

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 833**

51 Int. Cl.:

C07C 57/42 (2006.01)

C07C 57/58 (2006.01)

C07C 57/60 (2006.01)

C07C 59/56 (2006.01)

C07C 59/88 (2006.01)

C07C 255/57 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2008** **E 08839085 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013** **EP 2215043**

54 Título: **Moduladores enlazados de carbono de γ -secretasa**

30 Prioridad:

19.10.2007 US 981209 P

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

24.04.2013

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (50.0%)

TURNHOUTSEWEG 30

2340 BEERSE, BE y

CELLZOME LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

HO, CHIH YUNG;

ZHANG, YAN;

BURCKHARDT, SVENJA y

JONES, ALISON

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 401 833 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

Moduladores enlazados de carbono de γ -secretasa.

5 CAMPO DE LA INVENCION

10 [0001] La presente invención se refiere al uso de compuestos que tienen la Fórmula general I, en la que las definiciones o A, X, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ se proporcionan en la memoria descriptiva. Los compuestos de Fórmula I resultan útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la γ -secretasa, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 [0002] La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo marcado por la pérdida de memoria, la cognición y la estabilidad conductual. La EA aflige al 6%-10% de la población mayor de 65 años de edad y hasta al 50% de más de 85 años de edad. Es la causa principal de demencia y la tercera causa principal de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Actualmente no existe un tratamiento eficaz para la EA. El coste neto total relacionado con la EA en los EE.UU. supera los 100 mil millones de dólares anuales.

20 [0003] La EA no tiene una etiología simple, sin embargo, se ha asociado con determinados factores de riesgo, que incluyen (1) la edad, (2) la historia familiar (3) y el traumatismo craneal; otros factores incluyen las toxinas ambientales y el bajo nivel educativo. Las lesiones neuropatológicas específicas en las cortezas límbica y cerebral incluyen ovillos neurofibrilares intracelulares que consisten en la proteína tau hiperfosforilada y la deposición extracelular de agregados fibrilares de péptidos beta amiloides (placas amiloides). El componente principal de las
25 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 de amiloide. Otra variante es el péptido A β 1-40 (Abeta-40). El beta amiloide es el producto proteolítico de una proteína precursora, la proteína precursora beta amiloide (beta-APP o APP).

30 [0004] Las formas autosómicas dominantes familiares de inicio temprano de la EA se han relacionado con mutaciones de aminoácidos en la proteína precursora β -amiloide (β -APP o APP) y en las proteínas presenilina 1 y 2. En algunos pacientes, las formas de inicio tardío de la EA se han correlacionado con un alelo específico del gen de la apolipoproteína E (ApoE), y, más recientemente, el hallazgo de una mutación en la macroglobulina alfa 2, que puede estar vinculada a al menos el 30% de la población con EA. A pesar de esta heterogeneidad, todas las formas
35 de EA presentan hallazgos patológicos similares. El análisis genético ha proporcionado las mejores pistas para un enfoque terapéutico lógico de la EA. Todas las mutaciones encontradas hasta la fecha, influyen en la producción cuantitativa o cualitativa de los péptidos amiloidogénicos conocidos como péptidos Abeta (A β), específicamente el A β 42, y han dado un fuerte apoyo a la "hipótesis de la cascada amiloide" de la EA (Tanzi y Bertram, 2005, Cell 120, 545). El vínculo probable entre la generación de péptido A β y la patología de la EA enfatiza la necesidad de una
40 mejor comprensión de los mecanismos de producción de A β y justifica claramente un enfoque terapéutico en la modulación de los niveles de A β .

45 [0005] La liberación de péptidos A β está modulada por al menos dos actividades proteolíticas denominadas escisión por β - y γ -secretasa en el extremo N-terminal (enlace Met-Asp) y el extremo C-terminal (restos 37-42) del péptido A β , respectivamente. En la ruta secretora, existe evidencia de que la β -secretasa escinde primero, lo que conduce a la secreción de s-APP β (S β) y a la retención de un fragmento carboxilo terminal unido a la membrana de 11 kDa (CTF). Se cree que este último da lugar a péptidos A β después de la escisión por la γ -secretasa. La cantidad de la isoforma más larga, A β 42, está aumentada selectivamente en pacientes que portan determinadas mutaciones en una proteína concreta (presenilina), y estas mutaciones se han correlacionado con el inicio temprano de la
50 enfermedad de Alzheimer familiar. Por lo tanto, muchos investigadores creen que la A β 42 es la principal responsable de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

55 [0006] Recientemente se ha puesto de manifiesto que la actividad de la γ -secretasa no puede atribuirse a una única proteína concreta, sino que de hecho está asociada a un conjunto de proteínas diferentes. La actividad de la gamma-secretasa reside en un complejo de multiproteínas que contiene al menos cuatro componentes; el heterodímero presenilina (PS), nicastrina, aph-1 y pen-2. El heterodímero PS consiste en los fragmentos PS amino y carboxilo terminal generados por la endoproteólisis de la proteína precursora. Los dos aspartatos del sitio catalítico están en la interfase de este heterodímero. Recientemente se ha sugerido que la nicastrina sirve como receptor del sustrato de la gamma-secretasa. Las funciones de los demás miembros de la gamma-secretasa son desconocidas,
60 pero todas ellas son necesarias para la actividad (Steiner, 2004 Curr. Alzheimer Research 1(3):175-181).

[0007] Por lo tanto, aunque el mecanismo molecular de la segunda etapa de escisión se ha mantenido esquivo hasta ahora, el complejo γ -secretasa se ha convertido en una de las dianas principales en la búsqueda de compuestos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

65

Se han propuesto diversas estrategias para dirigirse a la gamma-secretasa en la enfermedad de Alzheimer, desde dirigirse directamente al sitio catalítico, a desarrollar inhibidores específicos de sustrato y moduladores de la actividad de la gamma-secretasa (Marjaux *et al.*, 2004. Drug Discovery Today Therapeutic Strategies, Volumen 1, 1-6). Por consiguiente, se describieron una variedad de compuestos que tenían las secretasas como diana (Larner, 2004. Secretases as therapeutics targets in Alzheimer's disease: patentes 2000-2004. Expert Opin. Ther. Patentes 14, 1403-1420).

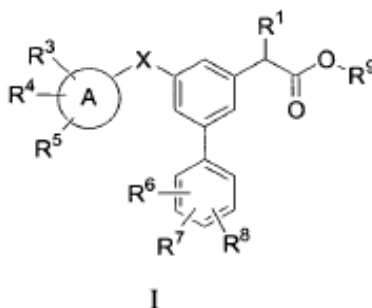
[0008] De hecho, este hallazgo fue apoyado recientemente por estudios bioquímicos en los que se demostró un efecto de determinados AINE sobre la γ -secretasa (Weggen *et al.*, (2001) Nature 414, 6860, 212 y WO 01/78721 y EE.UU. 2002/0128319; Morihara *et al.*, (2002) J. Neurochem. 83, 1009; Eriksen (2003) J. Clin. Invest. 112, 440). Las limitaciones potenciales para el uso de los AINE para evitar o tratar la EA son su actividad inhibidora de las 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).

[0009] El documento EP 1 650 183 describe ácidos benciloxi-bifenil acéticos para su uso como medicamento, preferentemente para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El documento WO 2006/008558 describe ácidos bifenilacéticos para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la deposición de β -amiloide en el cerebro.

[0010] Por lo tanto, existe una gran necesidad de nuevos compuestos que modulen la actividad de la γ -secretasa abriendo de este modo nuevas vías para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El objeto de la presente invención es proporcionar tales compuestos.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0011] La invención comprende los compuestos que tienen la Fórmula general (I)



en la que A es fenilo, piridilo, o bifenilo;

X es CH₂, CH₂CH₂, C(O), CH=CH, C≡C, o CHOH;

R¹ es i-C₄H₇;

R³ es H, CF₃, F, Cl, OCH₃, alquilo C₍₁₋₄₎, o CN;

R⁶ es CF₃;

R⁴ y R⁵ son CF₃, H, F o Cl;

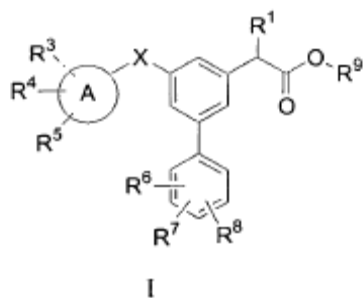
R⁷, y R⁸ son H;

R⁹ es H;

y solvatos, hidratos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0012] La invención comprende los compuestos que tienen la Fórmula general (I)



en la que A es fenilo, piridilo, o bifenilo;¹³

X es CH₂, CH₂CH₂, C(O), CH=CH, C≡C, o CHOH;

R¹ es i-C₄H₇;

R³ es H, CF₃, F, Cl, OCH₃, alquilo C₍₁₋₄₎, o CN;

R⁶ es CF₃;

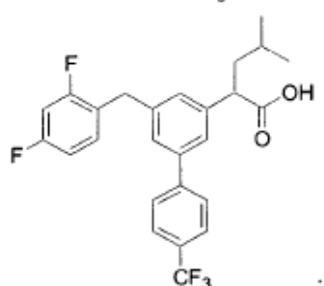
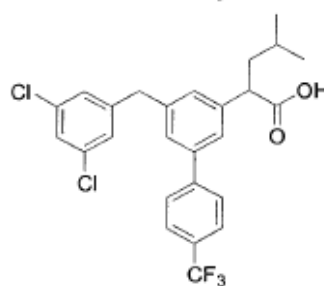
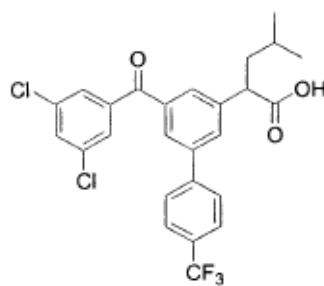
R⁴ y R⁵ son CF₃, H, F o Cl;

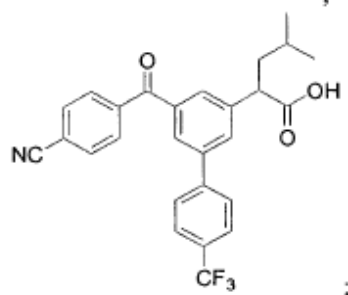
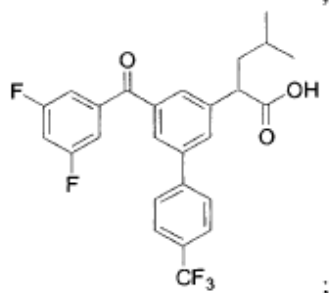
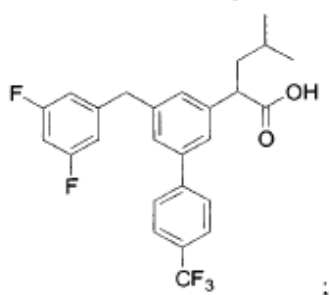
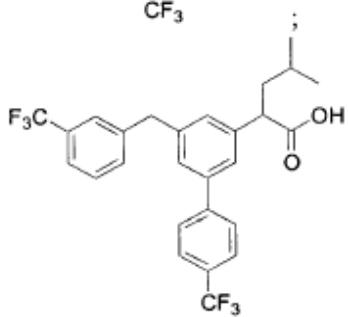
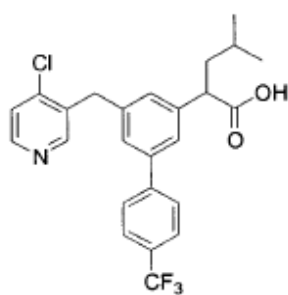
R⁷, y R⁸ son H;

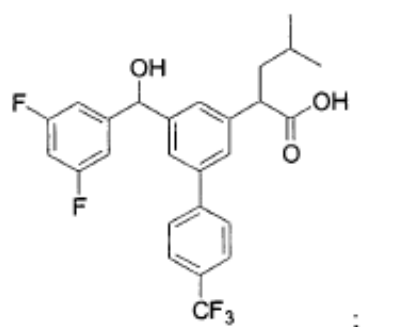
R⁹ es H;

y solvatos, hidratos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

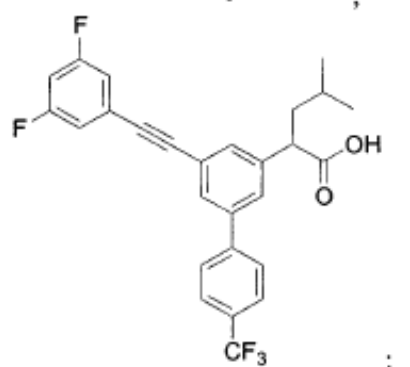
[0013] La invención comprende adicionalmente un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



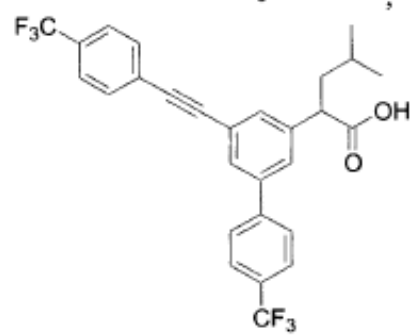




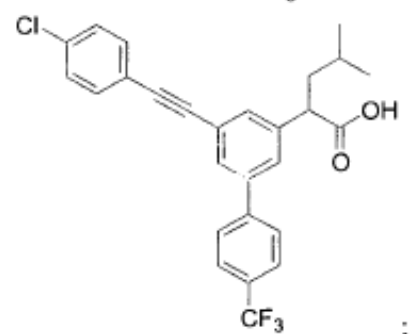
;



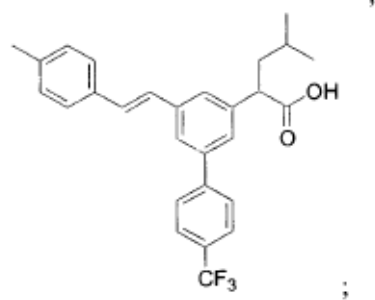
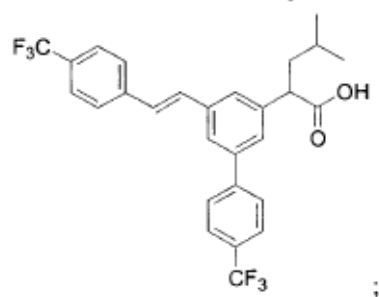
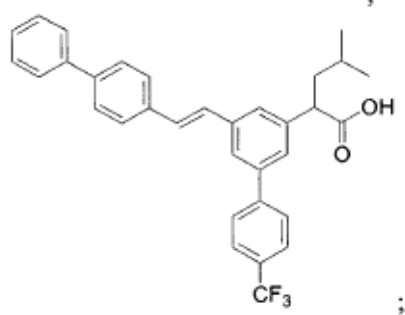
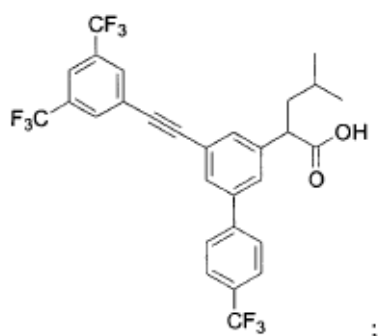
;

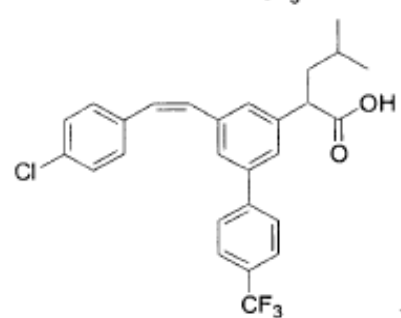
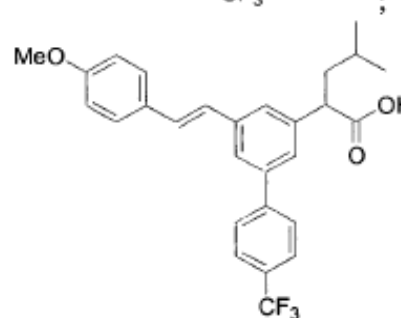
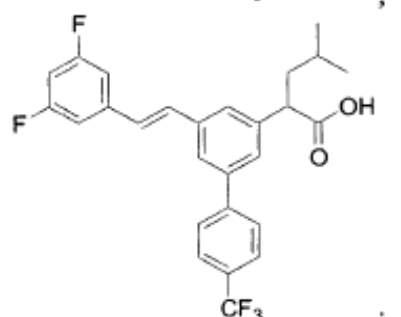
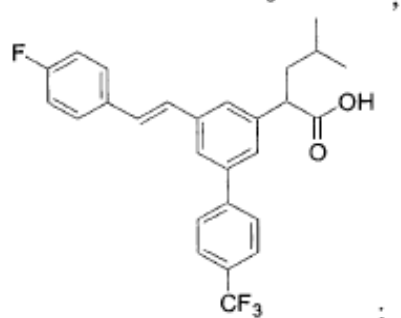
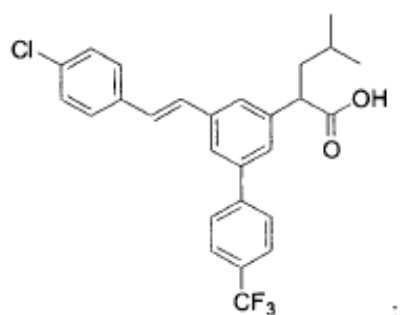


