(5-fenoxi-4'-trifluoroetil-bifenil-3-il)-pentanoico

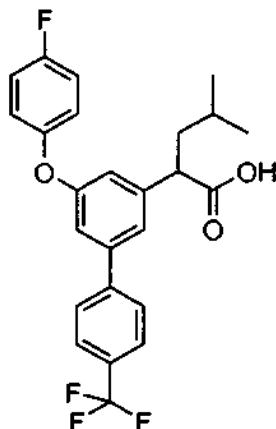


15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 21 % a partir de éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometilbifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo 15, etapa (f)**) ácido bencenoborónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

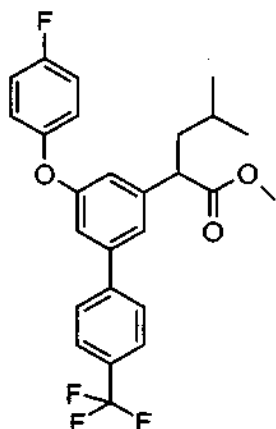
b) ácido 4-metil-2-(5-fenoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 83 % a partir de éster metílico de ácido 4-metil-2-(5-fenoxi-4'-trifluoroetil-bifenil-3-il)-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15 etapa (h)**.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (d, 2H, 8,6 Hz), 7,60 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,34 (dd, 2H, J=7,6, 0,76 Hz), 7,27 (s, 1H), 7,12 (t, 1H, J=7,3 Hz), 7,05 (m, 4H), 3,68 (t, 1H, J=7,7 Hz), 1,95 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,90 (dd, 6H, J=6,6, 2,5 Hz).

Ejemplo 25**Ácido 2-[5-(4-fluoro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**

10 a) éster metílico de ácido 2-[5-(4-fluoro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metilpentanoico



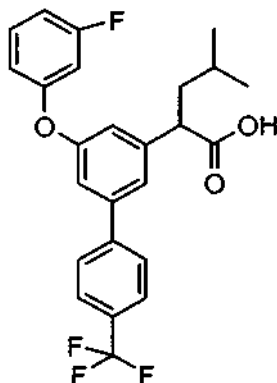
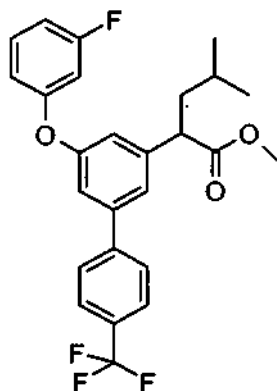
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 43 % a partir de éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometilbifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo 15, etapa (f)**) y ácido 4-fluorobencenoborónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

15 b) **Ácido 2-[5-(4-fluoro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metilpentanoico**

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 100 % a partir de éster metílico de ácido 2-[5-(4-fluoro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,61 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,24 (s, 1H), 6,98 (m, 6H), 3,62 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 0,85 (dd, 6H, J=6,3, 3,3 Hz).

20

Ejemplo 26**Ácido 2-[5-(3-fluoro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico****a) éster metílico de ácido 2-[5-(3-fluoro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**

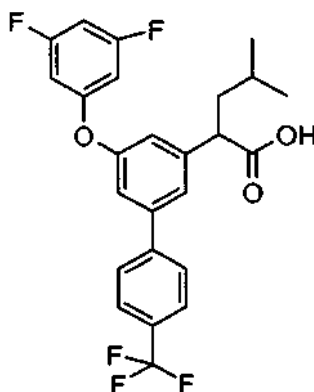
5

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 26 % a partir éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometilbifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el ejemplo 15, etapa (f)) y ácido 3-fluorobencenoborónico en las condiciones descritas en el ejemplo 15, etapa (g).

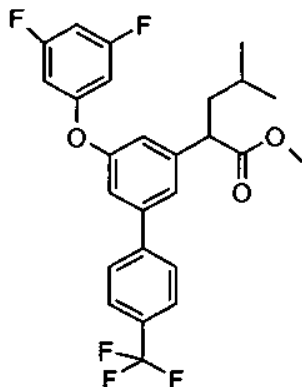
b) Ácido 2-[5-(3-fluoro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

10 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 100 % a partir de éster metílico de ácido 2-[5-(3-fluoro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,61 (d, 2H, $J=8,3$ Hz), 7,57 (d, 2H, $J=8,3$ Hz), 7,27 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,68 (dt, 1H, $J=10,1, 2,3$ Hz), 3,62 (s a, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 0,84 (dd, 6H, $J=6,4, 3,4$ Hz).

15 Ejemplo 27**Ácido 2-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**

a) éster metílico de ácido 2-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metilpentanoico



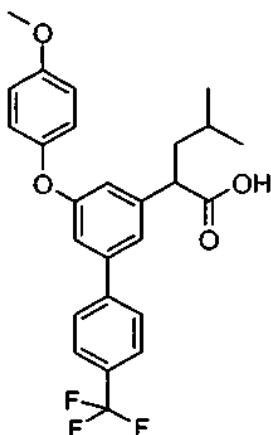
5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 15 % a partir de éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometilbifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo 15, etapa (f)**) y ácido 3,5-difluorobencenoborónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

b) ácido 2-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metilpentanoico

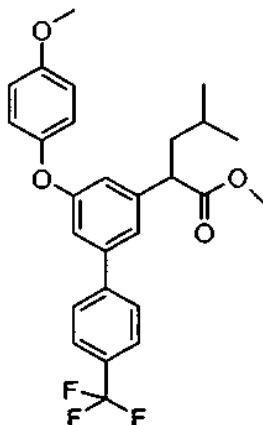
10 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 100 % a partir de éster metílico de ácido 2-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,66 (d, 2H, $J=8,3$ Hz), 7,61 (d, 2H, $J=8,3$ Hz), 7,35 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H, $J=2,3, 0,51$ Hz), 7,07 (m, 1H), 6,50 (m, 3H), 3,69 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 1,94 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 0,89 (dd, 6H, $J=6,6, 2,5$ Hz).

Ejemplo 28

Ácido 2-[5-(4-metoxi-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



15 a) éster metílico de ácido 2-[5-(4-metoxi-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metilpentanoico



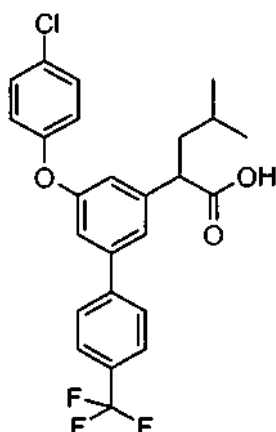
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 17 % a partir de éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometilbifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo 15, etapa (f)**) y ácido 4-metoxibenceno borónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

b) ácido 2-[5-(4-metoxi-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metilpentanoico

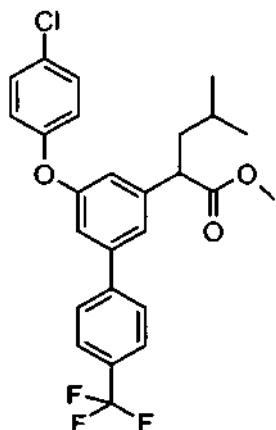
- 5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 100 % a partir de éster metílico de ácido 2-[5-(4-metoxi-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (d, 2H, $J=8,3$ Hz), 7,59 (d, 2H, $J=8,1$ Hz), 7,22 (s, 1H), 7,01 (m, 4H), 6,89 (d, 2H, $J=9,1$ Hz), 3,80 (s, 3H), 3,68 (s a, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 0,91 (dd, 6H, $J=6,6, 2,0$ Hz).

Ejemplo 29

- 10 **Ácido 2-[5-(4-cloro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**



a) éster metílico de ácido 2-[5-(4-cloro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metilpentanoico

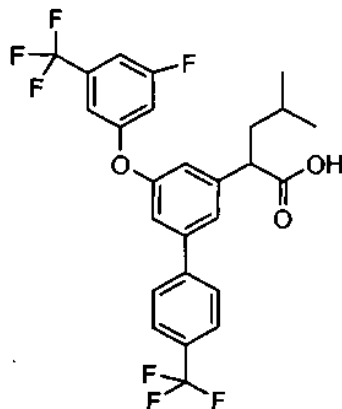
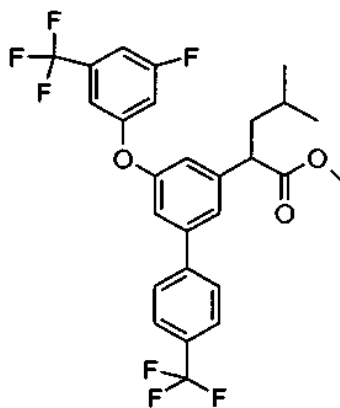


- 15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 35 % a partir de éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometilbifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo 15, etapa (f)**) y ácido 4-clorobenceno borónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

b) ácido 2-[5-(4-cloro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metilpentanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 83 % a partir de éster metílico de ácido 2-[5-(4-cloro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15 etapa (h)**.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,62 (d, 2H, $J=8,3$ Hz), 7,57 (d, 2H, $J=8,1$ Hz), 7,27 (m, 3H), 7,02 (d, 2H, $J=1,5$ Hz), 6,93 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 3,62 (t, 1H, $J=7,7$ Hz), 1,88 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 0,86 (dd, 6H, $J=6,6, 4,0$ Hz).