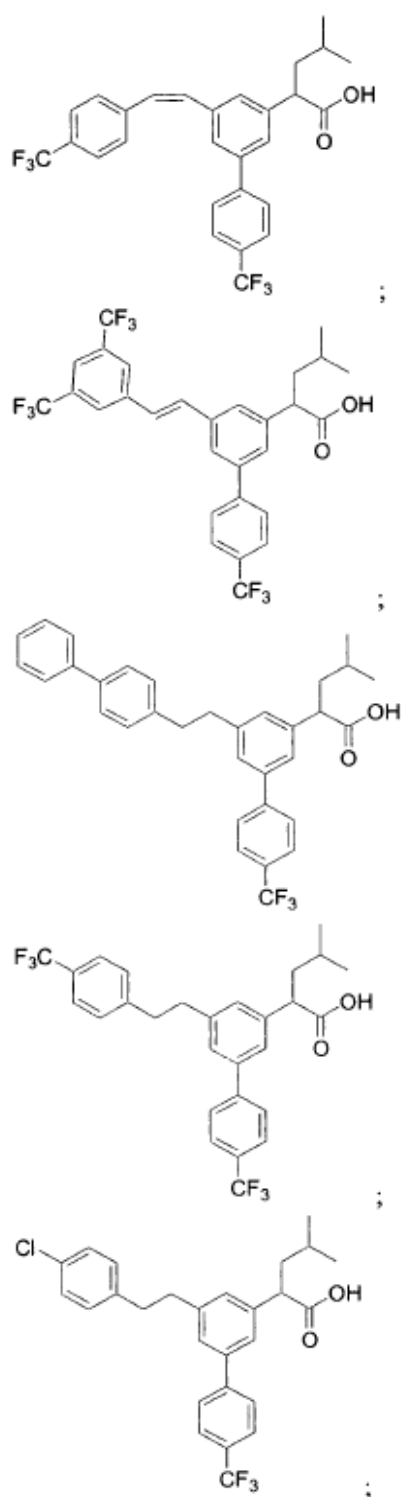
;

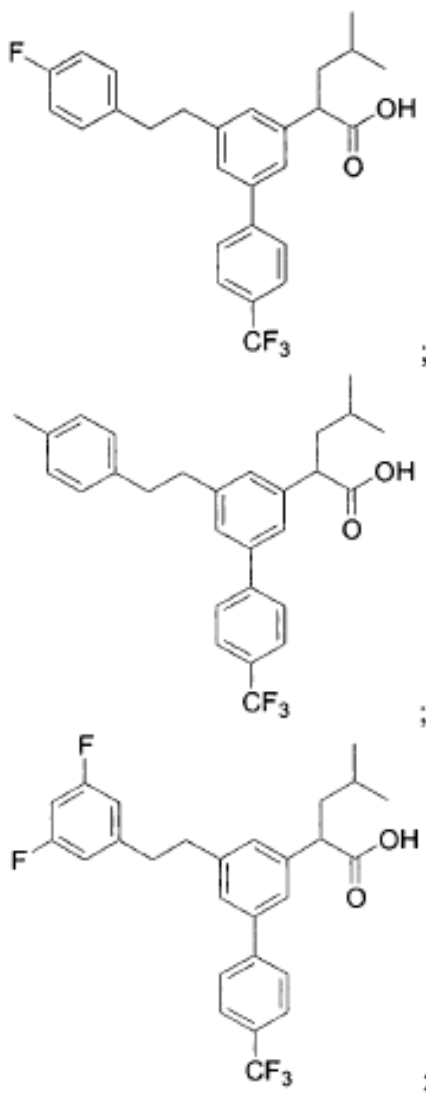


;









y solvatos, hidratos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0014] En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto tal como se ha descrito en los ejemplos anteriores o en la Fórmula I para su uso como medicamento.

[0015] En el presente documento se describe el uso de un compuesto de acuerdo con los ejemplos anteriores o la Fórmula I para la preparación de un medicamento para la modulación de la γ -secretasa.

[0016] En el presente documento se describe el uso de un compuesto de acuerdo con los ejemplos anteriores o la Fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con un nivel elevado de producción de A β 42.

[0017] En el presente documento se describe el uso de un compuesto de acuerdo con los ejemplos anteriores o la Fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

[0018] En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula I para su uso en un método de tratamiento de un mamífero para la modulación de la γ -secretasa

[0019] En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula I para su uso en un método de tratamiento, en un mamífero, de una enfermedad asociada con un nivel elevado de producción de A β 42.

[0020] Un experto en la materia reconocerá que los compuestos de Fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos en su estructura. Se pretende que la presente invención incluya en su alcance las formas enantioméricas únicas de los compuestos, mezclas racémicas y mezclas de enantiómeros en las que se encuentre presente un exceso enantiomérico.

[0021] Algunos de los compuestos de la invención y/o las sales o ésteres de los mismos existirán en diferentes formas estereoisómeras. Todas estas formas son sujetos de la invención.

[0022] Más adelante se describen ejemplos de sales de los compuestos de acuerdo con la invención que están incluidas en el presente documento. La lista de las diferentes sales que se indican más adelante no pretende ser completa y limitativa.

[0023] Los compuestos de acuerdo con la invención que contienen uno o más grupos ácidos pueden utilizarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sus sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio. Ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos.

[0024] La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por un organismo regulador, tal como la EMEA (Europa) y/o la FDA (EE.UU.) y/o cualquier otro organismo regulador nacional para su uso en animales, preferentemente en seres humanos.

[0025] Las sales respectivas de los compuestos de acuerdo con la invención pueden obtenerse por métodos habituales que son conocidos por el experto en la materia, por ejemplo poniendo en contacto éstos con una base orgánica o inorgánica en un disolvente o dispersante, o por intercambio de cationes con otras sales.

[0026] Además, la invención incluye todas las sales de los compuestos de acuerdo con la invención que, debido a la baja compatibilidad fisiológica, no resulten adecuadas directamente para su uso en productos farmacéuticos pero que puedan utilizarse, por ejemplo, como productos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables o que podrían resultar adecuadas para el estudio de la actividad moduladora de la γ -secretasa de un compuesto de acuerdo con la invención de cualquier manera adecuada, tal como cualquier ensayo *in vitro* adecuado.

[0027] La presente invención incluye además todos los solvatos de los compuestos de acuerdo con la invención.

[0028] La invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso como medicamentos. Los compuestos son como se ha definido anteriormente, además con respecto a los medicamentos también se aplican a este aspecto de la invención las formas de realización tal como se describen más adelante con respecto al uso de la invención, por ejemplo, la formulación, la aplicación y la combinación.

[0029] En concreto, los compuestos de acuerdo con la invención resultan adecuados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

[0030] Los detalles relativos a dicho uso se describen adicionalmente más adelante.

[0031] Los compuestos pueden utilizarse para la modulación de la actividad de la γ -secretasa.

[0032] Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "modulación de la actividad de la 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 de procesamiento global de la APP permanece prácticamente igual que sin la aplicación de dichos compuestos, pero en el que se cambian las cantidades relativas de los productos procesados, más preferentemente de tal manera que se reduzca la cantidad del péptido A β 42 producido. Por ejemplo puede producirse una especie de Abeta diferente (por ejemplo, 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 (por ejemplo, se cambia la relación entre Abeta-40 y Abeta-42, preferentemente aumentada).

[0033] La secretasa gamma puede medirse, por ejemplo, determinando el procesamiento de APP, por ejemplo, determinando los niveles de especies de péptido Abeta producidos, y lo que es más importante, los niveles de Abeta-42 (véase sección de Ejemplos, más adelante).

[0034] Se ha demostrado con anterioridad que el complejo γ -secretasa también está implicado en el procesamiento de la proteína Notch. Notch es una proteína de señalización que juega un papel crucial en los procesos de desarrollo (por ejemplo, analizado en Schweisguth F. (2004) Curr. Biol. 14, R129). Con respecto al uso de dichos compuestos para la modulación de la actividad de la γ -secretasa en terapéutica, parece especialmente ventajoso no interferir con la actividad de procesamiento de Notch de la actividad de la γ -secretasa con el fin de evitar supuestos efectos

secundarios no deseados. Por lo tanto, resultan preferentes los compuestos que no muestren efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch del complejo γ -secretasa.

- 5 **[0035]** En conformidad con la invención, "efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch" incluye tanto una inhibición o una activación de la actividad de procesamiento de Notch por un factor determinado. Un compuesto se define como sin efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch, si dicho factor es inferior a 20, preferentemente inferior a 10, más preferentemente inferior a 5, lo más preferentemente inferior a 2 en el ensayo respectivo como se describe en Shimizu *et al.*, (2000) Mol. Cell. Biol., 20:6913 a una concentración de 30 μ M.
- 10 **[0036]** Puede llevarse a cabo una modulación de la γ -secretasa de este tipo, por ejemplo, en animales tales como los mamíferos. Los mamíferos ejemplares son ratones, ratas, cobayas, monos, perros, gatos. La modulación también puede llevarse a cabo en seres humanos. En una forma de realización concreta de la invención, dicha modulación se realiza *in vitro* o en cultivo celular. Como sabe el experto en la materia, se encuentran disponibles varios ensayos de cultivo celular e *in vitro*.
- 15 **[0037]** Los ensayos ejemplares útiles para medir la producción de fragmentos de APP C-terminales en líneas celulares o animales transgénicos mediante análisis de transferencia de Western incluyen pero no se limitan a los descritos en Yan *et al.*, 1999, Nature 402, 533-537.
- 20 **[0038]** En el documento WO-03/008635 se describe un ejemplo de 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 escindir el sustrato.
- 25 **[0039]** Pueden determinarse las concentraciones de los diversos productos de la escisión de γ -secretasa (los péptidos A β) mediante diversos métodos conocidos para un experto en la materia. Los ejemplos de tales métodos incluyen la determinación de los péptidos mediante espectrometría de masas o la detección mediante anticuerpos.
- 30 **[0040]** Los ensayos ejemplares útiles para la caracterización del perfil de los péptidos A β solubles en medios de células cultivadas y fluidos biológicos incluyen pero no se limitan a los descritos por Wang *et al.*, 1996, J. Biol. Chem. 271, 31894-31902. En este ensayo, se utiliza una combinación de inmunoprecipitación de péptidos Abeta con anticuerpos específicos y la detección y cuantificación de las especies de péptidos con espectrometría de masas de tiempo de vuelo con desorción/ionización por láser asistida por matriz.
- 35 **[0041]** Los ensayos ejemplares útiles para medir la producción de péptidos Abeta-40 y Abeta-42 mediante ELISA incluyen pero no se limitan a los descritos en Vassar *et al.*, 1999, Science 286, 735-741. Se desvela más información por ejemplo en N. Ida *et al.*, (1996) J. Biol. Chem. 271, 22908 y M. Jensen *et al.*, (2000) Mol. Med. 6, 291. Los anticuerpos adecuados se encuentran disponibles, por ejemplo, en The Genetics Company, Inc., Suiza. También se encuentran disponibles kits basados en anticuerpos en Innogenetics, Bélgica.
- 40 **[0042]** Las células que pueden emplearse en tales ensayos incluyen células que expresan endógenamente el complejo γ -secretasa y células transfectadas que expresan de manera transitoria o estable algunos o todos los interaccionadores del complejo γ -secretasa. El experto conoce numerosas líneas celulares disponibles adecuadas para tales ensayos. Resultan especialmente adecuadas las células y líneas celulares de origen neuronal o glial. Además, pueden utilizarse células y tejidos del cerebro así como homogenados y preparaciones de membrana de los mismos (Xia *et al.*, 1998, Biochemistry 37, 16465-16471).
- 45 **[0043]** Pueden llevarse a cabo tales ensayos por ejemplo para estudiar el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención en diferentes configuraciones y condiciones experimentales.
- 50 **[0044]** Además, pueden llevarse a cabo tales ensayos como parte de estudios funcionales sobre el complejo γ -secretasa.
- 55 **[0045]** Por ejemplo, podrían expresarse uno o más interaccionadores (bien en su forma silvestre o portando determinadas mutaciones y/o modificaciones) del complejo γ -secretasa de un animal, preferentemente mamíferos, más preferentemente seres humanos, en determinadas líneas celulares y podría estudiarse el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención.
- 60 **[0046]** Las formas mutadas del interaccionador o interaccionadores utilizados pueden ser formas mutadas que se hayan descrito en determinados animales, preferentemente mamíferos, más preferentemente seres humanos o formas mutadas que no se hayan descrito con anterioridad en dichos animales.
- 65 **[0047]** Las modificaciones de los interaccionadores del complejo γ -secretasa incluyen tanto cualquier modificación fisiológica de dichos interaccionadores como otras modificaciones que se hayan descrito como modificaciones de proteínas en un sistema biológico.

[0048] Ejemplos de tales modificaciones incluyen, pero no se limitan a, glicosilación, fosforilación, prenilación, miristilación y farnesilación.

5 **[0049]** Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse para la preparación de un medicamento para la modulación de la actividad de la γ -secretasa.

[0050] La actividad de la γ -secretasa puede modularse de diferentes maneras, es decir dando como resultado diferentes perfiles de los diversos péptidos A β .

10 **[0051]** Más adelante se describen las respectivas dosificaciones, vías de administración, formulaciones, etc.

[0052] La invención se refiere adicionalmente a compuestos de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con un nivel elevado de producción de A β 42. La enfermedad con niveles elevados de producción de péptido Abeta y deposición en el cerebro es por lo general la enfermedad de Alzheimer (EA), la angiopatía amiloide cerebral, la demencia multi-infarto, la demencia pugilística o el síndrome de Down, preferentemente la EA.

20 **[0053]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratamiento" pretende referirse a todos los procesos, en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención, o parada de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

25 **[0054]** Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "nivel elevado de producción de A β 42" se refiere a un estado en el que la velocidad de producción de péptido A β 42 está aumentada debido a un aumento global en el procesamiento de APP o, preferentemente, se refiere a un estado en el que la producción de péptido A β 42 está aumentada debido a una modificación del perfil de procesamiento de APP en comparación con la APP de tipo silvestre y una situación no patológica.

30 **[0055]** Como se ha indicado anteriormente, un nivel tan elevado de A β 42 es una característica distintiva de los pacientes que están desarrollando o que padecen la enfermedad de Alzheimer.

[0056] Una ventaja de los compuestos o una parte de los compuestos de la presente invención puede residir en su mayor penetración en el SNC.

35 **[0057]** Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I en una mezcla con un vehículo inerte.

[0058] Los moduladores de la γ -secretasa derivados de compuestos de Fórmula I pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I en una mezcla con un vehículo inerte, en la que dicho vehículo inerte es un vehículo farmacéutico.

40 **[0059]** El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante o excipiente con el que se administra el compuesto. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, que incluyen los procedentes del petróleo, los de origen animal, vegetal o sintético, que incluyen pero no se limitan a aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un vehículo preferente cuando la composición farmacéutica se administra por vía oral. La dextrosa acuosa y la solución salina son los vehículos preferentes cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Como vehículos líquidos para las soluciones inyectables se emplean preferentemente soluciones de glicerol y dextrosa acuosa y soluciones salinas. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche descremada, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La composición, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes reguladores del pH. Estas composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La composición puede formularse como un supositorio, con vehículos y aglutinantes tradicionales tales como los triglicéridos. La formulación oral puede incluir vehículos convencionales tales como calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin. Tales composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, preferentemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo para proporcionar la forma para la correcta administración al paciente. La formulación debe adaptarse al modo de administración.

60 **[0060]** Los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, resultan adecuados para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer o los síntomas de la misma. Tales compuestos adicionales incluyen fármacos que potencian las funciones cognitivas tales como los inhibidores de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezilo, tacrina, galantamina, rivastigmina), antagonistas de NMDA (por ejemplo, memantina), inhibidores de PDE4 (por

ejemplo, Ariflo) o cualquier otro fármaco conocido para un experto en la materia, adecuado para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer. Tales compuestos incluyen medicamentos reductores del colesterol tales como las estatinas (por ejemplo, simvastatina). Estos compuestos pueden administrarse a animales, preferentemente a mamíferos, y en concreto a seres humanos, como productos farmacéuticos por sí solos, en mezclas unos con otros o en forma de preparaciones farmacéuticas.

[0061] También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos, tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, gases inertes y similares. Todos los vehículos pueden mezclarse según resulte necesario con disgregantes, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y similares utilizando técnicas convencionales conocidas en la técnica.

[0062] En el presente documento también se describe un método de tratamiento de un sujeto que tiene una afección que mejora con la modulación de la actividad de la γ -secretasa, que comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de la presente composición farmacéutica.

[0063] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" incluye, sin limitación, cualquier animal o animal modificado artificialmente que tenga un trastorno que mejora con la modulación de la actividad de la γ -secretasa. En una forma de realización preferente, el sujeto es un ser humano.

[0064] Tal como se utiliza en el presente documento, una "dosis terapéuticamente eficaz" de una composición farmacéutica es una cantidad suficiente para parar, revertir o reducir la progresión de un trastorno. Una "dosis profilácticamente eficaz" de una composición farmacéutica es una cantidad suficiente para prevenir un trastorno, es decir, eliminar, mejorar y/o retrasar la aparición del trastorno. Se conocen métodos en la técnica para determinar las dosis terapéutica y profilácticamente eficaces para la presente composición farmacéutica. La dosis eficaz para administrar la composición farmacéutica a un ser humano, por ejemplo, puede determinarse matemáticamente a partir de los resultados de estudios con animales.

[0065] Se conocen diversos sistemas de transporte y pueden utilizarse para administrar un compuesto de la invención para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o para la modulación de la actividad de la γ -secretasa, por ejemplo, la encapsulación en liposomas, micropartículas, y microcápsulas. Si no se transporta directamente al sistema nervioso central, preferentemente al cerebro, resulta ventajoso seleccionar y/o modificar los métodos de administración de manera que se permita que el compuesto farmacéutico cruce la barrera hematoencefálica.

[0066] Los métodos de introducción incluyen, pero no se limitan a, las vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, y oral.

[0067] Los compuestos pueden administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo por infusión, por inyección de bolo, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos, y pueden administrarse junto con otros agentes biológicamente activos.

[0068] La administración puede ser sistémica o local. Además, puede ser deseable introducir las composiciones farmacéuticas de la invención en el sistema nervioso central por cualquier vía adecuada, incluyendo la inyección intraventricular e intratecal; la inyección intraventricular puede facilitarse mediante un catéter intraventricular, por ejemplo, fijado a un depósito, tal como un depósito Ommaya. También puede emplearse la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente de aerosolización

[0069] Los moduladores de la γ -secretasa derivados de compuestos de Fórmula I pueden transportarse en una vesícula, en concreto un liposoma (Langer (1990) Science 249, 1527).

[0070] Los moduladores de la γ -secretasa derivados de compuestos de Fórmula I pueden transportarse por medio de un sistema de liberación controlada. En una forma de realización, puede utilizarse 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 forma de realización, pueden utilizarse 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 forma de realización más, puede colocarse un sistema de liberación controlada cerca de la diana terapéutica, es decir, el cerebro, requiriendo así sólo una fracción de la dosis sistémica (por ejemplo, Goodson, 1984, En: Medical Applications of Controlled Release, *supra*, Vol. 2, 115). Otros sistemas de liberación controlada se tratan en el análisis de Langer (1990, Science 249, 1527).

[0071] Con el fin de seleccionar una forma de administración adecuada, el experto en la materia considerará también vías de administración que hayan sido seleccionadas para otros fármacos conocidos contra el Alzheimer.

[0072] Por ejemplo, el Aricept/Donpezilo y el Cognex/Tacrina (todos ellos inhibidores de la acetilcolinesterasa) se toman por vía oral, la Axura/Memantina (antagonista del receptor NMDA) se ha creado en forma de comprimidos/líquido, y como solución intravenosa.

[0073] Además, el experto en la materia tendrá en cuenta los datos disponibles con respecto a las vías de administración de miembros de la familia de los AINE en los ensayos clínicos y otros estudios que investigan su efecto sobre la enfermedad de Alzheimer.

[0074] Con el fin de seleccionar la dosificación apropiada, el experto en la materia elegirá una dosificación que haya demostrado no ser tóxica en los estudios preclínicos y/o clínicos y que pueda estar de acuerdo con los valores proporcionados con antelación, o que pueda desviarse de éstos.

[0075] La dosis precisa a emplear en la formulación dependerá también de la vía de administración, y la gravedad de la enfermedad o trastorno, y debe decidirse según el juicio del médico y las circunstancias de cada paciente. Sin embargo, los intervalos de dosificación adecuados para la administración intravenosa son generalmente de aproximadamente 20-500 microgramos de compuesto activo por kilogramo de peso corporal. Los intervalos de dosificación adecuados para la administración intranasal son generalmente de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de las curvas de respuesta a la dosis obtenidas de sistemas de ensayo en modelos animales o *in vitro*.

[0076] Un modelo animal ejemplar es la cepa de ratón transgénico "Tg2576" que contiene una forma APP695 con la doble mutación KM670/671NL. A modo de referencia véase, por ejemplo la patente de EE.UU. N° 5877399 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.

[0077] Para el experto en la materia se encuentran disponibles considerables datos de varios estudios, que resultan instructivos para que el experto seleccione la dosificación apropiada para el régimen terapéutico elegido.

[0078] Se han publicado numerosos estudios en los que se describen los efectos de las moléculas sobre la actividad de la γ -secretasa. Son ejemplos de estudios 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.

DEFINICIONES:

[0079] El término "alquenilo", se utilice en solitario o como parte de un grupo sustituyente, por ejemplo, "alquenilo (arilo) C₁₋₄" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada parcialmente insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, de modo que el doble enlace se obtiene por eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de dos átomos de carbono adyacentes de una molécula alquilo parental y el radical se obtiene por eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono. Los átomos pueden estar orientados alrededor del doble enlace en cualquiera de las conformaciones *cis* (Z) o *trans* (E). Los radicales alquenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, alilo (2-propenilo), butenilo y similares. Los ejemplos incluyen grupos alquenilo C₂₋₈ o alquenilo C₂₋₄.

[0080] El término "C_{a-b}" (donde *a* y *b* son números enteros que se refieren a un número indicado de átomos de carbono) se refiere a un radical alquilo, alquenilo, alquínilo, alcoxi o cicloalquilo o a la porción alquilo de un radical en el que el alquilo aparece como la raíz del prefijo que contiene de *a* a *b* átomos de carbono inclusive. Por ejemplo, C₁₋₄ indica un radical que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

[0081] El término "alquilo" se refiere a radicales de cadena lineal y ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferentemente de hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

[0082] El término "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros o bicíclicos de 8 a 10 miembros, cualquier anillo de los cuales puede consistir en uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O o S en los que los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido. Los ejemplos incluyen bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo y tienilo.

[0083] El término "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado obtenido por eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo de carbono o nitrógeno único. Los radicales heterociclilo típicos incluyen 2H-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 2-imidazolinilo (también denominado 4,5-dihidro-1H-imidazolilo), imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, tetrazolilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, hexahidro-1,4-diazepinilo y similares.

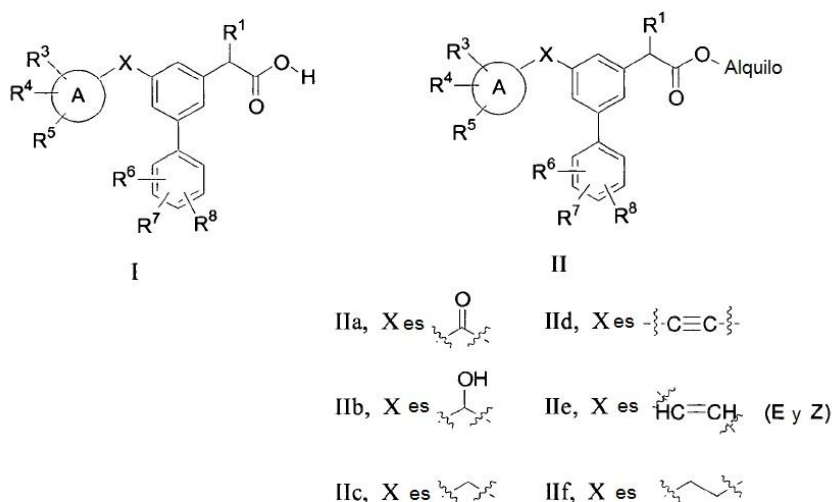
[0084] El término "sustituido" se refiere a una molécula central sobre la que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos con uno o más restos de radicales funcionales. La sustitución no se limita a una molécula central,

sino que también puede producirse en un radical sustituyente, de modo que el radical sustituyente se convierte en un grupo de unión.

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA SÍNTESIS

[0085] La siguiente descripción general tiene sólo fines ilustrativos y de ningún modo pretende limitar la invención.

[0086] Los compuestos de Fórmula I en la que X, A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ se definen como en la Fórmula I, y R⁹ es H, pueden obtenerse por hidrólisis de ésteres II en condiciones de hidrólisis básicas o ácidas convencionales, que incluyen la reacción con NaOH, a temperatura ambiente, durante varias horas, en una mezcla de disolventes apropiada tal como agua, tetrahidrofurano (THF), y metanol o etanol. Para fines ilustrativos, los ésteres II se muestran con R⁹ como alquilo, pero los expertos en la materia reconocerán que la hidrólisis de los ésteres funcionará para todos los R⁹ como se define en la Fórmula I.



[0087] Los compuestos de Fórmula IIa, en la que X es un grupo carbonilo pueden obtenerse por acoplamiento de los compuestos IIIa o IIIb con ácidos arilborónicos y monóxido de carbono en presencia de catalizadores de Pd(II) tales como Pd(dppf)₂Cl₂ y carbonato de potasio y yoduro de potasio a temperatura elevada (60°C a 150°C).

[0088] Los compuestos de Fórmula IIb pueden prepararse por reducción de los compuestos IIa con agentes reductores de hidruro tal como borohidruro de sodio. Como alternativa, los compuestos IIb pueden prepararse por adición de reactivos de Grignard o reactivos de litio (R⁹MgX o R⁹Li) a los compuestos IIa en las condiciones generales para la alquilación de las cetonas.

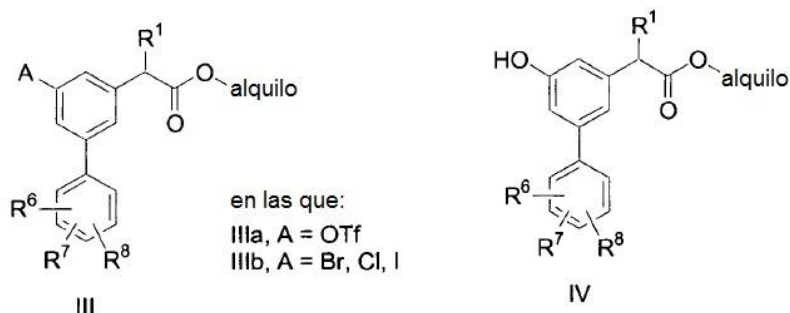
[0089] Los compuestos de Fórmula IIc, IId, y IIe pueden prepararse a partir del acoplamiento de los compuestos IIIa o IIIb con ácidos borónicos de aril acetileno en condiciones de acoplamiento de Suzuki, por ejemplo, en carbonato de sodio acuoso en DME en presencia de Pd(PPh₃)₄ a temperatura elevada (60°C a 180°C).

[0090] Como alternativa, los compuestos de Fórmula IIc, IId y IId pueden prepararse por acoplamiento de los compuestos IIIa o IIIb con arilo cloruros de arilvinilo cinc o cloruros de arilmetileno cinc en condiciones de reacciones de acoplamiento de Negishi, por ejemplo en THF en presencia de una cantidad catalítica de Pd(dppf)₂Cl₂.

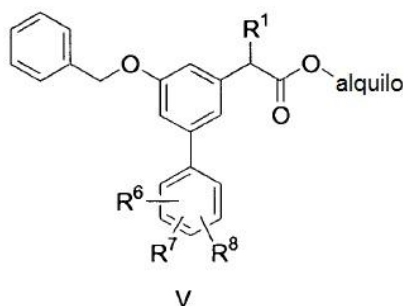
[0091] Los compuestos de Fórmula IIf pueden obtenerse por reducción de los compuestos IId y IIe en condiciones de hidrogenación catalítica utilizando Pd-C, óxido de platino, u otros catalizadores. Como alternativa, los compuestos de Fórmula IIc pueden prepararse a partir de la reducción de alcohol IIb con trimetilsilano en TFA-THF o hidrogenación catalítica en medio ácido.

[0092] Los compuestos de Fórmula IIIa pueden obtenerse a partir de la reacción de fenoles IV con anhídrido trifluorometanosulfónico en DCM en presencia de una base tal como piridina, o trietilamina a 0°C. Los productos intermedios IIIb pueden obtenerse a partir de reacciones de fenoles IV con HCl concentrado, o HBr, o HI o a temperatura elevada (comprendidas entre 25°C y 120°C). Como alternativa, los compuestos IIIb pueden obtenerse en condiciones moderadas por tratamiento de los triflatos IIIa correspondientes con pinacolborano en dioxano en presencia de trietilamina catalizada con PdCl₂ para dar ésteres boronato de pinacol que a continuación se tratan con

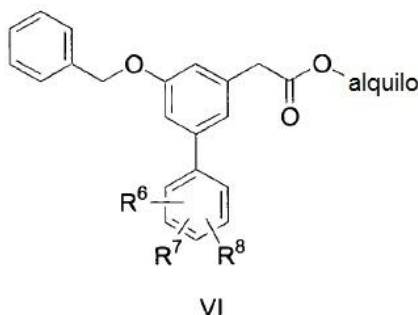
haluro de cobre (II) en metanol-agua, procedimiento descrito por Nesmejanow *et al.*, (Chem. Ber. 1960, 2729). Los ésteres boronato de pinacol anteriormente indicados también podrían hacerse reaccionar con NaI en THF acuoso en presencia de cloraminas-T para dar los yoduros de arilo descritos por J.W. Huffman *et al.*, (Synthesis, 2005, 547).



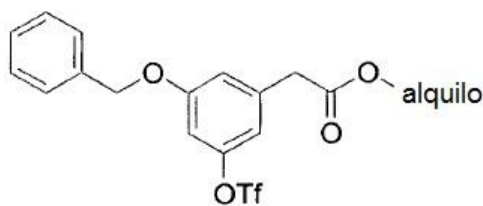
[0093] Los compuestos IV pueden prepararse por desbencilación de los compuestos V por hidrogenación en alcohol, por ejemplo, MeOH o EtOH en presencia de Pd-C. La desbencilación puede conseguirse también con otros métodos, tales como BBr₃ en DCM, NaCN en DMSO/120°C-200°C o LiCl en DMF/120°C-200°C



[0094] Los compuestos V pueden prepararse a partir de la alquilación de los compuestos VI, con haluros de alquilo o de alqueno. El tratamiento de los compuestos VI en THF o en otro disolvente aprótico con una base, por ejemplo, litio bis(trimetilsilil) amida, sodio bis(trimetilsilil) amida, o diisopropilamida de litio a -78°C, seguido de la adición de un electrófilo, por ejemplo, un haluro de alquilo o de alqueno, produce los compuestos alquilados V.

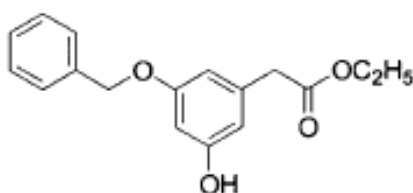


[0095] Como alternativa, los compuestos VI pueden prepararse a partir de los compuestos VII a través de una reacción de acoplamiento con un ácido arilborónico en condiciones de Suzuki de carbonato de sodio acuoso en DME en presencia de Pd(PPh₃)₄. Como alternativa, los triflatos pueden convertirse en ésteres boronato en las condiciones descritas anteriormente y a continuación pueden acoplarse con bromuros de arilo o cloruros de arilo para dar los compuestos VI.