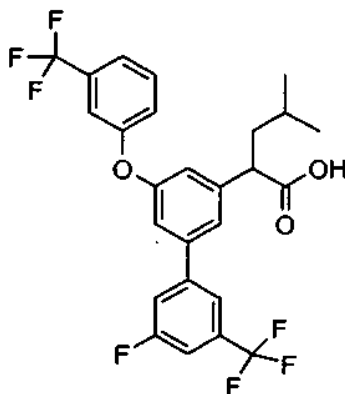
Ejemplo 30**Ácido 2-[5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico****a) éster metílico de ácido 2-[5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**

5

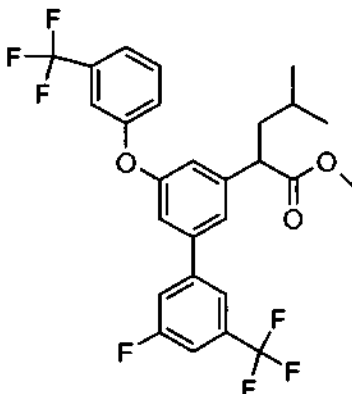
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 10 % a partir de éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometilbifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo 15, etapa (f)**) y ácido 3-fluoro,5-trifluorometilbenceno borónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

b) ácido 2-[5-(4-cloro-fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

10 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 44 % a partir de éster metílico de ácido 2-[5-(3-fluoro-5-trifluorometilfenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,68 (d, 2H, $J=8,3$ Hz), 7,63 (d, 2H, $J=8,1$ Hz), 7,37 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,87 (dt, 2H, $J=9,6, 2,3$ Hz), 3,71 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 1,95 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,90 (dd, 6H, $J=6,6, 2,3$ Hz).

15 Ejemplo 31**Ácido 2-[3'-fluoro-5'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**

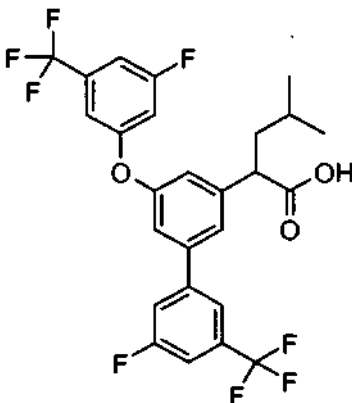
a) éster metílico de ácido 2-[3'-fluoro-5'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



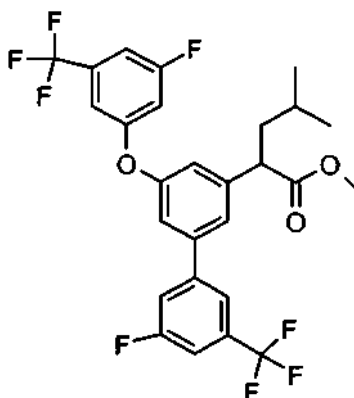
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 34 % a partir de éster metílico de ácido 2-(3'-fluoro-5'-hidroxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo B**) y ácido 3-trifluorometilbenceno borónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

b) ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 99 % a partir de éster metílico de ácido 2-[3'-fluoro-5'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (m, 1H), 7,47 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H, $J=8,1, 2,0$ Hz), 7,14 (t, 1H, $J=2,3, 1,77$ Hz), 7,10 (t, 1H, $J=2,0, 1,77$ Hz), 3,74 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 2,00 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,54, (m, 1H), 0,93 (dd, 6H, $J=6,6, 1,8$ Hz).

Ejemplo 32**Ácido 2-[3'-fluoro-5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**

15 a) éster metílico de ácido 2-[3'-fluoro-5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



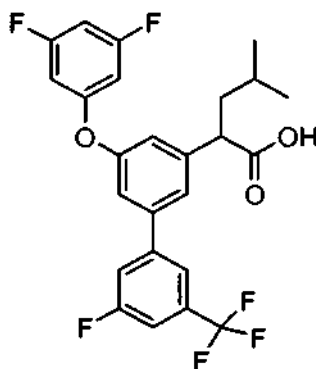
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 73 % a partir de éster metílico de ácido 2-(3'-fluoro-5-hidroxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo B**) y ácido 3-fluoro-5-trifluorometilbenceno borónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

b) ácido 2-[3'-fluoro-5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

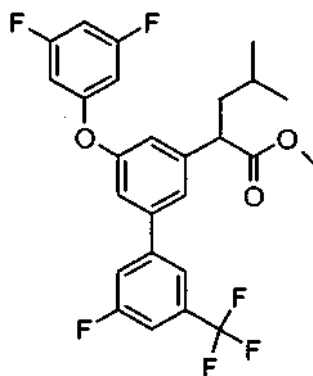
- 5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 26 % a partir de éster metílico de ácido 2-[3'-fluoro-5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,58 (s a, 1H), 7,43 (d a, 1H, $J=9,6$ Hz), 7,35 (m, 2H), 7,16 (s a, 1H), 7,12, (s a, 1H), 7,06, (m, 2H), 6,88 (d, 1H, $J=9,4$ Hz), 3,83 (s a, 1H), 2,00 (s a, 1H), 1,78 (s a, 1H), 1,52 (s a, 1H), 0,92 (s a, 6H).

10 **Ejemplo 33**

Ácido 2-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-3'-fluoro-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



a) éster metílico de ácido 2-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-3'-fluoro-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



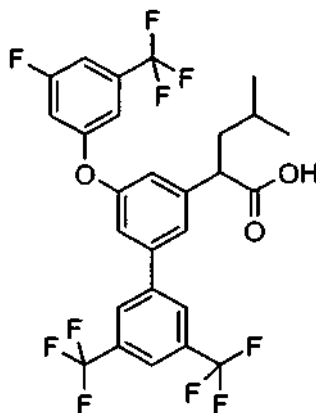
- 15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 83 % a partir de éster metílico de ácido 2-(3'-fluoro-5-hidroxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo B**) y ácido 3,5-difluorobenceno borónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

b) ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico

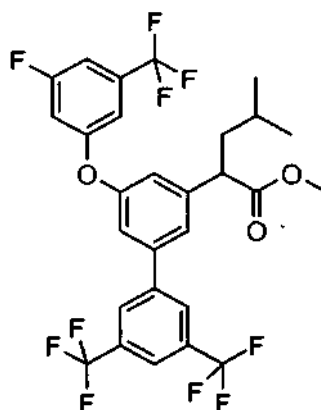
- 20 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 40 % a partir de éster metílico de ácido 2-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-3'-fluoro-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (s a, 1H), 7,42 (d, 1H, $J=9,1$ Hz), 7,33 (m, 2H), 7,15 (s a, 1H), 7,12 (s a, 1H), 6,59-6,51 (m, 3H), 3,77 (s a, 1H), 2,00 (s a, 1H), 1,75 (s a, 1H), 1,54 (s a, 1H), 0,94 (d, 6H, $J=5,3$ Hz).

Ejemplo 34

Ácido 2-[5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



- 5 a) éster metílico de ácido 2-[5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



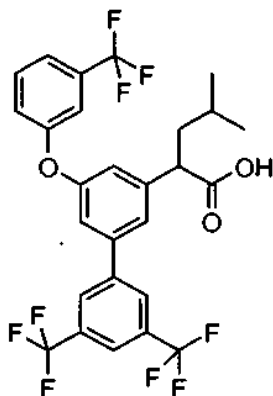
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 35 % a partir de éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo C**) y ácido 3-fluoro-5-trifluorometilfenilborónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

- 10 b) ácido 2-[5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenoxi)-3',5'-bis-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

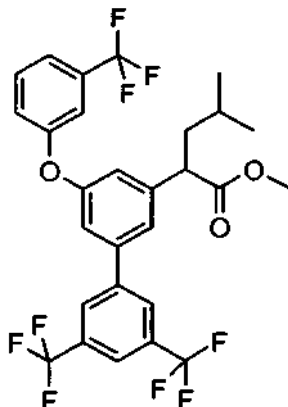
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 61 % a partir de éster metílico de ácido 2-[5-(3-fluoro-5-trifluorometilfenoxi)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3Cl): δ 7,96 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,79-1,73 (m, 1H), 1,57-1,53 (m, 1H), 0,94 (d, 6H).

15 **Ejemplo 35**

Ácido 2-[3',5'-bis-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-4-metilpentanoico



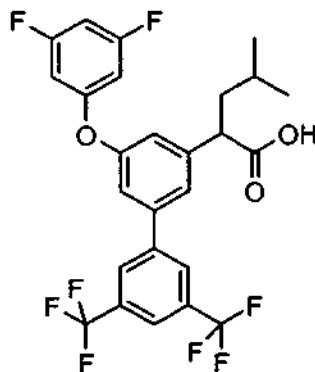
a) éster metílico de ácido 2-[3',5'-bis-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



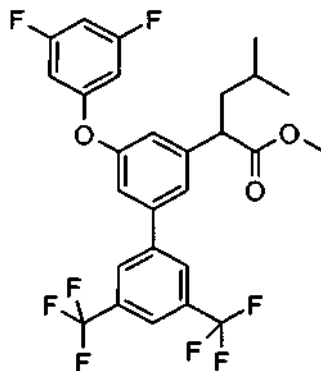
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 60 % a partir de éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo C**) y ácido 3-trifluorometilfenilborónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

b) ácido 2-[3',5'-bis-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 62 % a partir de éster metílico de ácido 2-[3',5'-bis-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3Cl): δ 7,95 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 3,76 (t, 1H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 0,94 (d, 6H).

Ejemplo 36**Ácido 2-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metilpentanoico**

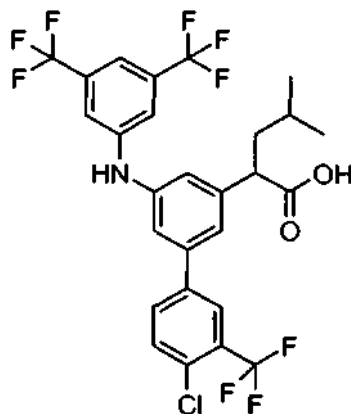
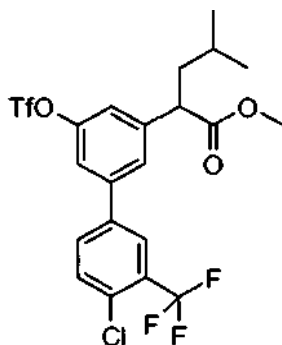
15 a) éster metílico de ácido 2-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



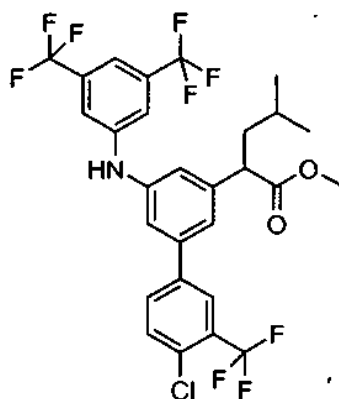
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 15 % a partir de éster metílico de ácido 2-[3',5'-bis-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo C**) y ácido 3,5-difluoro-fenilborónico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (g)**.

b) ácido 2-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 45 % a partir de éster metílico de ácido 2-[5-(3,5-difluoro-fenoxi)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 15, etapa (h)**.
 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3Cl): δ 7,95 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,59-6,51 (m, 3H), 2,64 (s, 2H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,59-1,53 (m, 1H), 0,95 (d, 6H).