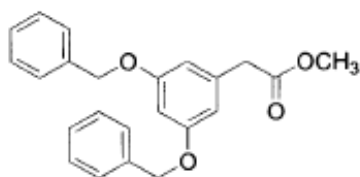
VII

[0096] Los compuestos triflato intermedios VII pueden prepararse a partir de los compuestos VIII con anhídrido trifluorometanosulfónico en DCM en presencia de un equivalente de piridina a 0°C

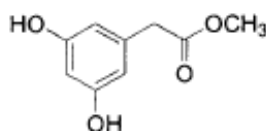


VIII

[0097] El compuesto intermedio VIII puede prepararse a partir de mono-desbencilación del compuesto IX. La mono-desbencilación selectiva del compuesto IX puede conseguirse mediante hidrogenólisis selectiva del compuesto IX en etanol o metanol con una adición de 1,1 equivalentes de base, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en presencia de catalizador Pd-C en un agitador Parr. Se deja continuar la reacción hasta que se consume un equivalente de hidrógeno.



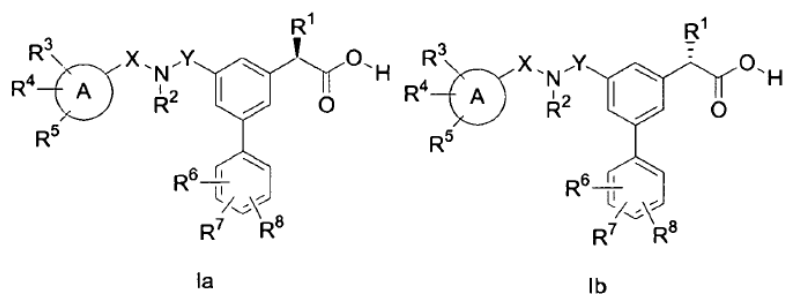
IX



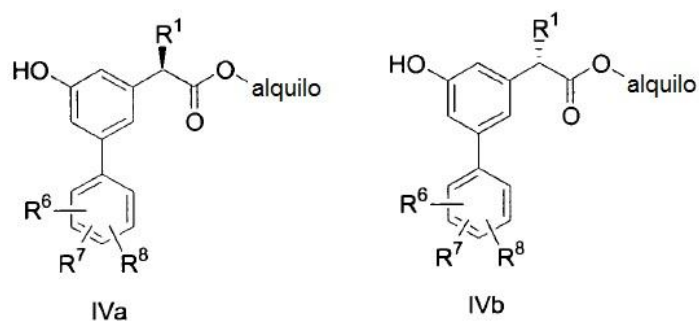
X

[0098] El producto Intermedio IX puede prepararse fácilmente a partir de la reacción de éster metílico del ácido 3,5-dihidroxifenil acético, el compuesto X, (disponible comercialmente) con bromuro de bencilo y carbonato de potasio en DMF a temperatura ambiente.

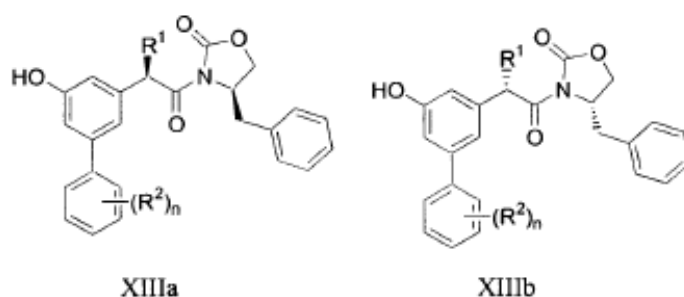
[0099] Los compuestos de Fórmula I tienen un centro quiral en posición α respecto a un grupo carboxílico, y pueden existir como uno de dos enantiómeros (o una mezcla de los mismos, en la que puede estar presente o no un exceso enantiomérico). Se muestran los enantiómeros Ia (enantiómero R) y Ib (enantiómero S). Los enantiómeros puros Ia y Ib pueden obtenerse por separación quiral utilizando columnas quirales. Los enantiómeros Ia y Ib también pueden separarse mediante resoluciones a través de la formación de sales de aminas quirales por recristalizaciones fraccionadas. Los enantiómeros Ia y Ib también pueden obtenerse a partir de la resolución cinética del racemato de los ésteres correspondientes utilizando enzimas lipasa, por ejemplo lipasa Ak Amano, lipasa PS Amano, lipasa A Amano, lipasa M Amano, lipasa F-15 Amano, lipasa G Amano (de Biocatalytics Inc.) en disolventes orgánicos acuosos, por ejemplo, soluciones acuosas de Triton X-100, t-butil-etil éter, DMSO o DMF acuosa.



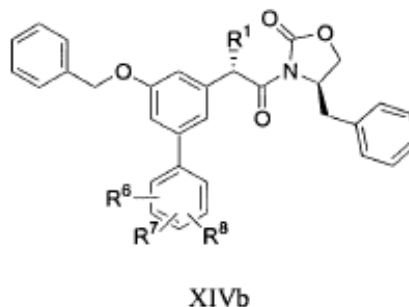
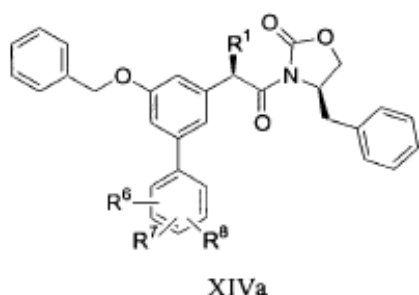
[0100] Como alternativa, los compuestos de Fórmula Ia y Ib pueden prepararse a partir de síntesis quirales. Los compuestos de Fórmula Ia y Ib pueden obtenerse a partir de reacciones partiendo de compuestos IVa y IVb fenólicos quirales como se ha descrito anteriormente.



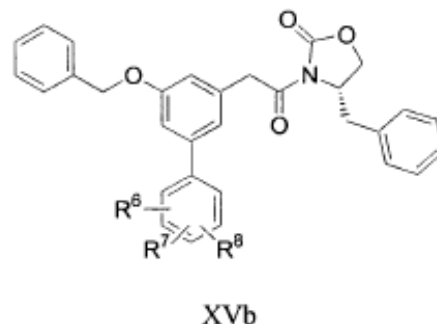
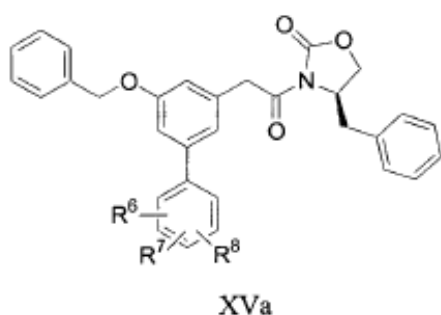
[0101] Los compuestos quirales IVa y IVb pueden obtenerse a partir de la eliminación de los grupos auxiliares quirales de los compuestos XIIIa y XIIIb, respectivamente, con hidróxido de litio/peróxido de hidrógeno en THF acuoso, seguido de la esterificación.



[0102] Los compuestos XIIIa y XIIIb pueden prepararse por desbencilación de los compuestos XIVa y XIVb, respectivamente, por hidrogenación en un disolvente alcohólico, por ejemplo, MeOH, o EtOH, en presencia de Pd-C.

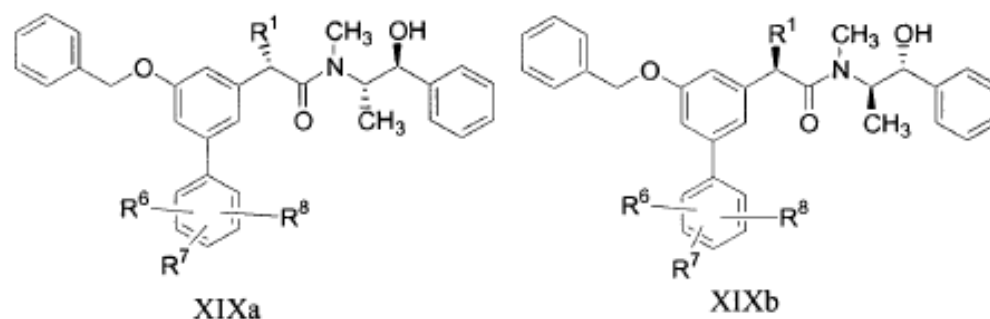
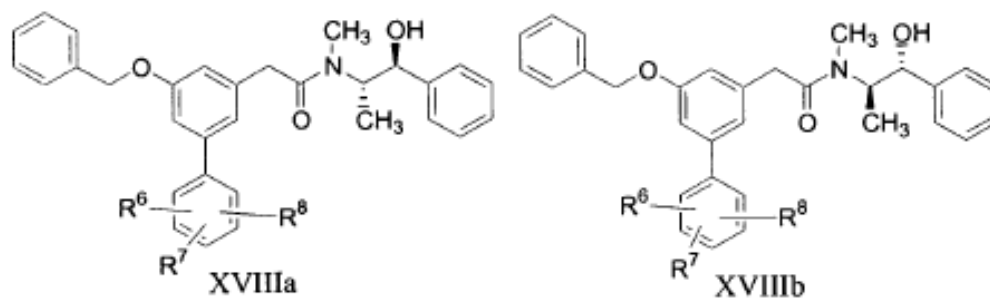
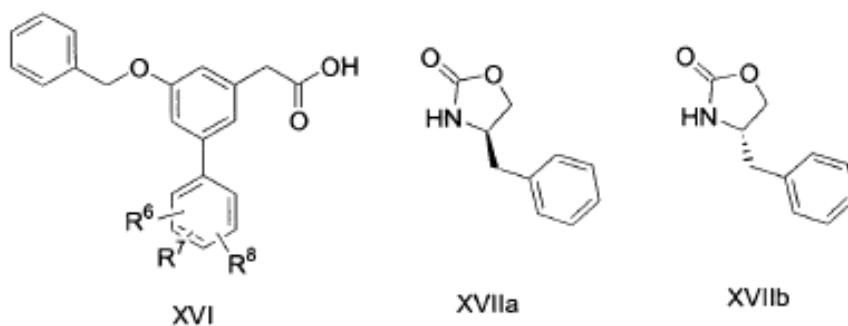


[0103] Los compuestos XIVa y XIVb pueden prepararse a partir de la alquilación de los compuestos XVa y XVb, respectivamente, con un bromuro de alquilo apropiado, que incluye bromuro de sec-butilo o bromuro de sec-butenilo para introducir el grupo R^1 en el átomo de carbono en posición α respecto al grupo carboxílico. Los tratamientos de los compuestos XVa y XVb en THF o en otros disolventes apróticos con bases, por ejemplo, litio bis(trimetilsilil) amida, sodio bis(trimetilsilil) amida, o diisopropilamida de litio a -78°C , seguido de la adición de electrófilos, bromuro de sec-butilo o bromuro de sec-butenilo, dará los compuestos alquilados XIVa y XIVb, respectivamente.

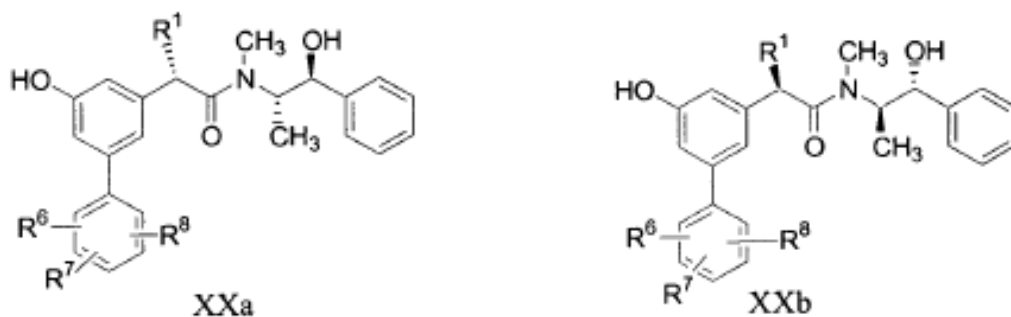


[0104] Los compuestos XVa y XVb pueden prepararse por acoplamiento de los productos intermedios XVI, con el isómero R de la 4-bencil-oxazolidin-ona (XVIIa) o el isómero S de la 4-bencil-oxazolidin-ona (XVIIb) por procedimientos de Evans. Los productos intermedios XVI pueden hacerse reaccionar con cloruro de pivaloilo, cloruro de oxalilo o cloroformiato de isopropilo en THF en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o N-metilmorfolina, para generar los cloruros de ácido o los anhídridos mixtos que a continuación se hacen reaccionar con la sal de litio de XVIIa o XVIIb en THF.

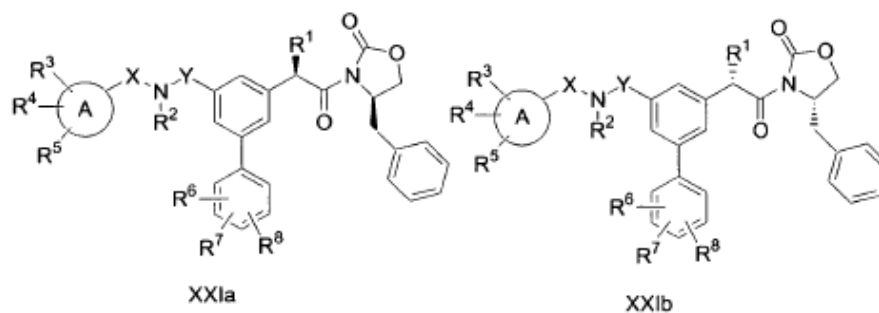
[0105] Como alternativa, también pueden utilizarse otros grupos auxiliares quirales para las síntesis quirales de los compuestos IVa y IVb, por ejemplo, pseudoefedrina por medio de las condiciones de A.G. Myers (J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 9361-9362). Por ejemplo, el tratamiento con el anhídrido o los cloruros de ácido carboxílico con (+) o (-) pseudoefedrina dará los compuestos XVIIIa y XVIIIb. A continuación se tratan las amidas con una base fuerte, por ejemplo, litio diisopropil amida en presencia de cloruro de litio, seguido de la adición de un agente de alquilación para producir los productos alquilados correspondientes XIXa y XIXb.



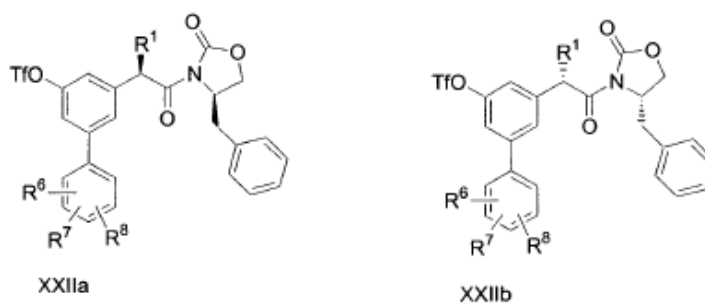
[0106] Los compuestos fenólicos quirales IVa y IVb también pueden prepararse a partir de los compuestos XIXa y XIXb por eliminación del auxiliar quiral pseudoefedrina en solución acuosa de ácido sulfúrico y seguido de tratamiento de BBr_3/DCM para eliminar el grupo protector bencilo.



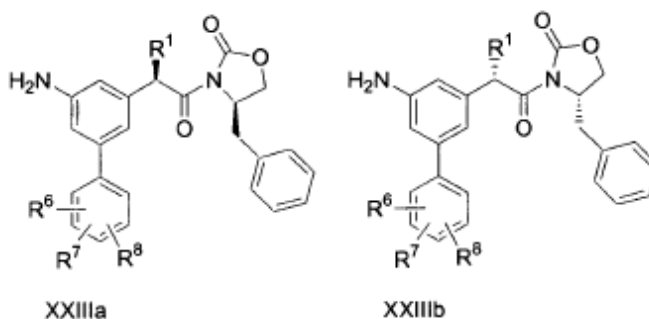
[0107] Como alternativa, los compuestos fenólicos quirales XIIIa, XIIIb, XXa y XXb pueden servir como productos intermedios quirales para preparar los compuestos quirales de Fórmula Ia y Ib. A continuación se eliminan los grupos auxiliares quirales en la etapa final de síntesis en las condiciones descritas anteriormente.



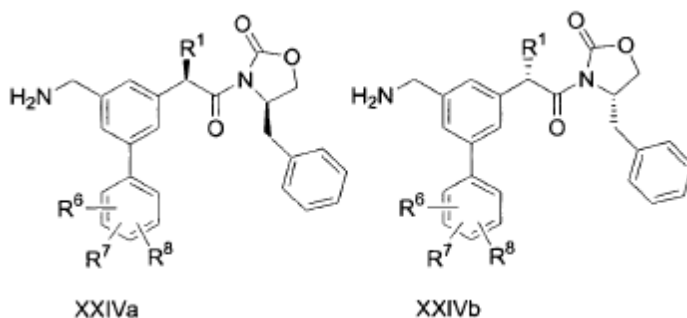
[0108] Los compuestos XXIa y XXIb pueden prepararse a partir de los compuestos fenólicos quirales XIIIa y XIIIb en las condiciones similares anteriormente indicadas. Por ejemplo, los compuestos de triflato XXIIa y XXIIb, preparados a partir de los compuestos fenólicos XIIIa y XIIIb por reacción con anhídrido de trifluorometilsulfonilo en solución de cloruro de metileno-piridina, pueden dar los compuestos de acoplamiento XXIa y XXIb en condiciones de Buckwald o Hartwig como se ha descrito anteriormente.