Ejemplo 37**Ácido 2-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-4'-cloro-3'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico****a) éster metílico de ácido 2-(4'-cloro-5-trifluorometanosulfonilo-3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico**

Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (93 μl , 0,57 mmol) a una solución agitada de éster metílico de ácido 2-(4'-cloro-5-hidroxil-3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo A**) (150 mg, 0,38 mmol) y piridina (88 μl , 1,1 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, después se le añadió ácido clorhídrico 1 M. Se filtró la fase orgánica a través de una fritta de politetrafluoroetileno (PTFE) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (205 mg, al 100 %) como un aceite naranja.

b) éster metílico de ácido 2-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-4'-cloro-3'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

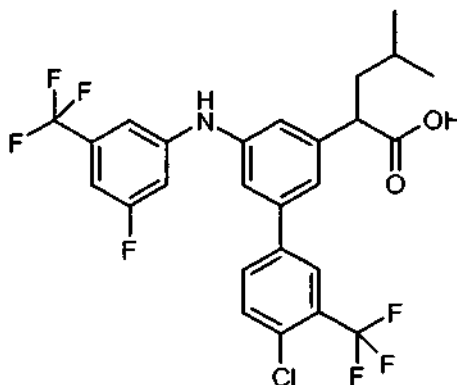
Se agitó una mezcla de éster metílico de ácido 2-(4'-cloro-5-trifluorometanosulfonilo-3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (48 mg, 0,10 mmol), 3,5-bis-(trifluorometil)-anilina (18 μ l, 0,12 mmol), terc-butóxido de sodio (9,8 mg, 0,10 mmol), Pd(OAc)₂ (2,5 mg, 0,01 mmol), 2-(di-terc-butilfosfino-1,1'-binaftilo) (3,5 mg, 0,01 mmol) y tolueno (1 ml) bajo radiación de microondas a 130 °C para 3 x 10 min. Se diluyó la mezcla con tolueno (9 ml), se lavo con HCl 1 M (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (dietiléter-éter de petróleo) para obtener el producto del título como un polvo incoloro (28 mg, al 44 %). Espectro de masas (ESI, m/z): 610, 612 (M-H).

c) ácido 2-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-4'-cloro-3'-trifluorometil bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

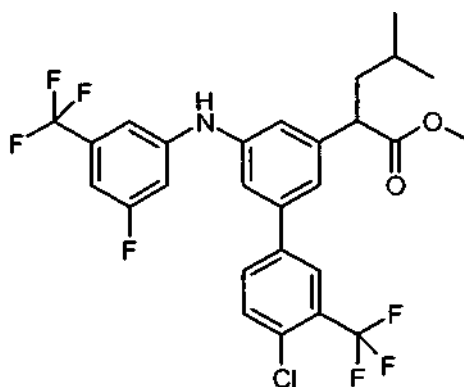
Se agitó una mezcla de éster metílico de ácido 2-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-4'-cloro-3'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico (10 mg, 0,02 mmol), THF (0,6 ml), LiOH ac. al 10 % (0,2 ml) y MeOH (0,6 ml) a 30 °C durante 3 h. Se concentró la solución y se diluyó el residuo con H₂O (1 ml) y después se acidificó con HCl concentrado (conc.). Se extrajo la solución acuosa con DCM (3 x 1 ml) y se filtraron las fases orgánicas a través de filtro de PTFE. Se concentró la solución a vacío para dar un residuo sólido. Se purificó el sólido usando HPLC preparativa en fase inversa (MeCN, H₂O) para proporcionar el compuesto del título (3 mg, al 30%). Espectro de masas (m/z, ESI) 598, 600 (M+H).

Ejemplo 38

Ácido 2-[4'-cloro-5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



a) éster metílico de ácido 2-[4'-cloro-5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

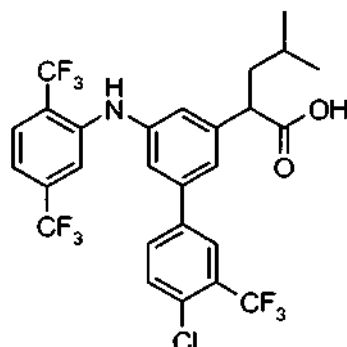


Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 28 % a partir de éster metílico de ácido 2-(4'-cloro-5-trifluorometanosulfonilo-3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico y 3-fluoro-5-(trifluorometil)anilina en las condiciones descritas en el **ejemplo 37, etapa (b)**. Espectro de masas (ES-, m/z): 560, 562 (M-H);

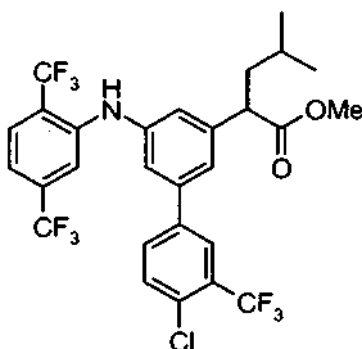
b) ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-fenoxi)-bifenil-3-il]-pentanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 73 % a partir de éster metílico de ácido 2-[4'-cloro-5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 37, etapa (c)**.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (s a, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 3H), 5,93 (s a, 1H), 3,65 (s a, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 0,90 (s a, 6H). Espectro de masas (ES+, m/z): 548, 550 (M+H)

Ejemplo 39**Ácido 2-[4'-cloro-5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**

- 5 a) éster metílico de ácido 2-[4'-cloro-5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

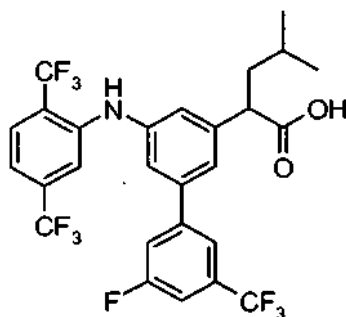


Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 35 % a partir de éster metílico de ácido 2-(4'-cloro-5-trifluorometanosulfonilo-3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico y 2,5-bis-(trifluorometil)anilina en las condiciones descritas en el **ejemplo 37, etapa (b)**.

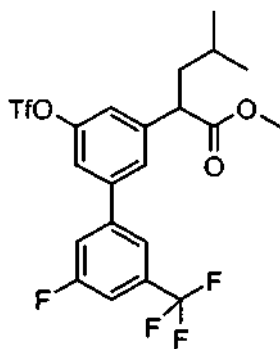
- 10 b) ácido 2-[4'-cloro-5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 86 % a partir de éster metílico de ácido 2-[4'-cloro-5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 37, etapa (c)**.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (s a, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,19 (m, 3H), 6,31 (s a, 1H), 3,75 (s a, 1H), 1,98 (m, 1 H), 1,76 (m, 1 H), 1,54 (m, 1H), 0,93 (s a, 6H). Espectro de masas (ESI+, m/z): 598, 600 (M+H)

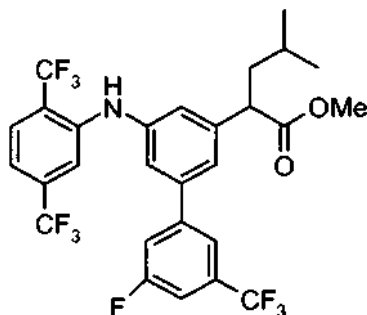
Ejemplo 40**Ácido 2-[5'-fluoro-5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**

- 20 a) éster metílico de ácido 2-(3'-fluoro-5-trifluorometanosulfonilo-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico



5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 91 % a partir de éster metílico de ácido 2-(3'-fluoro-5-hidroxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo B**) en las condiciones descritas en el **ejemplo 37, etapa (a)**. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,58; (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,44 (dm, 1H, $J=9,1$ Hz), 7,39 (m, 1H), 7,36, (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 0,94 (d, 6H, $J=6,8$ Hz).

b) éster metílico de ácido 2-[5'-fluoro-5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



10 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 100 % a partir de éster metílico de ácido 2-(5'-fluoro-5-trifluorometanosulfonilo-3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico y 2,5-bis-(trifluorometil)anilina en las condiciones descritas en el **ejemplo 37, etapa (b)**.

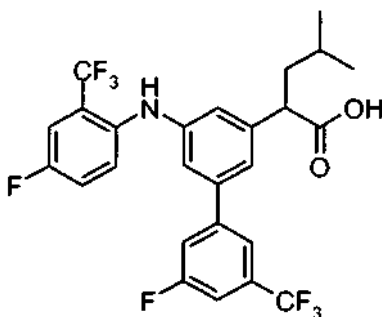
c) ácido 2-[5'-fluoro-5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 42 % a partir de éster metílico de ácido 2-[5'-fluoro-5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 37, etapa (c)**.

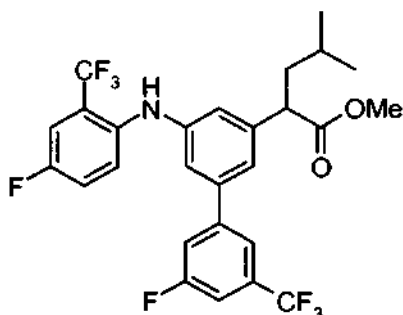
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 3,75 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 0,93 (m, 6H); Espectro de masas (ESI, m/z): 582 (M+H)

Ejemplo 41

20 **Ácido 2-[5'-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**



a) éster metílico de ácido 2-[5'-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 100 % a partir de éster metílico de ácido 2-(5'-fluoro-5-trifluorometanosulfonilo-3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo 40, etapa (a)**) y 4-fluoro-2-(trifluorometil)anilina en las condiciones descritas en el **ejemplo 37, etapa (b)**.

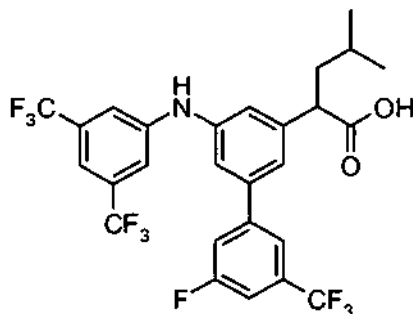
b) ácido 2-[5'-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

10 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 82 % a partir de éster metílico de ácido 2-[5'-fluoro-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 37, etapa (c)**.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,54 (s a, 1H), 7,41-7,29 (m, 4H), 7,18-7,02 (m, 4H), 5,94 (s a, 1H), 3,75 (1H), 1,99 (1H), 1,73 (1H), 1,56 (1H), 0,93 (6H); Espectro de masas (ESI, m/z): 532 (M+H)

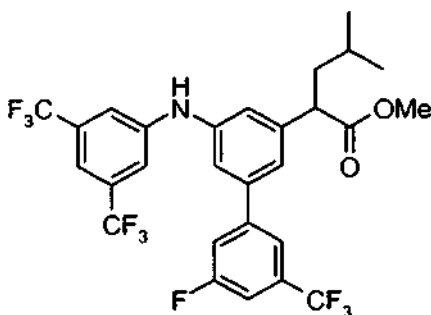
Ejemplo 42

Ácido 2-[5'-fluoro-5-(3,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



15

a) éster metílico de ácido 2-[5'-fluoro-5-(3,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometilbifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

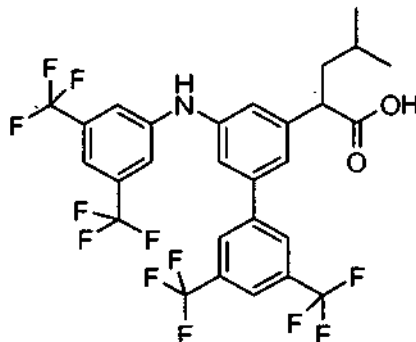


20 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 97 % a partir de éster metílico de ácido 2-(5'-fluoro-5-trifluorometanosulfonilo-3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo 40, etapa (a)**) y 3,5-bis-(trifluorometil)anilina en las condiciones descritas en el **ejemplo 37, etapa (b)**.

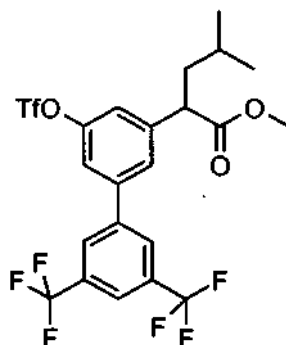
b) ácido 2-[5'-fluoro-5-(3,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 46 % a partir de éster metílico de ácido 2-[5'-fluoro-5-(3,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 37, etapa (c)**.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,56 (1H), 7,44-7,35 (m, 4H), 7,32 (d, 1H), 6,12 (1H), 3,78 (1H), 1,96 (1H), 1,78 (1H), 1,53 (1H), 0,92 (1H); Espectro de masas (ESI, m/z): 582 (M+H)

Ejemplo 43**Ácido 2-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**

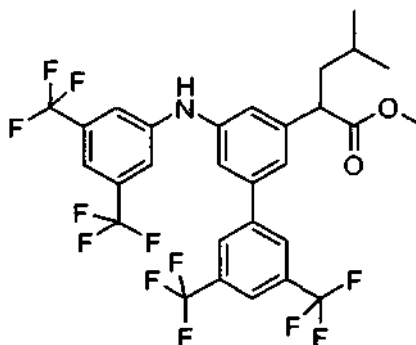
- 10 **a) éster metílico de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfonilo-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico**



- 15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 95 % a partir de éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **ejemplo C**) en las condiciones descritas en el **ejemplo 37, etapa (a)**. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 3,80 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 0,94 (d, 6H).

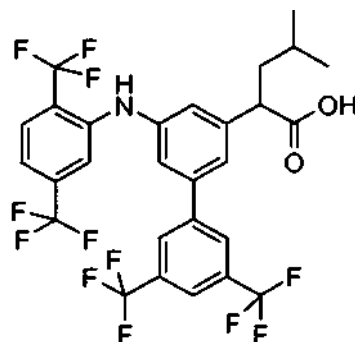
b) éster metílico de ácido 2-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

- 20 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 47 % a partir de éster metílico de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfonilo-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico y 3,5-bis-trifluorometil-anilina en las condiciones descritas en el **ejemplo 37, etapa (b)**.

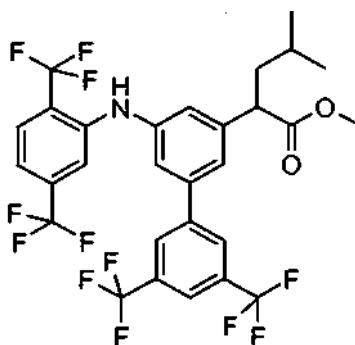


c) ácido 2-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 66 % a partir de éster metílico de ácido 2-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 37, etapa (c)**. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3Cl): δ 7,95 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,23-7,22 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,76 (t, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H), 0,95 (d, 6H).

Ejemplo 44**Ácido 2-[5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**

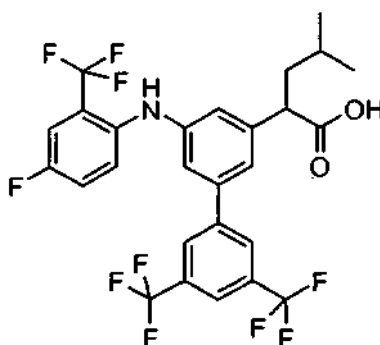
- 10 **a) éster metílico de ácido 2-[5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**



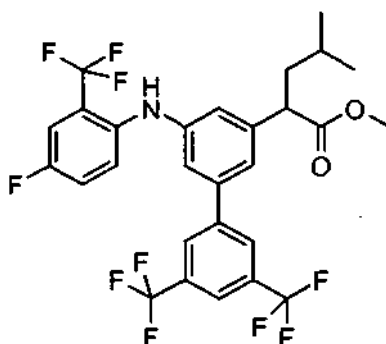
- 15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 39 % a partir de éster metílico de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfonilo-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (preparado en el **ejemplo 43, etapa (a)**) y 2,5-bis-trifluorometil-anilina en las condiciones descritas en el **ejemplo 37, etapa (b)**.

b) ácido 2-[5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

- 20 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 40 % a partir de éster metílico de ácido 2-[5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **ejemplo 37, etapa (c)**. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3Cl): δ 7,96 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,25 (s, 3H), 7,21 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,76 (t, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,61-1,54 (m, 1H), 0,95 (d, 6H).

Ejemplo 45**Ácido 2-[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**

a) éster metílico de ácido 2-[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 46 % a partir de éster metílico de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfonilo-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (preparado en el **ejemplo 43, etapa (a)**) y 4-fluoro-2-trifluorometil-anilina en las condiciones descritas en el **ejemplo 37, etapa (b)**.

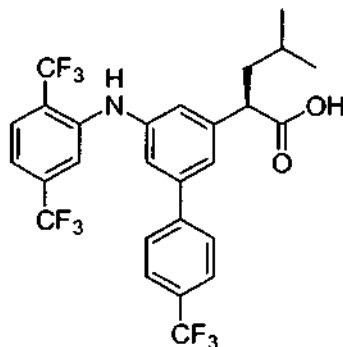
b) ácido 2-[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

10 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 83 % a partir de éster metílico de ácido 2-[5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamino)-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el ejemplo 37, etapa (c).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3Cl): δ 7,92 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 4H), 5,96 (s, 1H), 3,71 (t, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 1H), 0,94 (d, 6H).

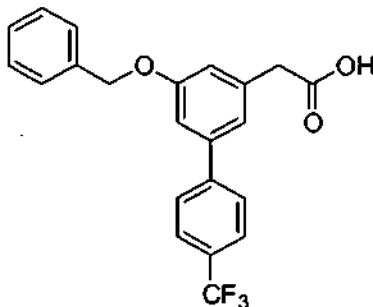
Ejemplo 46

Ácido (R) 2-[5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico



15

a) ácido 5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético



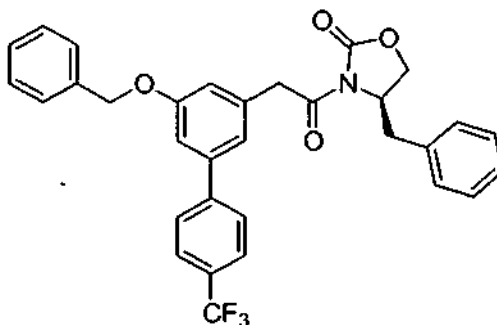
20

A una solución de éster etílico de ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (120 g, 0,29 mol) en THF (1,2 l) se le añadió agua (240 ml), $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (16 g, 0,32 mol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se filtró la solución y se concentró a vacío para eliminar el THF. Se acidificó el líquido espeso resultante hasta pH 2 mediante la adición de solución acuosa de HCl 2 N y se agitó mecánicamente la suspensión blanca durante 1 h a temperatura ambiente. Se recuperó el producto húmedo después de la filtración y se disolvió en

EtOAc (500 ml). Se separó la fase orgánica del agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para obtener ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (105 g, al 94 %).