[0109] En condiciones similares, los compuestos XXIIIa y XXIIIb pueden prepararse a partir de los compuestos XXIIa y XXIIb por reacción con benzofenona imina en presencia de trifenilfosfina y una cantidad catalítica de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) como se ha indicado con anterioridad. La aminación reductora de los compuestos XXIIIa y XXIIIb con aril-carboxialdehídos o heteroaril-carboxialdehídos y seguido de alquilación del nitrógeno por medio de aminación reductora o alquilaciones de haluro de alquilo y a continuación la eliminación de los grupos auxiliares quirales con hidróxido de litio y peróxido de hidrógeno en THF acuoso, da los compuestos quirales Ia y Ib.



[0110] Como alternativa, los compuestos XXIVa y XXIVb pueden prepararse a partir de XXIIa y XXIIb como se ha descrito con anterioridad utilizando cianuro de cinc y tetraquis(trifenilfosfina)paladio seguido de reducción de los compuestos ciano con óxido de platino en medio alcohólico ácido. Los compuestos amina quirales XXIVa y XXIVb pueden utilizarse para preparar los compuestos diana finales de Fórmula Ia y Ib en rutas similares a las descritas con anterioridad.



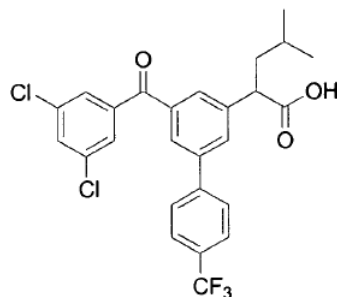
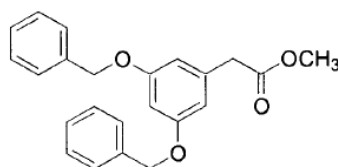
Procedimientos de síntesis

[0111] Todas las reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera inerte a menos que se indique lo contrario. Los espectros de RMN se obtuvieron en un Bruker dpX400. La LCMS se llevó a cabo en un Agilent 1100 utilizando una columna ZORBAX® SB-C18, 4,6 x 75 mm, 3,5 micrones, para el método A. El flujo de la columna fue de 1 ml/min y los disolventes utilizados fueron agua y acetonitrilo (TFA al 0,1%) con un volumen de inyección de 10 µl. Las longitudes de onda fueron 254 nm y 210 nm. Los métodos se describen a continuación:

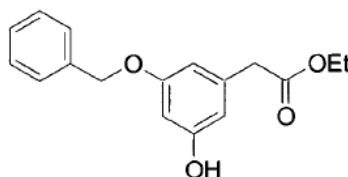
Método	Velocidad de flujo	Disolvente
A	1 ml/min	0-1,5- MeCn al 95% 1,5-6 min 95% 4,5-5 min 95%- MeCn al 5%

Abreviaturas [0112]

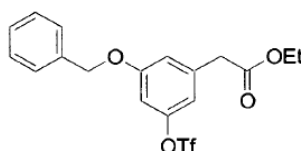
Ac	Acetilo
d	Doblete
DCM	Diclorometano
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N, N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
e.e.	exceso enantiomérico
Eq	Equivalentes
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
g	Gramo
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
l	Litro
LCMS	Cromatografía líquida - espectrometría de masas
LDA	Diisopropilamida de litio
M	Molar
m	Multiplete
Me	Metilo
min	Minuto
mol	Mol
RMN	Resonancia magnética nuclear
q	Cuarteto
RT	Tiempo de retención
s	Singlete
sat	Saturado
t	Triplete
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Ejemplo 1**Ácido 2-[5-(3,5-dicloro-benzoil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**
[0113]**a) Éster metílico del ácido (3,5-bis-benciloxi-fenil)-acético**
[0114]

[0115] Se agitó mecánicamente una mezcla de éster metílico del ácido (3,5-dihidroxi-fenil)-acético (de Aldrich, 70 g, 0,385 moles), bromuro de bencilo (137 ml, 1,16 moles), carbonato de potasio (160 g, 1,16 moles) y DMF (1,5 l) en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante toda la noche. Se vertió la mezcla de reacción resultante en una mezcla de 1,5 l de agua helada con agitación. El precipitado se obtuvo mediante filtración y se lavó sucesivamente con heptano 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 siguiente reacción. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 3,60 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 5,05 (s, 4H), 6,60 (s, 3H), 7,35-7,50 (m, 10H); calculado para C₂₃H₂₂O₄ (M+H) 363,15Ç; encontrado 363.

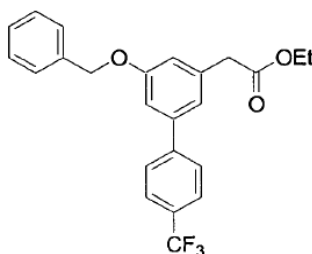
b) Éster etílico del ácido 3-benciloxi-5-hidroxi-fenil)-acético
[0116]

[0117] Se hidrogenó en un agitador Parr una solución de éster metílico del ácido 3,5-bis-benciloxi-fenil)-acético (50 g, 1,38 moles) y NaOH (6,6 g, 1,65 moles) en 1 l de EtOH en presencia de Pd-C al 10%, hasta consumir un equivalente de hidrógeno. La mezcla se acidificó con HCl concentrado y a continuación se eliminaron el catalizador y el disolvente para dar un residuo oleoso. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (ISCO) utilizando EtOAc-heptano como eluyentes (gradiente del 10% al 75% de EtOAc) para dar 25 g del compuesto del título (rendimiento del 65%) ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,15-1,20 (t, 3H), 3,4-(s, 2H), 4,5-4,1 (q, 2H), 4,9 (s, 2H), 5,5 (s, 1H), 6,4 (s, 2H), 6,5 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H); calculado para C₁₇H₁₈O₄ (M+H) 287,3; encontrado 287.

c) Éster etílico del ácido (3-benciloxi-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-acético
[0118]

[0119] A una solución de éster etílico del ácido 3-(benciloxi-5-hidroxi-fenil)-acético (74,4 g, 0,26 moles) en diclorometano (700 ml) se añadió piridina (62,5 ml, 0,78 moles). La mezcla se enfrió a 0°C. A esta solución fría se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (65,6 ml, 0,39 moles), durante 1,5 h, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5°C y se agitó durante 0,5 h más 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. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fracciones combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), solución de NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 100 ml), y salmuera (2 x 100 ml). La parte orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para obtener un líquido rojizo (108 g), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Calculado para C₁₈H₁₇F₃O₆S (M+H) 419,07; encontrado 419,1.

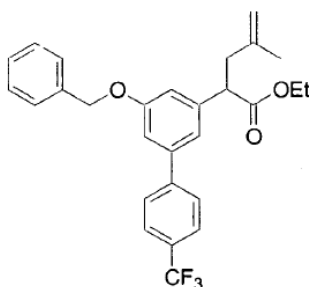
d) Éster etílico del ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético
[0120]



[0121] Se agitó mecánicamente una mezcla de éster etílico del ácido (3-benciloxi-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-acético (108 g, 0,26 moles), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (55,6 g, 0,29 moles), 1,2-dimetoxietano (1,1 l) y Na₂CO₃ acuoso (2 M, 129 ml, 0,26 moles) mientras se purgaba con N₂ a temperatura ambiente durante 10 min. A este sistema se añadió Pd(PH₃)₄ (480 mg, 0,42 mmoles) y se calentó a reflujo (95°C) durante 2,5 h. La mezcla de color rojo-marrón se diluyó con EtOAc (0,5 l) y se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (3 x 200 ml) y salmuera (2 x 200 ml). La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Se purificó la mezcla bruta por cromatografía en columna ISCO para obtener éster etílico del ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (107 g, 100%).

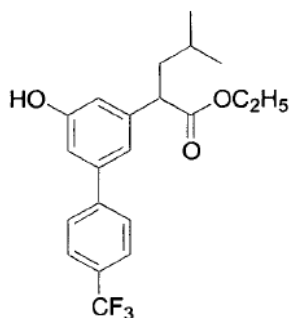
¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,26 (t, 3H), 3,66 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,34-7,49 (m, 5H), 7,67 (s, 4H); calculado para C₂₄H₂₁F₃O₃ (M+H) 415,14; encontrado 415,2.

e) Éster etílico del ácido 2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoico
[0122]



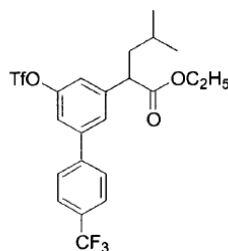
[0123] A una solución de Compuesto **1d** (4,9 g, 11,8 mmoles) en THF (50 ml) a -78°C se añadió, gota a gota, Li[N(SiMe₃)₂] (1 N en THF, 14,2 ml, 14,2 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a -78°C y a continuación se añadió, gota a gota, 3-bromo-2-metil-propeno (1,25 ml, 12,4 mmoles). La solución se calentó lentamente hasta -35°C y se agitó a -35°C durante 0,5 h. La reacción se interrumpió con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna, lo que dio el compuesto **1e** (5,1 g, 92%) como un aceite claro; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,19-1,29 (m, 3H), 1,74 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,35-7,48 (m, 5H), 7,67 (s, 4H); calculado para C₂₈H₂₇F₃O₃ (M+H) 469,19; encontrado 469.

) Éster etílico del ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico
[0124]



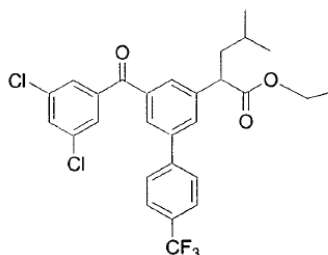
Se hidrogenó una mezcla del compuesto **1e** (5,1 g, 10,9 mmoles), Pd/C al 10% (500 mg) en EtOH (50 ml) en atmósfera de H₂ (40 psi) en un agitador Parr durante 20 h. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado para dar el compuesto del título (4,2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

g) Éster etílico del ácido 4-Metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico
[0125]



[0126] A una solución de compuesto **1f**, éster etílico del ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (2,8 g, 7,36 mmoles) y N-fenil-bis-(trifluorometanosulfonimida) (3,16 g, 8,83 mmoles) en THF (30 ml) en atmósfera de N₂, se añadió Et₃N (2,05 ml, 14,7 mmoles). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (3,7 g, 98%) como un aceite espeso incoloro; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,94 (dd, J = 6,60, 1,47 Hz, 6H), 1,22-1,28 (m, 3H), 1,46-1,52 (m, 1H), 1,69 (ddd, J = 13,82, 7,09, 6,97 Hz, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 3,75 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 4,10-4,21 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,65-7,75 (m, 4H); calculado para C₂₂H₂₂F₆O₅S (M+H) 513,11; encontrado 513.

h) Éster etílico del ácido 2-[5-(3,5-dicloro-benzoi)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
[0127]



[0128] Una mezcla del compuesto **1g** (100 mg, 0,195 mmoles), ácido 3,5-dicloro-fenil-borónico (63 mg, 0,33 mmoles), Pd(dppf)₂Cl₂ (14,3 mg, 0,020 mmoles), K₂CO₃ (81 mg, 0,585 mmoles) y KI (97 mg, 0,585 mmoles) en anisol (2 ml) a 85°C en una atmósfera de CO utilizando un balón lleno de gas CO se calentó durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar un éster etílico intermedio.

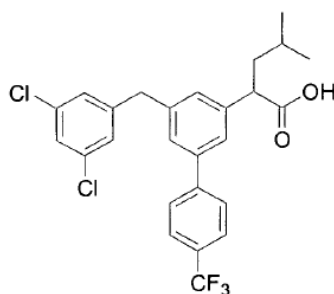
i) Ácido 2-[5-(3,5-dicloro-benzil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico

[0129] Una mezcla del producto intermedio anterior y NaOH (2 N en H₂O, 0,147 ml, 0,294 mmoles) en THF-MeOH (0,6 ml-0,6 ml) se agitó durante 18 h y se concentró. Se añadió CH₂Cl₂ y agua, y se acidificó la mezcla con HCl 1N. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar 45 mg (45%, 2 etapas) del compuesto h como un sólido blanco; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 0,96 (dd, J = 6,60, 1,47 Hz, 6H), 1,53 (ddd, J = 13,57, 6,72, 6,60 Hz, 1H), 1,77 (ddd, J = 13,82, 7,70, 6,36 Hz, 1H), 2,00 (dt, J = 13,51, 7,67 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,71-7,80 (m, 6H), 7,83-7,88 (m, 2H), 7,95-7,98 (m, 2H); calculado para C₂₆H₂₁Cl₂F₃O₃ (M+H) 509,08; encontrado 509,1.

Ejemplo 2

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

[0130]



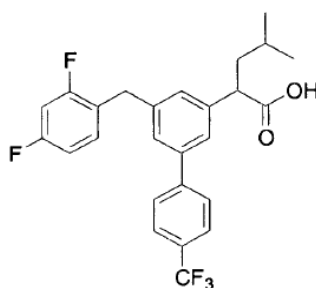
[0131] Una mezcla del compuesto **1g** (50 mg, 0,098 mmoles), cloruro de 3,5-dicloro-bencil cinc (0,5 M en THF, 0,588 ml, 0,294 mmoles) y Pd(dppf)₂Cl₂ (7,2 mg, 0,0098 mmoles) en THF (1,5 ml) se desgaseó con N₂ durante 6 min y se calentó a 120°C con irradiación de microondas (300 W, 250 psi) durante 20 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se repartió entre EtOAc y solución saturada de NH₄Cl. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar un éster etílico intermedio.

[0132] El éster intermedio anterior se hidrolizó siguiendo el mismo procedimiento de hidrólisis del **Ejemplo 1**, etapa (2) para dar el compuesto del título; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,84 (dd, J = 6,48, 3,30 Hz, 6H), 1,39 (ddd, J = 13,57, 6,72, 6,60 Hz, 1H), 1,58-1,65 (m, 1H), 1,83-1,91 (m, 1H), 3,65 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 7,12 (d, J = 1,71 Hz, 2H), 7,16-7,19 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,63-7,71 (m, 4H); calculado para C₂₆H₂₃Cl₂F₃O₂ (M+Na) 517,1; encontrado 517,0.

Ejemplo 3

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

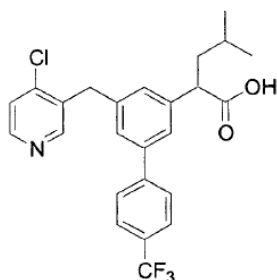
[0133]



[0134] Se preparó el compuesto del título a partir de un acoplamiento de Negishi de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con cloruro 2,4-difluoro-bencilo-cinc en las condiciones descritas en el **Ejemplo 2**; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,75-0,85 (m, 6H), 1,37 (dt, J = 13,39, 6,63 Hz, 1H), 1,54 (ddd, J = 13,69, 7,21, 6,97 Hz, 1H), 1,85 (ddd, J = 13,51, 7,52, 7,34 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 6,73-6,84 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,58-7,66 (m, 4H); calculado para C₂₆H₂₃F₅O₂ (M+Na) 485,16; encontrado 485,1.

Ejemplo 4

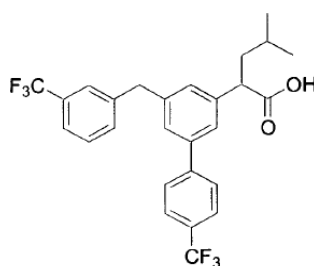
Ácido 2-[5-(4-cloro-piridin-3-ilmetil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
[0135]



[0136] Se preparó el compuesto del título a partir de un acoplamiento de Negishi de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con cloruro de 4-cloro-piridil-3-metilo-cinc en las condiciones descritas en el **Ejemplo 2**; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,83 (td, $J = 7,34, 1,96$ Hz, 6H), 1,40 (ddd, $J = 13,33, 6,60, 6,48$ Hz, 1H), 1,49-1,57 (m, 1H), 1,87 (ddd, $J = 13,27, 8,50, 7,09$ Hz, 1H), 3,55-3,61 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,58-7,70 (m, 5H) 8,20 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H); calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ (M+H) 462,14; encontrado 462,1.