RMN de ¹H (d₆-DMSO): δ 3,64 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,34-7,50 (m, 5H), 7,81 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 12,25 (s a, 0,6H); Calc. para C₂₂H₁₇F₃O₃ (M+H) 387,11, Hallado 387,1.

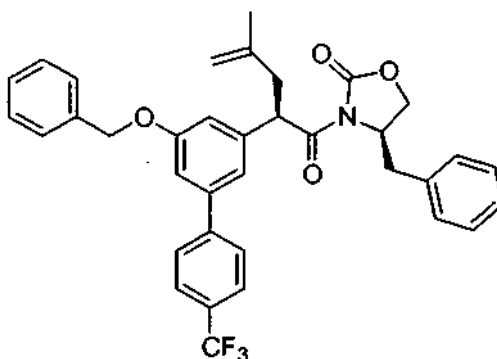
5 **b) 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetil]-oxazolidin-2-ona**



10 A una solución agitada mecánicamente de ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (20 g, 52 mmol) en THF (104 ml) a -78 °C se le añadieron N-metil morfolina (NMM) (6,3 ml, 57 mmol) y cloruro de trimetilacetilo (7,0 ml, 57 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de -70 °C. Se agitó esta mezcla a -78 °C durante 15 minutos y a 0 °C a 1h. Se eliminó por filtrado el sólido blanco para recibir el anhídrido en el filtrado, que se enfrió de nuevo a -78 °C. En un matraz separado, a una solución de (R)-(+)-4-bencil-2-oxazolidinona (9,6 g, 54,4 mmol) en THF (109 ml) a -78 °C se le añadió nBuLi (1,6 M en hexanos, 34 ml, 54,4 mol), gota a gota, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70 °C y se agitó a -78 °C durante 45 min. Se canuló este auxiliar quiral metalado al anhídrido a -78 °C y se calentó hasta 0 °C durante 1,5h. Se agitó la mezcla resultante adicionalmente a 0 °C durante 30 minutos y se desactivó mediante la adición de un exceso de solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se diluyó la solución con EtOAc (200 ml) y se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de N₂HCO₃ (3 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). Se secó la solución sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía en columna en gel de sílice de ISCO para proporcionar 20,3 g (72 %) de 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetil]-oxazolidin-2-ona como un sólido blanco.

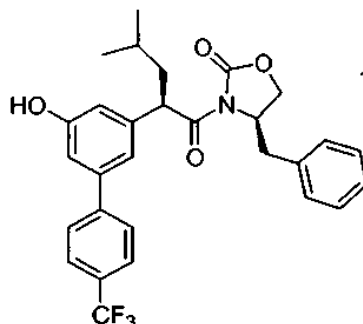
20 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2,76 (dd, 1H), 3,26 (dd, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,35 (c, 2H), 4,69 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,04-7,46 (m, 13H), 7,67 (s, 4H); Calc. para C₃₂H₂₆F₃NO₄ (M+H) 546,18, Hallado 546,3.

c) 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona



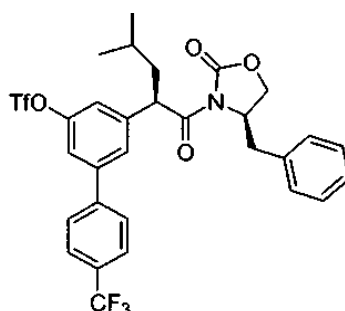
25 A una solución incolora de 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetil]-oxazolidin-2-ona (6,0 g, 11,00 mmol) en THF seco (22 ml) a -78 °C se le añadió hexametil disilazida de sodio (NaHMDS) (1 M en solución de THF, 12,11 ml, 12,11 mmol), gota a gota, manteniendo la temperatura interna por debajo de -75 °C. Se agitó la solución roja resultante a -78 °C durante 30 minutos. A esto se le añadió 3-bromo-2-metil propeno (4,44 ml, 44 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -75 °C. Cuando la adición estaba casi completa, el sistema se volvió verde. En ese punto, se retiró rápidamente el baño de hielo seco y se reemplazó con un baño de hielo húmedo y se completó la adición. Se agitó la mezcla de reacción adicionalmente a 0 °C durante 30 min y se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se diluyó el sistema con EtOAc (100 ml) y se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 50 ml) y se secó (MgSO₄). Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó la mezcla en bruto en una columna de gel de sílice de ISCO para proporcionar 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (6,3 g, al 95 %). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,80 (s, 3H), 2,46 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H), 3,32 (dd, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,80 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,48 (dd, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,21-7,49 (m, 11H), 7,67 (s, 4H); Calc. para C₃₆H₃₂F₃NO₄ (M+H) 600,23, Hallado 600,3.

35

d) 4-bencil-3-[2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona

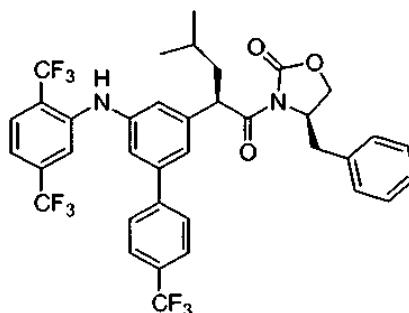
A una solución de 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (6,7 g, 11,2 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (670 mg; al 10 % en peso). Se hidrogenó la suspensión negra a $326,26 \times 10^3$ Pa- $326,26 \times 10^3$ Pa (45-45 psi) durante la noche. Se filtró la mezcla a través de celite y se eliminó el disolvente a vacío para obtener 4-bencil-3-[2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona relativamente pura (5,4 g, al 93 %).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,94 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 5,25 (t, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,21-7,37 (m, 6H), 7,67 (s, 4H); Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_4$ (M+H) 512,20, Hallado 512,3.

e) éster 5-[1-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-carbonil)-3-metil-butil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico

A una solución de 4-bencil-3-[2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona (32 g, 62,6 mmol) en diclorometano (170 ml) se le añadió piridina (15,0 ml). Se enfrió el sistema hasta 0°C . A esta solución fría se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (16 ml, 94 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 5°C y se agitó durante otras 0,5 h a 0°C . Se vertió esta mezcla de reacción en una mezcla de HCl 1 N (100 ml) y hielo húmedo (25 g) y se agitó durante 0,5 h. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 100 ml). Se lavaron las fracciones combinadas con agua (2 x 100 ml), solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas (MgSO_4) y se concentraron a vacío para recibir un líquido rojizo que se purificó por cromatografía en columna de ISCO para recibir éster 5-[1-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-carbonil)-3-metilbutil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico (34 g, al 84 %).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,96 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,33 (t, 1H), 7,20-7,38 (m, 7H), 7,70 (m, 5H); Calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{NO}_6\text{S}$ (M+H) 644,15, Hallado 644,2.

f) 4-bencil-3-[2-[5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona

5 A una solución de éster 5-[1-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-carbonil)-3-metil-butil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-ílico de ácido trifluoro-metanosulfónico (4,84 g, 7,53 mmol) en tolueno (38 ml) en un tubo cerrado se le añadieron 2,5-bis-trifluorometil-fenilamina (1,42 ml, 9,04 mmol), [1,1']binaftalenil-2-il-di-terc-butil-fosfano (300 mg, 0,75 mmol), Pd(OAc)₂ (169 mg, 0,75 mmol) y KOtBu (7,53 ml de solución 1,0 M en THF, 7,53 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 120 °C durante 1 h. A esto se le añadió otra porción de cada uno de [1,1']binaftalenil-2-il-di-terc-butil-fosfano (300 mg, 0,75 mmol), Pd(OAc)₂ (169 mg, 0,75 mmol) y KOtBu (3,77 ml de solución 1,0 M en THF, 3,77 mmol) y se calentó durante 1 h adicional. Se enfrió el sistema hasta temperatura ambiente y se desactivó mediante la adición lenta de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se secó la fracción orgánica (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía en columna de ISCO para obtener 4-bencil-3-{2-[5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoil}-oxazolidin-2-ona (2,32 g, al 43 %).

10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,97 (d, 3H), 0,99, (d, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,78 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 5,28 (t, 1H), 6,32 (s, 1H), 7,17-7,40 (m, 9H), 7,59 (s, 1H), 7,69 (m, 5H); Calc. para C₃₇H₃₁F₉N₂O₃ (M+H) 723,22, Hallado 723,3.

15 **g) ácido (R)-2-[5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**

A una solución de 4-bencil-3-{2-[5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoil}-oxazolidin-2-ona (2,55 g, 3,53 mmol) en THF (15 ml) se le añadió agua (5 ml). Se enfrió el sistema hasta 0 °C. A esta solución fría se le añadió LiOH·H₂O (148 mg, 3,53 mmol) y H₂O₂ al 30 % (1,20 ml, 10,59 mmol) y se agitó a 0 °C durante 15 min. Se desactivó el exceso de H₂O₂ mediante la adición de solución acuosa 1,5 M de Na₂SO₃ (7,06 ml, 10,59 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío. Se acidificó el líquido resultante hasta pH = 2 mediante la adición de solución acuosa 1 N de HCl. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 50 ml) y se secó (MgSO₄). Se concentró la mezcla a vacío para recibir una mezcla en bruto que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice de ISCO para proporcionar ácido (R) 2-[5-(2,5-bis-trifluorometil-fenilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico (1,15 g, al 58 %).

25 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,94 (d, 6H), 1,56 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 3,74 (t, 1H), 6,32 (s, 1H), 7,17-7,29 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,67 (m, 5H); Calc. para C₂₇H₂₂F₉N₂O₂ (M+H) 564,15, Hallado 564,3.

Determinación del efecto de los compuestos de acuerdo con la invención sobre la ciclooxigenasa-1 y la ciclooxigenasa-2 (Cox-1, Cox-2)

30 Se determinó la inhibición de Cox-1 y Cox-2 usando el ensayo colorimétrico de cribado de inhibidor de Cox proporcionado por Cayrman Chemical Company, Ann Arbor, MI, Estados Unidos. (N.º de cat. 760111) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Los compuestos de la invención mostrarán una inhibición <50 % a 100 µM.

Cribado de los compuestos de la invención por su actividad moduladora de γ-secretasa

35 Se llevó a cabo el cribado usando células SKNBE2 portadoras de la APP 695 natural, cultivadas en mezcla DMEM/NUT F12 (HAM) proporcionada por Gibco (N.º de cat. 31330-38) que contenía suero/Fe al 5 % complementado con un 1 % de aminoácidos no esenciales.

Se hicieron crecer las células hasta cerca de la confluencia.

Se realizó el cribado usando el ensayo descrito en Citron *et al.*, (1997) Nature Medicine 3: 67.

Valores de CI₅₀ de compuestos de la invención seleccionados sobre la actividad γ-secretasa.

40 Intervalo de actividad 10-100 µM

ácido 2-(5-(4-fluorofenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico; (ejemplo I) ácido 2-(5-(fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico; (ejemplo II)

Compuesto N.º	CE ₅₀ de Aβ 42 de WTAPP SKNBE2, µM	% de inhibición de Aβ 42 de WTAPP SKNBE2 a 3 µM
1		73
2		62
3	0,30	
4	0,29	
5		79
6		66
7	0,42	

ES 2 400 530 T3

(continuación)

Compuesto N.º	CE ₅₀ de Aβ 42 de WTAPP SKNBE2, μM	% de inhibición de Aβ 42 de WTAPP SKNBE2 a 3 μM
8	0,20	
9	0,28	
10	0,41	
11	0,50	
12		81
13		52
14		17
15		65
16	2,25	
17	1,85	
18		19
19		22
20	0,66	
21	0,14	
22		81
23		80
24		45
25		54
26		58
27	0,77	
28		-3
29		62
30	0,33	
31		84
32		87
33		59
34	0,26	
35		90
36		90
37	0,46	
38	0,11	
39		95
40	0,33	
41		67
42		75
43		89
44	0,24	
45		85
46	0,10	

Demostración del efecto *in vivo*

- Se pueden usar agentes de disminución de A β 42 de la invención para tratar la EA en mamíferos tales como seres humanos o, de forma alternativa, en un modelo animal validado tal como el ratón, la rata o la cobaya. Puede que al mamífero no se le haya diagnosticado la EA, o puede no tener una predisposición genética a la EA, pero puede ser transgénico, de forma que sobreproduzca y, con el tiempo deposite A β de una manera similar a la observada en seres humanos afectados por la EA.
- Se pueden administrar agentes de disminución de A β 42 en cualquier forma estándar usando cualquier procedimiento estándar. Por ejemplo, pero sin limitación, los agentes de disminución de A β 42 pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se toman por vía oral o por inyección. Se pueden administrar agente de disminución de A β 42 a cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de A β 42 en la sangre, el plasma sanguíneo, el suero, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o el cerebro.
- Para determinar si la administración aguda de un agente de disminución de A β 42 reduciría o no la concentración de A β 42 *in vivo*, se pueden usar roedores no transgénicos, p. ej., ratones o ratas. De forma alternativa, se pueden usar ratones Tg2576 de dos a tres meses de edad que expresa APP695 que contiene la variante "sueca" o un modelo de ratón transgénico desarrollado por el Dr. Fred Van Leuven (K.U. Leuven, Bélgica) y sus colaboradores, con expresión específica de neuronas de un mutante clínico de la proteína precursora amiloide humana [V717I] (Moechars *et al.*, 1999 J. Biol. Chem. 274, 6483). El ratón transgénico único presenta acumulación espontánea progresiva de β -amiloide (A β) en el cerebro, dando lugar con el tiempo a placas amiloides en el subículo, el hipocampo y la corteza. Los animales de esta edad tienen concentraciones altas de A β en el cerebro, pero no depósito de A β detectable. Se examinará a los ratones tratados con el agente de disminución de A β 42 y se compararán con los no tratados o tratados con vehículo y se cuantificarán las concentraciones cerebrales de A β 42 soluble, y la A β total se cuantificará mediante técnicas estándar, por ejemplo, usando ELISA. Los periodos de tratamiento pueden variar desde horas hasta días y se ajustarán basándose en los resultados de la disminución de A β 42 una vez se pueda establecer un curso temporal de inicio del efecto.
- Se muestra un protocolo típico para medir la disminución de A β 42 *in vivo*, pero es sólo una de muchas variaciones que se podrían usar para optimizar las concentraciones de A β detectable. Por ejemplo, se pueden disolver alícuotas de compuestos en DMSO (volumen igual a 1/10^o del volumen de la formulación final), agitarlas con vórtex y diluirlas adicionalmente (1:10) con una solución al 10 % (p/v) de ciclodextrina hidroxipropil β (HBC, Aldrich, N.º de ref. 33.260-7) en PBS, después de lo cual se sonicar durante 20 segundos.
- Se pueden administrar agentes de disminución de A β 42 como una única dosis oral administrada de tres a cuatro horas antes del sacrificio y el análisis o, de forma alternativa, se podrían administrar a lo largo de un curso de días y sacrificar a los animales de tres a cuatro horas después de administrar la dosis final.
- En el sacrificio se recoge sangre. La recogida de sangre se realiza por medio de una punción cardiaca durante la anestesia con una mezcla de Ketalar (cetamina), Rompun (xilazina al 2 %) y atropina (2:1:1) y se recoge en tubo de recogida tratados con EDTA. Se centrifuga la sangre a 4000 g durante 5 minutos a 4 °C y se recupera el plasma para su análisis.
- Se anestesia a los ratones con una mezcla de Ketalar (cetamina), Rompun (xilazina al 2 %) y atropina (2:1:1) y se realiza un lavado intracardiaco con suero fisiológico a 4 °C.
- Se retira el cerebro del cráneo y se separan el rombencéfalo y el prosencéfalo con un corte en el plano frontal (coronal). Se retira el cerebelo. Se divide el prosencéfalo equitativamente en hemisferio izquierdo y derecho usando un corte longitudinal en la línea media.
- Inmediatamente, se sumerge un hemisferio en nitrógeno líquido y se almacena a -70 °C hasta su homogeneización para los ensayos bioquímicos.
- Se homogeneizan los cerebros usando un Potter, un tubo de vidrio (sin detergente, de 2 cm³) y un homogeneizador mecánico (650 rpm). Como tampón de homogeneización se usa un volumen de 6,5 x 1/2 del peso de cerebro de tampón Tris/HCl 20 mM recién preparado (pH 8,5) con inhibidores de proteinasas (1 comprimido por 50 ml de tampón Tris/HCl, TM completo, Roche, Mannheim, Alemania).
- Se transfieren las muestras desde -70 °C a un soporte de muestras con nitrógeno líquido y se precalienta cada muestra individual por incubación de la base durante unos pocos minutos antes de la homogeneización. Se recogen los homogeneizados en tubos de centrifuga TLX de Beckman y se recogen sobre hielo antes de la centrifugación. Entre dos muestras, se aclaran cuidadosamente el Potter y el tubo de vidrio con agua destilada y se secan con papel absorbente.
- Se centrifugan las muestras en una centrifuga enfriada previamente (Beckman, Mannheim, Alemania) durante 1 hora y 20 minutos a 48000 rpm (135.000 x g) a 4 °C. Se separa el sobrenadante (fracción soluble que contiene APP y péptidos amiloides secretados) del sedimento (fracción de membrana que contiene fragmentos de APP unidos a membrana y péptidos amiloides asociados en placas en el caso de ratones de edad avanzada).

5 Se montan columnas de fase inversa pequeñas (cartuchos C18-Sep-Pack Vac de 3cc, Waters, Massachusetts, MA) en un sistema de vacío y se lavan con acetonitrilo al 80 % en ácido trifluoroacético (A-TFA) al 0,1 % seguido de TFA al 0,1 % dos veces. Después se aplican las muestras y se lavan las columnas sucesivamente con A-TFA al 5 % y al 25 %. Se eluyen péptidos amiloides con A-TFA al 75 % y se recogen los eluatos en tubos de 2 ml sobre hielo. Se liofilizan los eluatos en un concentrador Speedvac (Savant, Farmingdale, NY) durante la noche y se redisolviéron en 240 µl del diluyente de muestra proporcionado con los kits de ELISA.

10 Para cuantificar la cantidad de Aβ-42 humano en la fracción soluble de los homogeneizados de cerebro, se usan kits de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) disponibles comercialmente (h Amiloid β42 ELISA high sensitive, The Genetics Company, Zúrich, Suiza). Se realiza el ELISA de acuerdo con el protocolo del fabricante.

15 Brevemente, se prepara el patrón (una dilución de Aβ1-42 sintético) y las muestras en una placa de polipropileno de 96 pocillos sin capacidad de unión a proteínas (Greiner bio-one, Frickenhausen, Alemania). Las diluciones del patrón con concentraciones finales de 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3 y 15,6 pg/ml y las muestras se preparan en el diluyente de muestra, proporcionado con el kit de ELISA, hasta un volumen final de 60 µl. Se añaden las muestras, los patrones y los blancos (50 µl) a la placa de poliestirol con recubrimiento anti-Aβ (el anticuerpo de captura reconoce selectivamente el extremo C-terminal del antígeno) además con un conjugado de anticuerpo anti-Aβ selectivo (anticuerpo de detección biotinilado) y se incubaron durante la noche a 4 °C para permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide-anticuerpo. Al día siguiente, se añade un conjugado de estreptavidina-peroxidasa, seguido 30 minutos después de una adición de mezcla de TMB/peróxido, dando lugar a la conversión del sustrato en un producto coloreado. Esta reacción se detiene mediante la adición de ácido sulfúrico (1 M) y se mide la intensidad del color por medio de fotometría con un lector de ELISA con un filtro de 450 nm. Se obtiene la cuantificación del contenido en Abeta de la muestra comparando la absorbancia con una curva patrón realizada con Aβ1-42 sintético.