Ejemplo 5

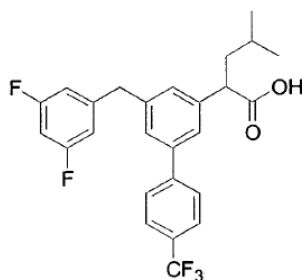
Ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-bencil)-bifenil-3-il]-pentanoico
[0137]



[0138] Se preparó el compuesto del título a partir de un acoplamiento de Negishi de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con cloruro de 3-trifluorometilbencilo-cinc en las condiciones descritas en el **Ejemplo 2**; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,76-0,86 (m, 6H), 1,36 (dt, $J = 13,51, 6,82$ Hz, 1H), 1,54-1,62 (m, 1H), 1,80-1,91 (m, 1H), 3,62 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,33-7,44 (m, 6H), 7,64 (q, $J = 8,56$ Hz, 4H); calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_2$ (M+Na) 517,17; encontrado 517,2.

Ejemplo 6

Ácido 2-[5-(3,5-difluoro-bencil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
[0139]

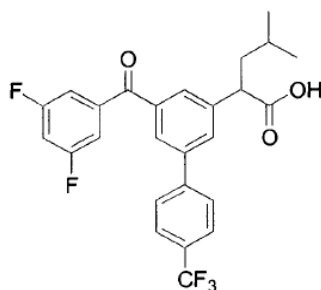


[0140] Se preparó el compuesto del título a partir de un acoplamiento de Negishi de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con cloruro de 3,5-difluorobencilo-cinc en las condiciones descritas en el **Ejemplo 2**; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,83 (dd, $J = 6,60, 3,18$ Hz, 6H), 1,37-1,41 (m, 1H), 1,55-1,62 (m,

1H), 1,86 (dd, $J = 7,70, 5,99$ Hz, 1H), 3,63 (t, $J = 7,70$ Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 6,64-6,67 (m, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,56, 2,20$ Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,41-7,42 (m, 1H), 7,62-7,65 (m, 2H), 7,67-7,70 (m, 2H); calculado para $C_{26}H_{23}F_5O_2$ (M+H) 463,16; encontrado 463,3.

Ejemplo 7

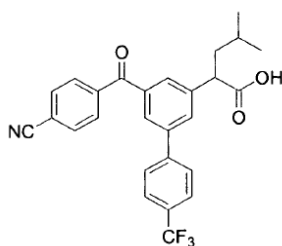
Ácido 2-[5-(3,5-difluoro-benzoil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
[0141]



Se preparó el compuesto del título a partir de un acoplamiento de Negishi de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con ácido 3,5-difluorofenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,96 (dd, $J = 6,60, 1,71$ Hz, 6H), 1,53 (dt, $J = 13,51, 6,82$ Hz, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,96-2,05 (m, 1H), 3,88 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,39 (ddd, $J = 12,35, 4,65, 2,32$ Hz, 2H), 7,76-7,86 (m, 5H), 7,92-8,00 (m, 2H); calculado para $C_{26}H_{21}F_5O_3$ (M+Na) 499,14; encontrado 499,0.

Ejemplo 8

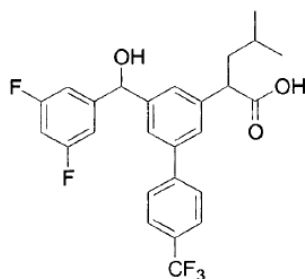
Ácido 2-[5-(4-ciano-benzoil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
[0142]



[0143] Se preparó el compuesto del título a partir de un acoplamiento de Negishi de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con ácido 4-cianofenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,96 (dd, $J = 6,60, 1,47$ Hz, 6H), 1,50-1,57 (m, 1H), 1,74 (dd, $J = 13,82, 6,97$ Hz, 1H), 2,02 (dd, $J = 7,58, 5,87$ Hz, 1H), 3,88 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,76-7,87 (m, 5H), 7,91-7,97 (m, 6H); calculado para $C_{27}H_{22}F_3NO_3$ (M+H) 466,16; encontrado 466,2.

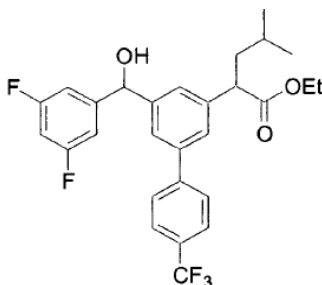
Ejemplo 9

Ácido 2-[5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
[0144]



a) Éster etílico del ácido 2-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico

[0145]

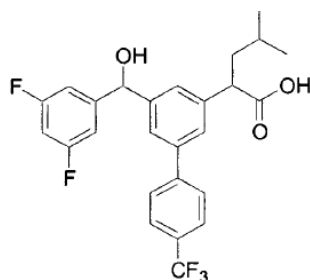


[0146] La sustitución del ácido 3,5-diclorofenilborónico con ácido 3,5-difluorofenilborónico siguiendo el mismo procedimiento de acoplamiento de Suzuki que en la preparación del compuesto **1h** dio un éster intermedio.

[0147] A una solución del producto intermedio anterior (10 mg, 0,02 mmoles) en THF-EtOH (0,5 ml-0,5 ml) se añadió NaBH_4 (11 mg, 0,03 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró. Se purificó el residuo por TLC preparativa para obtener el compuesto **9a**; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,77-0,87 (m, 6H), 1,14 (t, $J = 7,21$ Hz, 3H), 1,36-1,46 (m, 1H), 1,60 (dt, $J = 13,76, 6,94$ Hz, 1H), 1,94 (dt, $J = 13,69, 7,70$ Hz, 1H), 2,40 (dd, $J = 6,36, 3,42$ Hz, 1H), 3,64 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 3,99-4,11 (m, 2H), 5,78 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 6,63 (tt, $J = 8,80, 2,32$ Hz, 1H), 6,84-6,90 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,56-7,65 (m, 4H); calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_5\text{O}_3$ (M+Na) 529,19; encontrado 529,2.

b) Ácido 2-{5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico

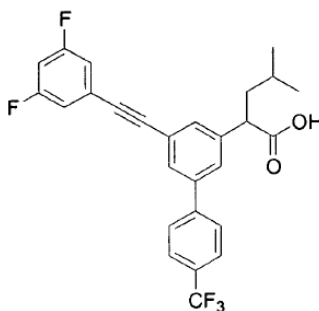
[0148]



[0149] Se hidrolizó el producto intermedio anterior siguiendo el mismo procedimiento de hidrolización que en el **Ejemplo 1** para dar el compuesto del título; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,85-0,94 (m, 6H), 1,47 (dt, $J = 13,45, 6,72$ Hz, 1H), 1,68 (ddd, $J = 13,69, 7,21, 6,97$ Hz, 1H), 1,92-2,02 (m, 1H), 3,75 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 6,79 (tt, $J = 9,05, 2,20$ Hz, 1H), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 17,12$ Hz, 2H), 7,72-7,80 (m, 4H).

Ejemplo 10**Ácido 2-[5-(3,5-difluoro-feniletinil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**

[0150]

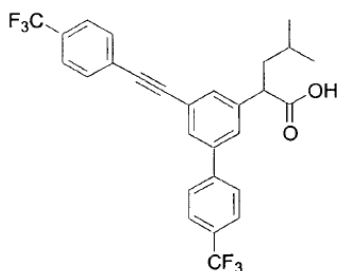


[0151] Una mezcla del compuesto **1g** (50 mg, 0,098 mmoles) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6,9 mg, 0,0098 mmoles) en Et₂NH (2 ml) se agitó en atmósfera de N₂ durante 20 min y se añadió CuI (1 mg, 0,0049 mmoles). Después de agitar durante 20 min, se añadió 1-etinil-3,5-difluoro-benceno (40 mg, 0,29 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por TLC preparativa para dar un éster etílico intermedio.

[0152] Se hidrolizó el producto intermedio anterior siguiendo el mismo procedimiento de hidrolización que en el **Ejemplo 1** para dar el compuesto del título; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,77-0,88 (m, 6H), 1,43 (dt, J = 13,45, 6,72 Hz, 1H), 1,62 (ddd, J = 13,82, 7,09, 6,97 Hz, 1H), 1,92 (dt, J = 13,63, 7,61 Hz, 1H), 3,69 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 6,86-6,95 (m, 1H), 7,2-7,11 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,58 (t, J = 1,71 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 5H).

Ejemplo 11

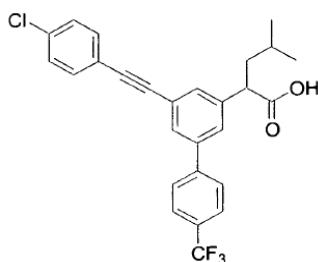
Ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-feniletinil)-bifenil-3-il]-pentanoico
[0153]



[0154] Se preparó el compuesto del título a partir de un acoplamiento de Sonogashira de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con 1-etinil-4-trifluorometil-benceno en las condiciones descritas en el **Ejemplo 10**; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,86 (dd, J = 6,60, 1,96 Hz, 6H), 1,44 (dt, J = 13,45, 6,72 Hz, 1H), 1,62 (ddd, J = 13,82, 7,09, 6,97 Hz, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 3,70 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 7,57-7,73 (m, 9H).

Ejemplo 12

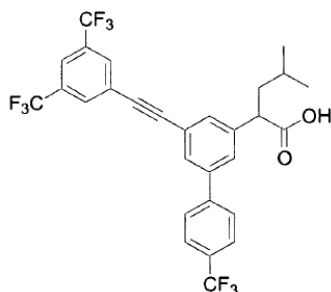
Ácido 2-[5-(4-cloro-feniletinil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
[0155]



[0156] Se preparó el compuesto del título a partir de un acoplamiento de Sonogashira de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con 1-etinil-4-cloro-benceno en las condiciones descritas en el **Ejemplo 10**; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,77-0,87 (m, 6H), 1,43 (dt, J = 13,39, 6,63 Hz, 1H), 1,61 (ddd, J = 13,63, 7,09, 6,91 Hz, 1H), 1,91 (dt, J = 13,51, 7,67 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,54 (t, J = 1,71 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 1,47 Hz, 1H), 7,62-7,71 (m, 4H).

Ejemplo 13

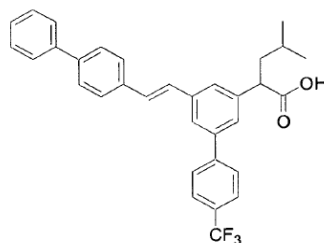
Ácido 2-[5-(3,5-Bis-trifluorometil-feniletinil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
[0157]



[0158] e preparó el compuesto del título a partir de un acoplamiento de Sonogashira de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con 3,5-bis(trifluorometil)-benceno en las condiciones descritas en el **Ejemplo 10**; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,89-0,99 (m, 6H), 1,53 (dt, $J = 13,51, 6,82$ Hz, 1H), 1,73 (ddd, $J = 13,76, 7,34, 7,03$ Hz, 1H), 2,02 (ddd, $J = 13,57, 7,83, 7,70$ Hz, 1H), 3,81 (t, $J = 7,70$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,70-7,86 (m, 6H), 7,94-8,02 (m, 1H), 8,15 (s, 2H).

Ejemplo 14

Ácido 2-[5-(2-bifenil-4-il-vinil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
[0159]

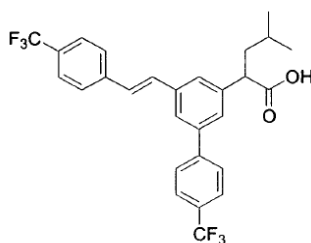


[0160] Se calentó una mezcla del compuesto **1g** (60 mg, 0,117 mmoles), ácido trans-2-(4-bifenil)-vinil-borónico (45 mg, 0,199 mmoles), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (10 mg, 0,0117 mmoles) y K_2CO_3 (32,3 mg, 0,234 mmoles) en 1,4-dioxano-agua (0,8 ml-0,8 ml) a 85°C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se repartió entre EtOAc y H_2O . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar un éster etílico intermedio.

[0161] Se hidrolizó el éster intermedio anterior siguiendo el mismo procedimiento de hidrólisis del **Ejemplo 1**, etapa (2) para dar el compuesto del título; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 0,88-0,99 (m, 6H), 1,57 (dt, $J = 13,39, 6,63$ Hz, 1H), 1,74 (ddd, $J = 13,82, 7,09, 6,97$ Hz, 1H), 1,98-2,09 (m, 2H), 3,80 (t, $J = 7,70$ Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, 3H), 7,42 (t, $J = 7,58$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,57-7,65 (m, 7H), 7,74 (d, $J = 9,05$ Hz, 3H), 7,78-7,84 (m, 2H); calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{O}_2$ (M+H) 515,21; encontrado 515,2.

Ejemplo 15

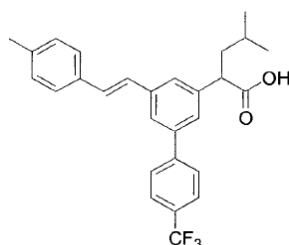
Ácido 4-metil-2-{4'-trifluorometil-5-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-bifenil-3-il}-pentanoico
[0162]



[0163] Se preparó el compuesto del título a partir de un acoplamiento de Negishi de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con ácido trans-2-(4-trifluorometilfenil)-vinil-borónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 14**; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,78-0,89 (m, 6H), 1,47 (dt, $J = 13,39, 6,63$ Hz, 1H), 1,62 (ddd, $J = 13,63, 7,09, 6,91$ Hz, 1H), 1,91-1,98 (m, 1H), 3,68 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 7,48-7,58 (m, 4H), 7,64-7,70 (m, 5H), 7,75-7,78 (m, 2H).

Ejemplo 16

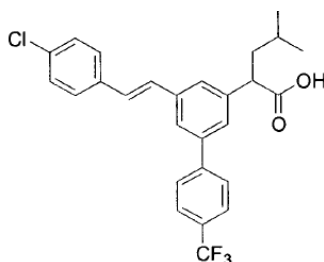
Ácido 4-metil-2-[5-(2-p-tolil-vinil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-pentanoico
[0164]



[0165] Se preparó el compuesto del título a partir de un acoplamiento de Negishi de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con ácido trans-2-(4-clorofenil)-vinil-borónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 14**; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,87 (dd, $J = 6,60, 3,18$ Hz, 6H), 1,46 (dt, $J = 13,39, 6,63$ Hz, 1H), 1,63 (ddd, $J = 13,63, 7,09, 6,91$ Hz, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 3,68 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,3-7,12 (m, 4H), 7,35-7,39 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 11,49$ Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,69-7,79 (m, 2H); calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_2$ (M+H) 453,20; encontrado 453,1.

Ejemplo 17

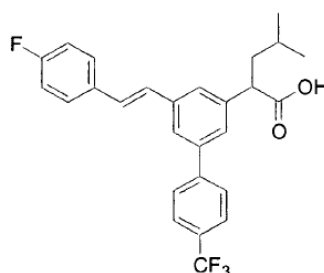
Ácido 2-{5-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico
[0166]



[0167] Se preparó el compuesto del título a partir de un acoplamiento de Negishi de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con ácido trans-2-(4-clorofenil)-vinil-borónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 14**; ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ ppm 0,79 (dd, $J = 6,41, 2,64$ Hz, 6H), 1,25-1,37 (m, 1H), 1,45 (ddd, $J = 13,47, 7,16, 6,88$ Hz, 1H), 1,67-1,77 (m, 1H), 3,51 (t, $J = 7,72$ Hz, 1H), 6,56-6,65 (m, 2H), 7,9-7,18 (m, 5H), 7,34 (d, $J = 18,09$ Hz, 2H), 7,54-7,63 (m, 4H); calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{O}_2$ (M+Na) 495,14; encontrado 495,3.

Ejemplo 18

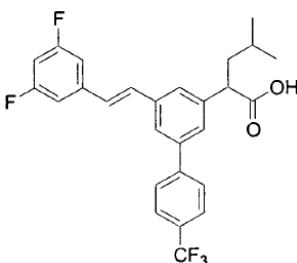
Ácido 2-{5-[2-(4-fluoro-fenil)-vinil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico
[0168]



[0169] Se preparó el compuesto del título a partir de un acoplamiento de Negishi de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con ácido trans-2-(4-clorofenil)-vinil-borónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 14**; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,95 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H), 1,57 (ddd, $J = 13,33, 6,85, 6,72$ Hz, 1H), 1,76 (ddd, $J = 13,82, 7,09, 6,97$ Hz, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 3,78 (t, $J = 7,70$ Hz, 1H), 7,3-7,13 (m, 4H), 7,43-7,54 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,70 (s, 4H).