20

En este modelo, sería ventajosa una disminución de Aβ42 de al menos el 20 % en comparación con animales no tratados.

Datos *in vivo*

25 Dosis oral de 30 mg/kg en el punto temporal de 4 h

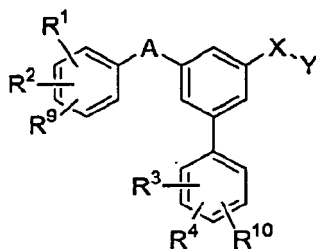
Compuesto N.º	JNJ N.º	Eficacia en ratón.	Eficacia en rata.
		% de disminución de Aβ 42	% de disminución de Aβ 42
21	40364662	25	na
30	40333709	43	na
46	40361113	18	30

30 Aunque la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, se entenderá que la puesta en práctica de la invención engloba todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales como dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes y sus equivalentes.

Todas las publicaciones divulgadas en la memoria descriptiva anterior se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general (I)



en la que A es O o NH;

- 5 X es-CR₅R₆ en el que R₅ y R₆ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, y terc-C₄H₉; en el que en cualquiera de los grupos alquilo uno o más átomos de H pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, F, Cl, Br y I; o R₅, R₆ conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo;
- 10 R₁, R₂, R₃ y R₄ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, OH, alquilo C₍₁₋₄₎, alcoxi C₍₁₋₄₎, -N(CH₃)₂, -SO₂CH₃, CN, OCF₃, -C(O)CH₃, OCH₃, CF₃, F y Cl; en los que dichos alquilo C₍₁₋₄₎ y alcoxi C₍₁₋₄₎ están opcionalmente sustituidos independientemente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en I, Br, F y Cl;

Y es CO₂H;

- 15 R₉ y R₁₀ son independientemente H, F o CF₃;
y sus solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

X es-CR₅R₆ en el que R₅ y R₆ son H, CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉ o terc-C₄H₉;
y sus solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

20 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:

R₁ y R₂ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en CF₃, H, F, Cl, OCH₃, alquilo C₍₁₋₄₎ y CN.

R₃ y R₄ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, CF₃, F y Cl;

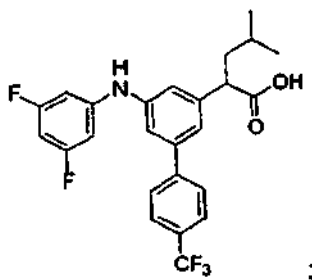
R₉ es H o F;

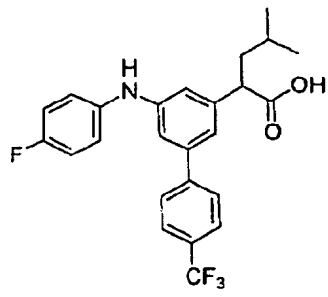
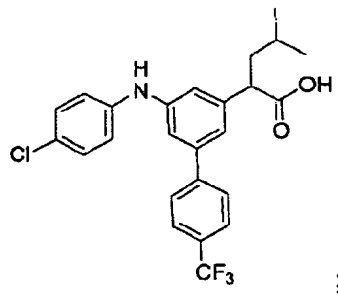
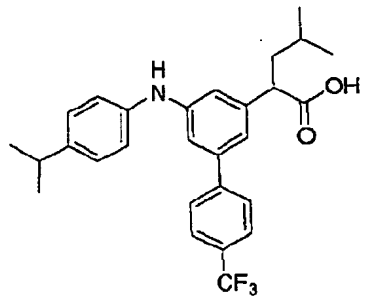
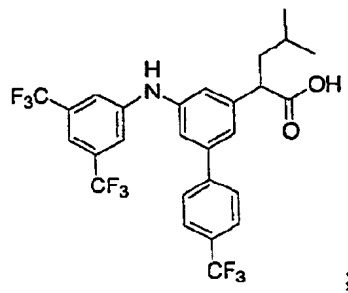
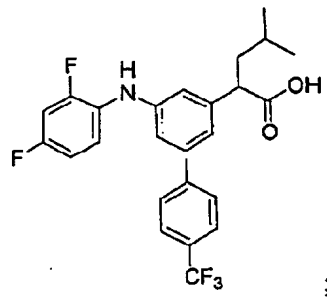
25 R₁₀ es H;

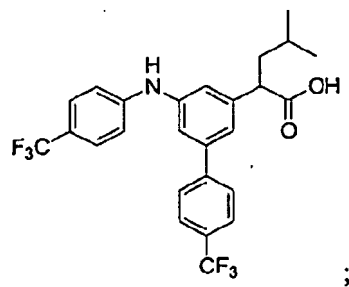
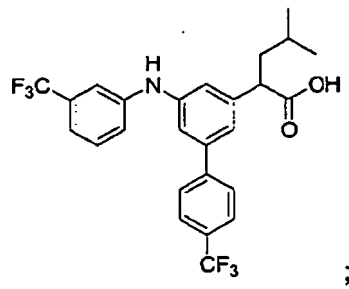
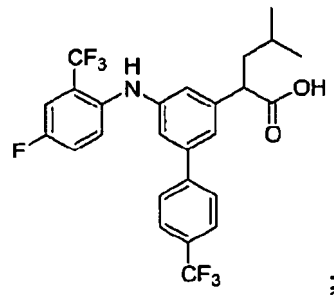
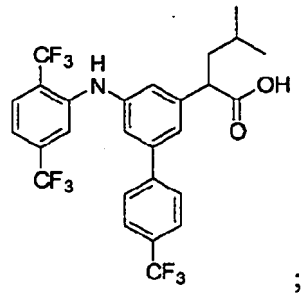
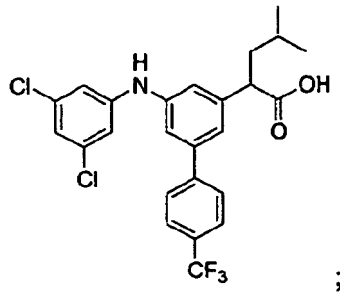
y sus solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

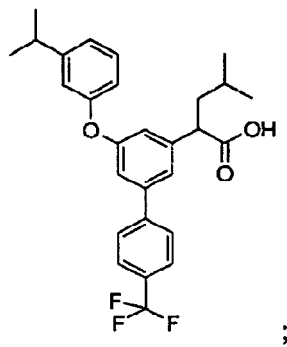
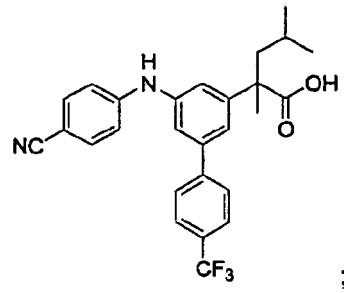
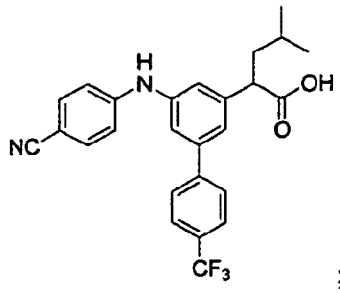
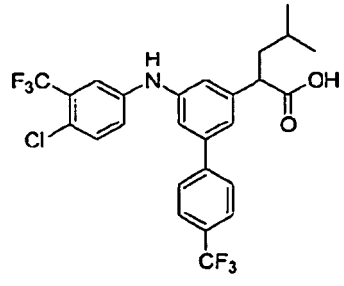
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-(5-(4-fluorofenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico; ácido 2-(5-(fenoxi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico y sus solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

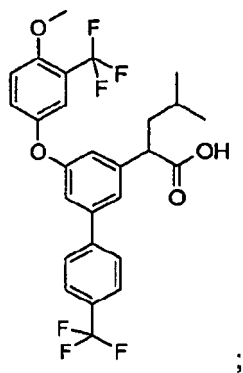
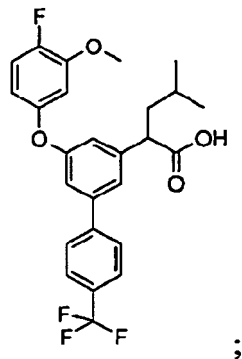
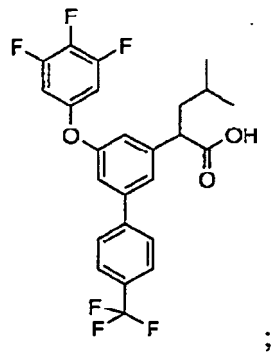
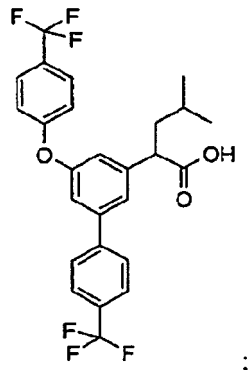
30 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

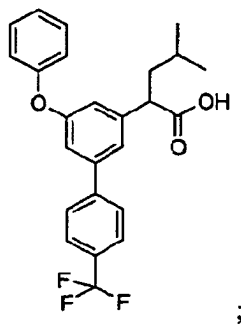
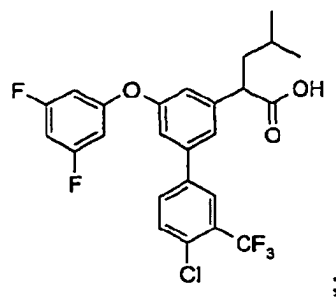
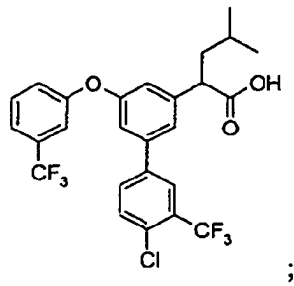
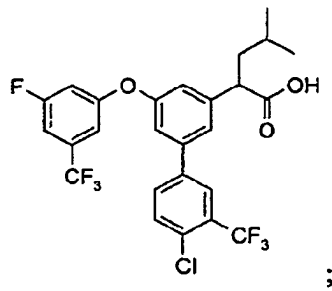
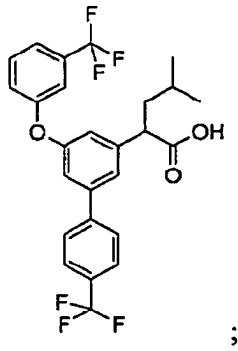


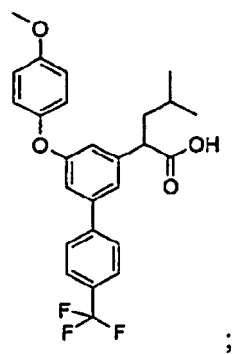
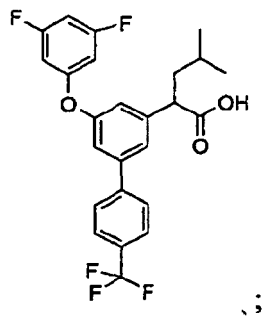
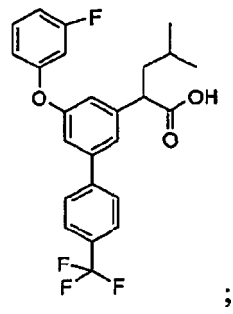
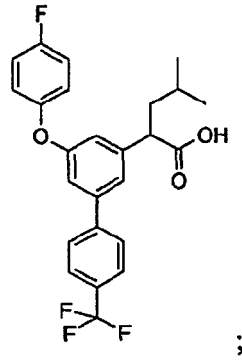


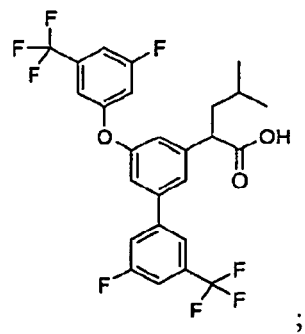
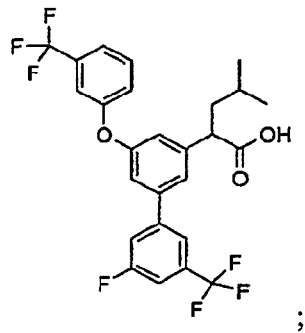
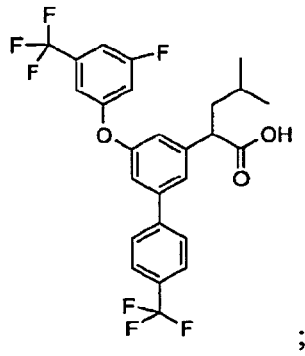
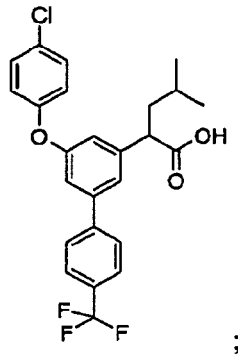


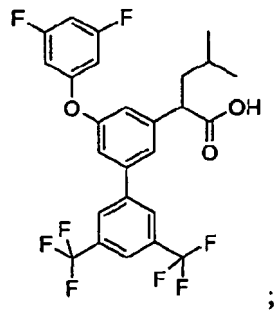
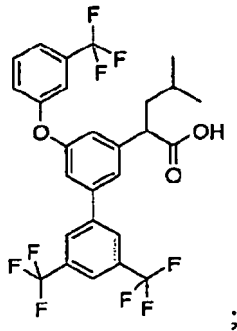
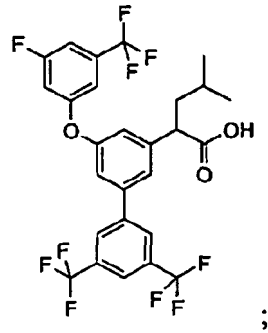
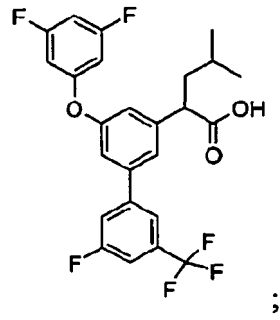


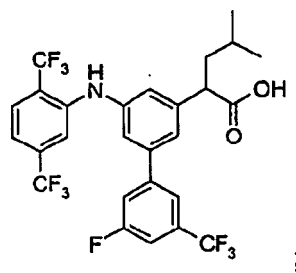
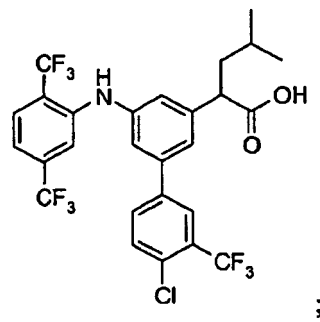
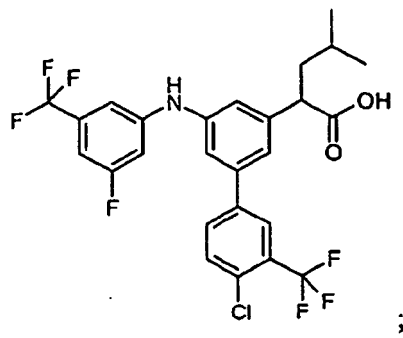
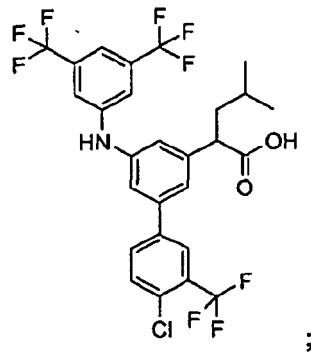


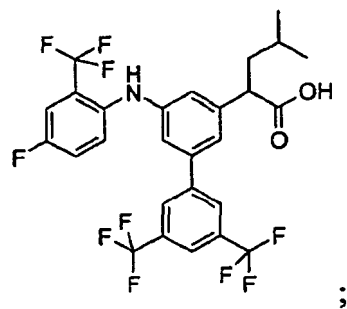
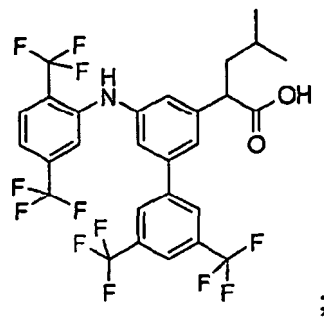
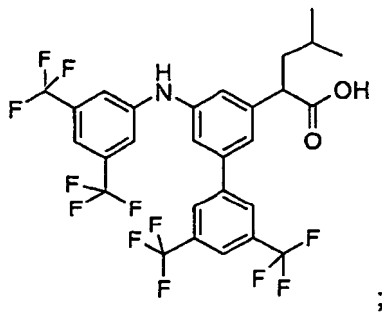
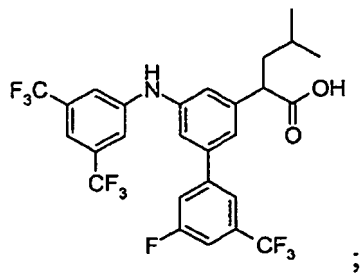
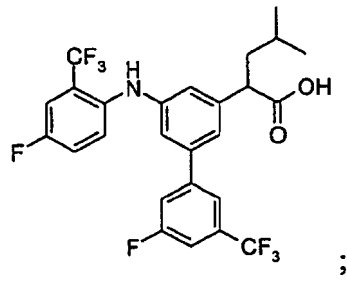


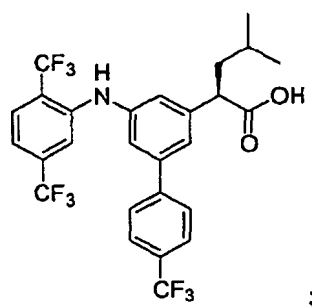












y sus solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como un medicamento.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquier de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, angiopatía cerebral amiloide, demencia multiinfarto, demencia pugilística y síndrome de Down.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 mezclado con un vehículo inerte.
10. Un procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, con A siendo O, que comprende las etapas siguientes:
- tratar un compuesto de dihalurofluorobenceno, con un alcohol bencílico en presencia de un hidruro de metal alcalino;
 - tratar el producto con un derivado de éster malónico adecuado en presencia de un hidruro de metal alcalino y un haluro de metal;
 - tratamiento en un disolvente ácido;
 - acoplamiento a un derivado de ácido borónico;
 - opcionalmente, alquilar el compuesto resultante;
 - eliminación del grupo protector de bencilo;
 - convertir el fenol en un éter bifenílico;
 - conversión del éster en el ácido.
 - resolución opcional de la mezcla racémica en enantiómeros.
11. Un procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 con A siendo S, que comprende las etapas establecidas en la reivindicación 10, con la excepción de que el hidruro de metal alcalino está reemplazado por una base adecuada y el alcohol bencílico está reemplazado por un ariltiol.
12. Un procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, con A siendo NH, que comprende las etapas siguientes:
- tratar un compuesto de dihalurofluorobenceno, con un alcohol bencílico en presencia de un hidruro de metal alcalino;
 - tratar el producto con un derivado de éster malónico adecuado en presencia de un hidruro de metal alcalino y un haluro de metal;
 - tratamiento en un disolvente ácido;
 - acoplamiento con una anilina
 - eliminación del grupo protector de éter bencílico;
 - convertir el compuesto hidroxilado resultante en un triflato y acoplarlo a un ácido borónico;

- g) opcionalmente, alquilar el producto resultante;
- h) conversión del éster en el ácido.
- i) resolución opcional de la mezcla racémica en enantiómeros.

13. Procedimiento de preparación de un medicamento que comprende las etapas de:

- 5 a) preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y
- b) formulación de un medicamento que contiene dicho compuesto.