Ejemplo 19

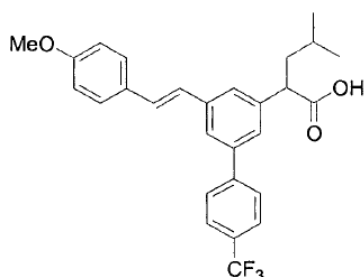
Ácido 2-{5-[2-(3,5-difluoro-fenil)-vinil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico
[0170]



[0171] Se preparó el compuesto del título a partir de un acoplamiento de Negishi de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con ácido trans-2-(3,5-difluorofenil)-vinil-borónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 14**; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,83-0,90 (m, 6H), 1,45 (dt, $J = 13,27$, 6,69 Hz, 1H), 1,64 (ddd, $J = 13,69$, 7,21, 6,97 Hz, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 3,70 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 6,70-6,76 (m, 1H), 7,9-7,15 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 15,90$ Hz, 2H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 1,22$ Hz, 2H), 7,71-7,77 (m, 2H); calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{O}_2$ (M+Na) 497,16; encontrado 497,1.

Ejemplo 20

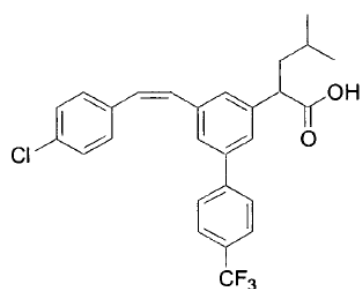
Ácido 2-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico
[0172]



[0173] Se preparó el compuesto del título a partir de un acoplamiento de Negishi de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (Ejemplo intermedio **1g**) con ácido trans-2-(4-metoxifenil)-vinil-borónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 14**; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,87 (dd, $J = 6,60$, 3,18 Hz, 6H), 1,46 (dt, $J = 13,21$, 6,60 Hz, 1H), 1,63 (ddd, $J = 13,82$, 7,09, 6,97 Hz, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 4H), 6,81 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 6,94-7,03 (m, 1H), 7,7-7,17 (m, 1H), 7,37-7,48 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 8,07$ Hz, 2H); calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_3$ (M+H) 469,19; encontrado 469,2.

Ejemplo 21

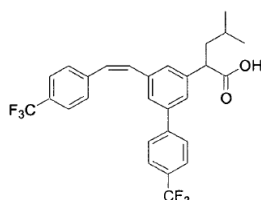
Ácido 2-{5-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico
[0174]



[0175] Se hidrogenó una mezcla del compuesto **12** (20 mg, 0,042 mmoles), Pd/CaCO₃ al 5% (2 mg), y EtOAc (5 ml) en atmósfera de H₂ (20 psi) en un agitador Parr durante 9 h. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de Celite, se concentró, y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (8 mg, 40%) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ ppm 0,79 (dd, $J = 6,41$, 2,64 Hz, 6H), 1,25-1,37 (m, 1H), 1,45 (ddd, $J = 13,47$, 7,16, 6,88 Hz, 1H), 1,67-1,77 (m, 1H), 3,51 (t, $J = 7,72$ Hz, 1H), 6,56-6,65 (m, 2H), 7,9-7,18 (m, 5H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,54-7,63 (m, 4H); calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{O}_2$ (M+Na) 495,14; encontrado 495,3.

Ejemplo 22

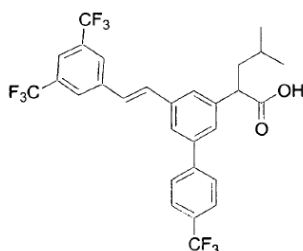
Ácido 4-metil-2-{4'-trifluorometil-5-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-bifenil-3-il}-pentanoico
[0176]



Se hidrogenó una mezcla del compuesto **11** (15 mg, 0,030 mmoles), Pd/CaCO₃ al 5% (1,5 mg), y MeOH (5 ml) en atmósfera de H₂ (20 psi) en un agitador Parr durante 4 h. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de Celite, se concentró, y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (6 mg, 39%) como un sólido blanco; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,76-0,84 (m, 6H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,41-1,51 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 6,88 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,27-7,40 (m, 4H), 7,48 (d, J = 7,83 Hz, 2H), 7,52-7,62 (m, 5H); calculado para C₂₈H₂₄F₆O₂ (M+H) 506,17; encontrado 506,1.

Ejemplo 23

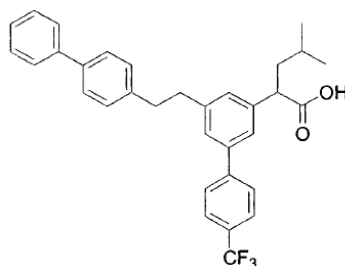
Ácido 2-{5-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-vinil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico
[0177]



[0178] Se preparó el compuesto del título a partir de un acoplamiento de Negishi de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermedio **1g**) con ácido trans-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-vinil-borónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 14**; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,98 (dd, J = 6,60, 3,18 Hz, 6H), 1,56 (dt, J = 13,39, 6,63 Hz, 1H), 1,75 (ddd, J = 13,69, 7,21, 6,97 Hz, 1H), 2,05 (ddd, J = 13,57, 7,70, 7,58 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 7,70 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,74-7,84 (m, 6H), 8,18 (s, 2H); calculado para C₂₉H₂₃F₉O₂ (M+H) 575,16; encontrado 575,1.

Ejemplo 24

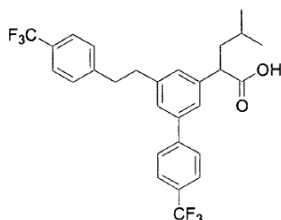
Ácido 2-[5-(2-bifenil-4-il-etil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico
[0179]



[0180] Se hidrogenó una mezcla del compuesto **14** (20 mg, 0,039 mmoles), Pd/C al 10% (10 mg), y MeOH (5 ml) en atmósfera de H₂ (40 psi) en un agitador Parr durante 20 h. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró para dar el compuesto del título (19 mg, 98%) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 0,83-0,92 (m, 6H), 1,46 (ddd, J = 13,38, 6,59, 6,41 Hz, 1H), 1,63 (ddd, J = 13,75, 7,16, 6,97 Hz, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 2,94-3,07 (m, 4H), 3,68 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 7,15-7,23 (m, 3H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,36-7,44 (m, 3H), 7,50 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 7,54 Hz, 2H), 7,64-7,71 (m, 4H); calculado para C₃₃H₃₁F₃O₂ (M+Na) 539,23; encontrado 539,2.

Ejemplo 25

Ácido 4-metil-2-{4'-trifluorometil-5-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-bifenil-3-il}-pentanoico
[0181]

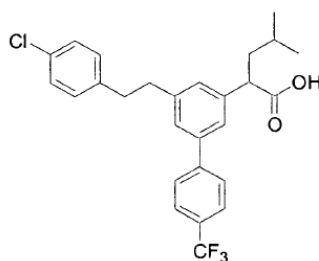


[0182] Se preparó el compuesto del título a partir de la hidrogenación del compuesto **15** en las condiciones descritas en el **Ejemplo 24**; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,83 (d, J = 6,60 Hz, 6H), 1,39-1,50 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 1H), 2,89-2,98 (m, 4H), 3,52 (t, J = 7,58 Hz, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,07 Hz, 2H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,57-7,65 (m, 4H); calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{O}_2$ (M+Na) 531,18; encontrado 531,2.

Ejemplo 26

Ácido 2-{5-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico

[0183]

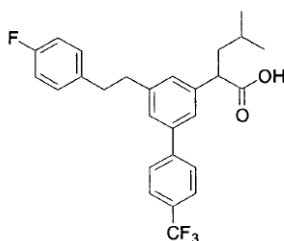


[0184] Se preparó el compuesto del título a partir de la hidrogenación del compuesto **17** en las condiciones descritas en el **Ejemplo 24**; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (dd, J = 6,60, 1,71 Hz, 6H), 1,46-1,53 (m, 1H), 1,62-1,69 (m, 1H), 1,91-1,99 (m, 1H), 2,95-3,04 (m, 4H), 3,70 (t, J = 7,70 Hz, 1H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,33 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 7,74 (s, 4H).

Ejemplo 27

Ácido 2-{5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico

[0185]

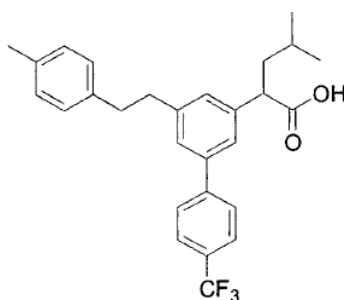


[0186] Se preparó el compuesto del título a partir de la hidrogenación del compuesto **18** en las condiciones descritas en el **Ejemplo 24**; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,95 (d, J = 6,60 Hz, 6H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,89-2,02 (m, 1H), 2,90-3,02 (m, 4H), 3,69 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,10-7,18 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,73-7,78 (m, 4H).

Ejemplo 28

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

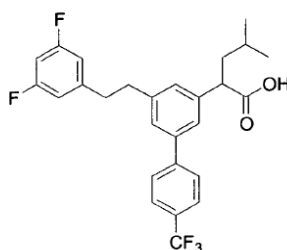
[0187]



[0188] Se preparó el compuesto del título a partir de la hidrogenación del compuesto **16** en las condiciones descritas en el **Ejemplo 24**; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,83 (dd, $J = 6,60, 1,71$ Hz, 6H), 1,33-1,41 (m, 1H), 1,53 (ddd, $J = 13,82, 7,09, 6,97$ Hz, 1H), 1,83 (dt, $J = 13,63, 7,61$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,78-2,90 (m, 4H), 3,58 (t, $J = 7,70$ Hz, 1H), 6,91-6,97 (m, 4H), 7,03 (d, $J = 1,71$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 1,47$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 1,71$ Hz, 1H), 7,62 (s, 4H).

Ejemplo 29

Ácido 2-{5-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico
[0189]



Se preparó el compuesto del título a partir de la hidrogenación del compuesto **19** en las condiciones descritas en el **Ejemplo 24**; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,83 (dd, $J = 6,60, 1,96$ Hz, 6H), 1,36 (ddd, $J = 13,33, 6,85, 6,72$ Hz, 1H), 1,50-1,59 (m, 1H), 1,79-1,87 (m, 1H), 2,87-2,90 (m, 4H), 3,59 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 6,62-6,70 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 1,47$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 1,47$ Hz, 1H), 7,61-7,68 (m, 4H); calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{O}_2$ (M+Na) 499,18; encontrado 499,2.

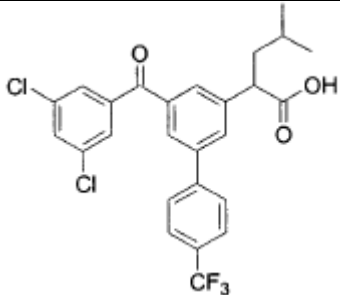
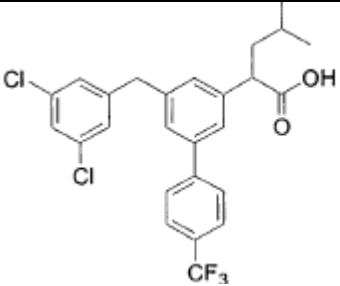
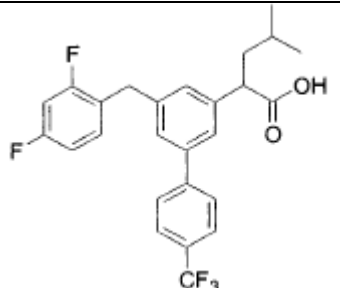
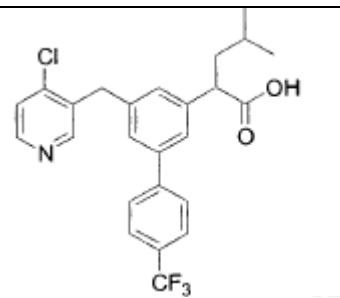
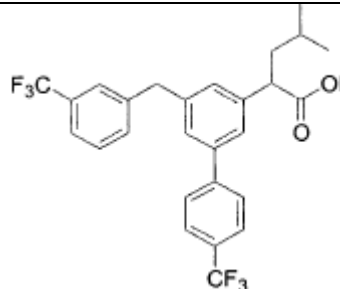
Cribado de los compuestos de la invención para determinar la actividad moduladora de la γ -secretasa

[0190] Se llevó a cabo el cribado utilizando células SKNBE2 que portaban la APP 695 de tipo silvestre, cultivadas en DMEM/NUT-mezcla F12 (HAM) proporcionada por Gibco (cat. n° 31330-38) que contenía Suero/Fe al 5% suplementado con aminoácidos no esenciales al 1%.

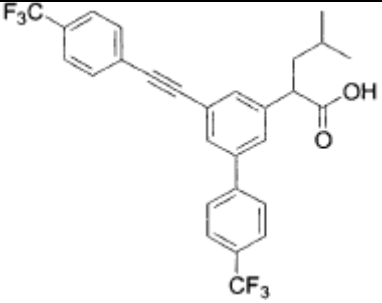
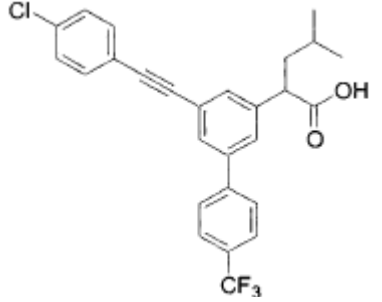
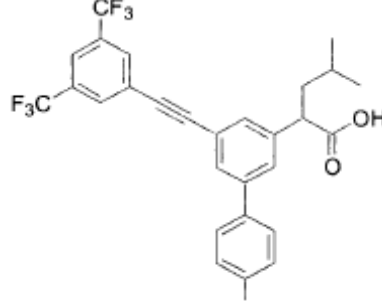
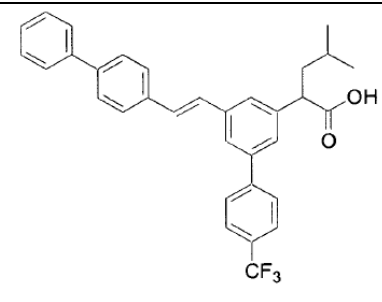
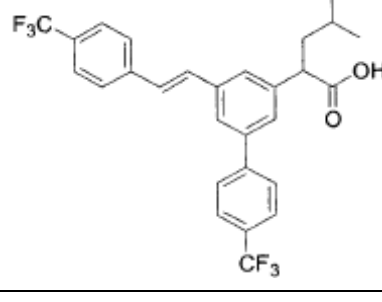
[0191] Se cultivaron las células hasta casi la confluencia.

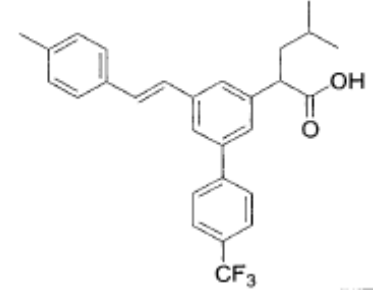
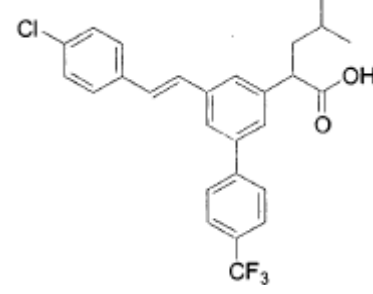
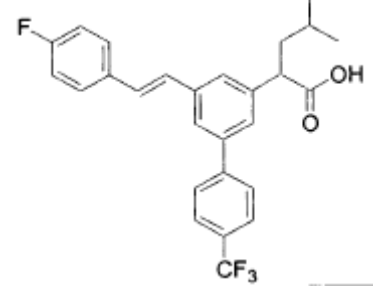
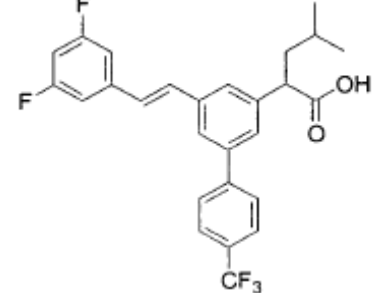
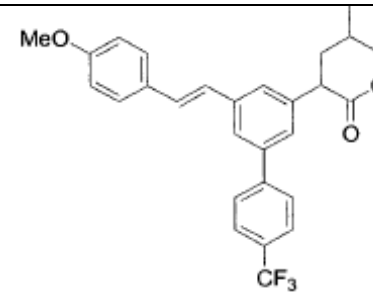
[0192] El cribado se realizó utilizando el ensayo como se describe en Citron *et al.*, (1997) Nature Medicine 3:67.

[0193] En la siguiente tabla se muestran ejemplos de la actividad moduladora de la γ -secretasa de los productos representativos de la invención.

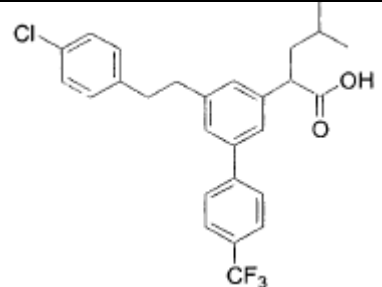
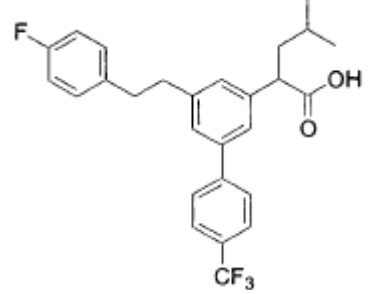
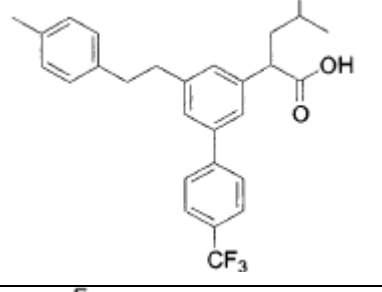
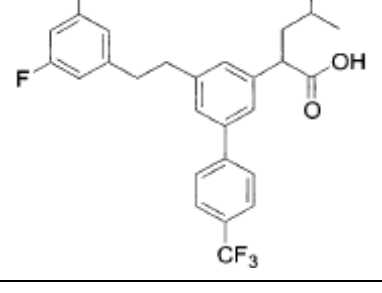
Nº de compuesto	Estructura	Nombre químico	Aß42 que reduce la CE50 (uM)	% de inhibición de Aß a 1 uM
1		Ácido 2-[5-(3,5-dicloro-benzoyl)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	0,71	
2		Ácido 2-[5-(3,5-dicloro-bencil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	0,57	
3		Ácido 2-[5-(2,4-difluoro-bencil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	2,17	
4		Ácido 2-[5-(4-cloro-piridin-3-ilmetil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	2,75	
5		Ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-bencil)-bifenil-3-il]-pentanoico	1,13	

6		Ácido 2-[5-(3,5-difluoro-bencil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	0,74	
7		Ácido 2-[5-(3,5-difluoro-benzoyl)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico		50
8		Ácido 2-[5-(4-ciano-benzoyl)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico		25
9		Ácido 2-[5-[(3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico		14
10		Ácido 2-[5-(3,5-difluoro-feniletinil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico		53

11		Ácido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(4-trifluorometil-feniletinil)-bifenil-3-il]-pentanoico		10
12		Ácido 2-[5-(4-cloro-feniletinil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico		18
13		Ácido 2-[5-(3,5-Bis-trifluorometil-feniletinil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico		28
14		Ácido 2-[5-(2-bifenil-4-il-vinil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	0,15	
15		Ácido 4-metil-2-{4'-trifluorometil-5-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-bifenil-3-il}-pentanoico	0,4	

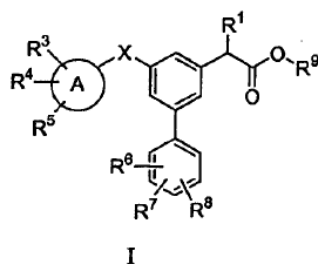
16		Ácido 4-metil-2-[5-(2-p-tolil-vinil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-pentanoico	0,66	
17		Ácido 2-[5-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	0,36	
18		Ácido 2-[5-[2-(4-fluoro-fenil)-vinil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	0,39	
19		Ácido 2-[5-[2-(3,5-difluoro-fenil)-vinil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	0,45	
20		Ácido 2-[5-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	0,61	

21		Ácido 2-{5-[2-(4-cloro-fenil)-vinil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico		34
22		Ácido 4-metil-2-{4'-trifluorometil-5-[2-(4-trifluorometil-fenil)-vinil]-bifenil-3-il}-pentanoico		46
23		Ácido 2-{5-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-vinil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico		72
24		Ácido 2-[5-(2-bifenil-4-il-etil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico	0,21	
25		Ácido 4-metil-2-{4'-trifluorometil-5-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-bifenil-3-il}-pentanoico	0,67	

26		Ácido 2-{5-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico	0,74	
27		Ácido 2-{5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico	0,58	
28		Ácido 4-metil-2-[5-(2-p-tolil-etil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-pentanoico	0,35	
29		Ácido 2-{5-[2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-4-metil-pentanoico	0,41	

REIVINDICACIONES

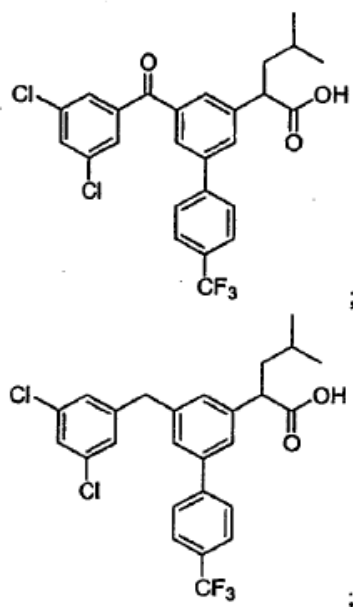
1. Compuesto que tiene la Fórmula general (I)

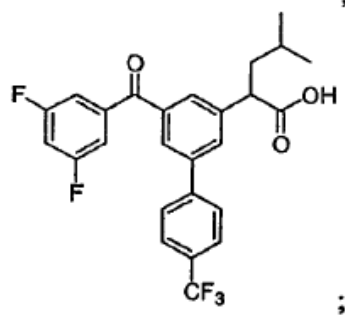
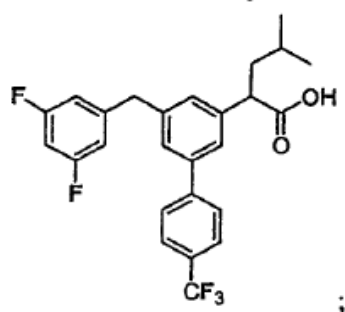
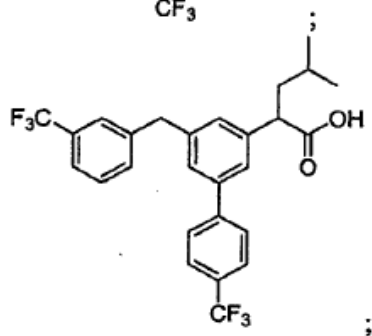
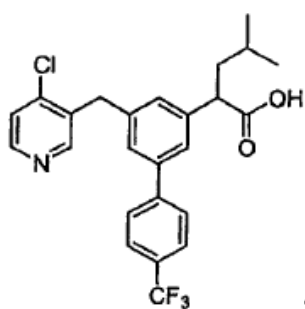
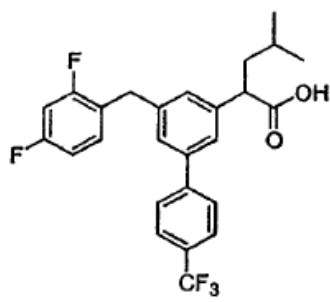


en la que A es fenilo, piridilo, o bifenilo;
 X es CH₂, CH₂CH₂, C(O), CH=CH, C≡C, o CHOH;
 R¹ es i-C₄H₇;
 R³ es H, CF₃, F, Cl, OCH₃, alquilo C₍₁₋₄₎, o CN;
 R⁶ es CF₃;
 R⁴ y R⁵ son CF₃, H, F o Cl;
 R⁷ y R⁸ son H;
 R⁹ es H

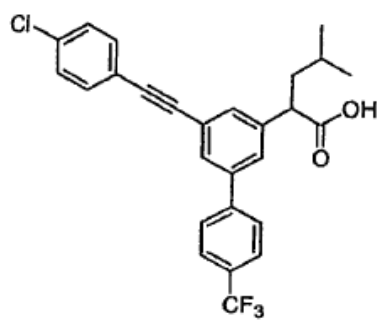
y solvatos, hidratos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:





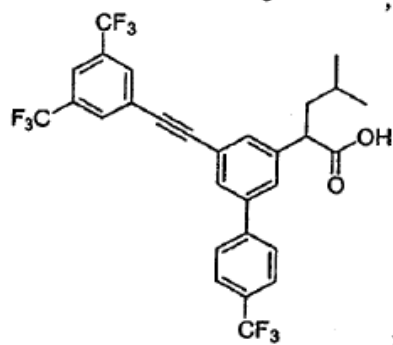
5



10

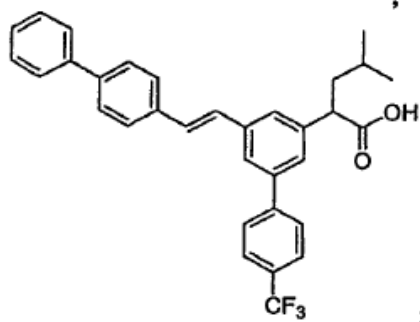
15

20



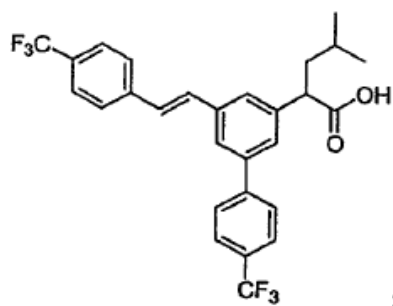
25

30



35

40



45

50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

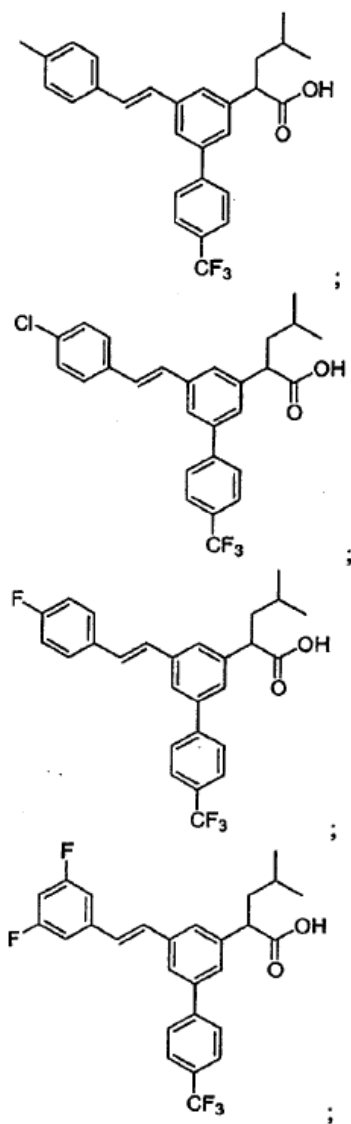
45

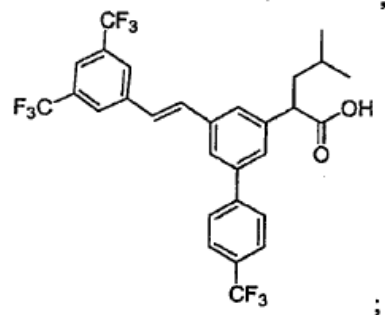
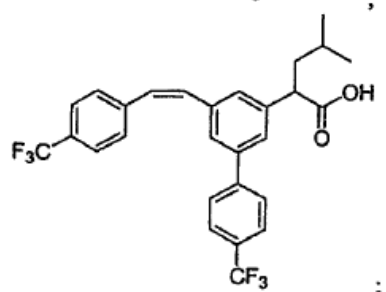
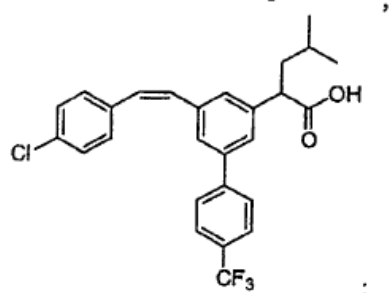
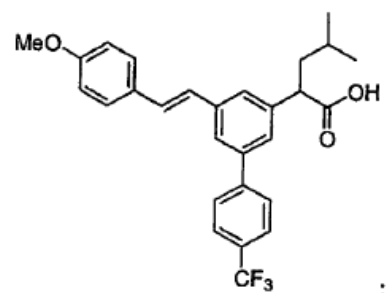
50

55

60

65

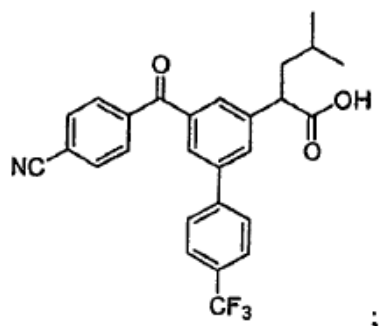




5

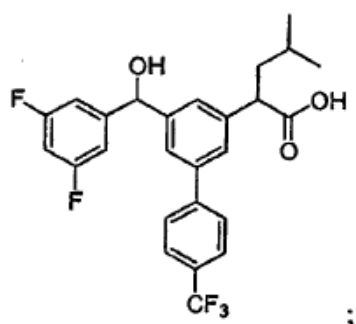
10

15



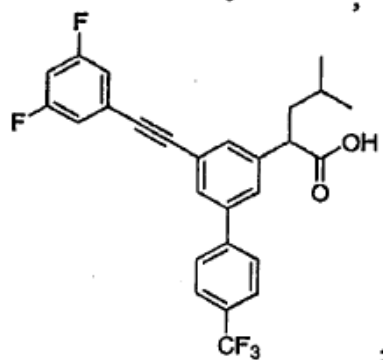
20

25



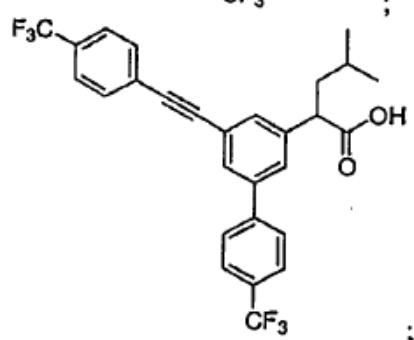
30

35



40

45



50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

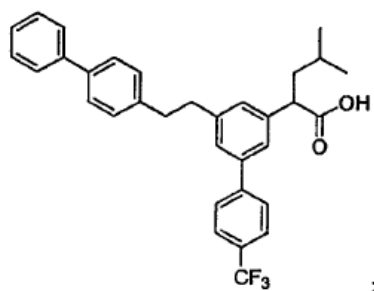
45

50

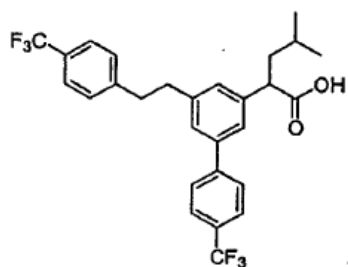
55

60

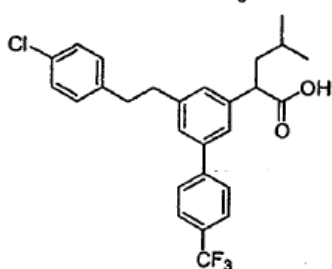
65



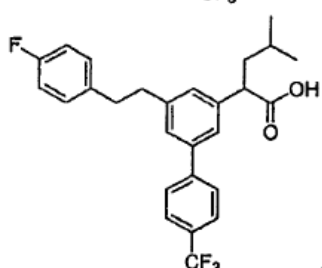
;



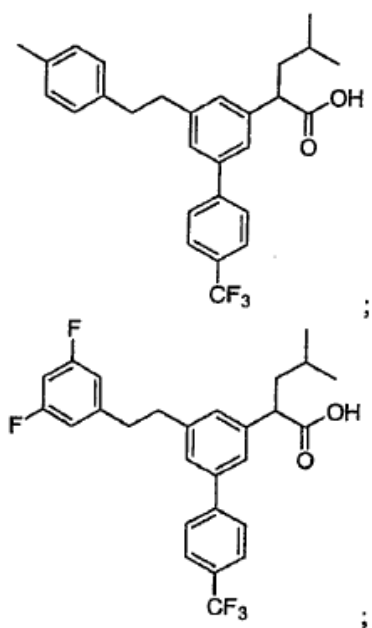
;



;



;



y solvatos, hidratos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en mezcla con un vehículo inerte.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para su uso en un método de tratamiento de un mamífero para la modulación de la γ -secretasa.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para su uso en un método de tratamiento, en un mamífero, de una enfermedad asociada con un nivel elevado de producción de A β 42.

6. Compuesto según la reivindicación 5, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.