

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 447 842**

51 Int. Cl.:

C07C 233/81 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2008 E 08838993 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2013 EP 2212280**

54 Título: **Moduladores ligados por amidas de -secretasa**

30 Prioridad:

19.10.2007 US 981170 P

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

13.03.2014

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;
JONES, ALISON y
HARRISON, JOHN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 447 842 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 ligados por amidas de γ -secretasa

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere al uso de compuestos que tienen la Fórmula general I, en donde las definiciones o A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ se proporcionan en la especificación. Los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la γ -secretasa, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

15 La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo marcado por la pérdida de memoria, cognición, y estabilidad del comportamiento. La AD aflige a un 6-10% de la población de más de 65 años y hasta un 50% de más de 85 años. Es la causa principal de demencia y la tercera causa principal de muerte después de la enfermedad cardiovascular y el cáncer. No hay actualmente un tratamiento efectivo para la AD. El coste neto total relacionado con la AD en los Estados Unidos excede de 100\$ billones anualmente.

20 La AD no tiene una etiología simple, sin embargo, se ha asociado con ciertos factores de riesgo incluyendo (1) edad, (2) antecedentes familiares (3) y trauma en la cabeza; otros factores incluyen toxinas ambientales y bajo nivel de educación. Las lesiones neuropatológicas específicas en las cortezas límbicas y cerebrales incluyen ovillos neurofibrilares intracelulares que consisten de proteína tau hiperfosforilada y el depósito extracelular de agregados fibrilares de péptidos de la beta amiloide (placas amiloides). El componente principal de las placas amiloides son péptidos de la beta amiloide (A-beta, Abeta o A β) de varias longitudes. Una variante de los mismos, que es el péptido A β 1-42 (Abeta-42), se cree que es el agente causante principal de la formación amiloide. Otra variante es el péptido A β 1-40 (Abeta-40). La beta amiloide es el producto proteolítico de una proteína precursora, la proteína precursora beta amiloide (beta-APP o APP).

30 Las formas dominantes autosómicas de inicio temprano familiares de la AD se han vinculado a mutaciones sin sentido en la proteína precursora de la β -amiloide (β -APP o APP) y en las proteínas presenilinas 1 y 2. En algunos pacientes, las formas de inicio tardío de la AD se han correlacionado con un alelo específico del gen de la apolipoproteína E (ApoE) y más recientemente el descubrimiento de una mutación en la alfa2-macroglobulina, que puede estar vinculada con al menos un 30% de la población con AD. A pesar de esta heterogeneidad, todas las formas de AD muestran hallazgos patológicos similares. Los análisis genéticos han proporcionado las mejores pistas para un enfoque terapéutico lógico a la AD. Todas las mutaciones, descubiertas hasta ahora, afectan a la producción cuantitativa o cualitativa de los péptidos amiloidogénicos conocidos como Abeta-péptidos (A β), específicamente el A β 42, y han dado fuerte apoyo a la "hipótesis de cascada amiloide" de la AD (Tanzi y Bertram, 2005, Cell 120, 545). El vínculo probable entre la generación del péptido A β y la patología de la AD enfatiza la necesidad de una mejor comprensión de los mecanismos de producción del A β y justifica fuertemente un enfoque terapéutico para modular los niveles de A β .

45 La liberación de los péptidos A β está modulada por al menos dos actividades proteolíticas referidas como escisión de la β - e γ - secretasa en el término N (enlace Met-Asp) y el término C (residuos 37-42) del péptido A β , respectivamente. En la vía secretora, hay evidencia de que la β -secretasa escinde primero, llevando a la secreción de s-APP β (s β) y la retención de un fragmento terminal carboxi enlazado a la membrana de 11kDa (CTF). Lo último se cree que da lugar a péptidos A β después de la escisión de la γ -secretasa. La cantidad de la isoforma más larga, A β 42, es aumentada selectivamente en pacientes que llevan ciertas mutaciones en una proteína particular (presenilina), y estas mutaciones se han correlacionado con el inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer familiar. Por lo tanto, se cree por muchos investigadores que la A β 42 es la principal culpable de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

Ahora ha quedado claro que la actividad de la γ -secretasa no puede ser adscrita a una proteína particular individual, sino que de hecho está asociada con un montaje de proteínas diferentes.

55 La actividad de la gamma-secretasa reside dentro de un complejo multiproteína que contiene al menos cuatro componentes: el heterodímero de la presenilina (PS), nicastrina, aph-1 y pen-2. El heterodímero de la PS consiste de fragmentos de la PS amino- y carboxiterminales generados por endoproteólisis de la proteína precursora. Los dos aspartatos del sitio catalítico están en la interfaz de este heterodímero. Se ha sugerido recientemente que la nicastrina sirve como un receptor del sustrato de la gamma-secretasa. Las funciones de los otros miembros de la gamma-secretasa son desconocidas, pero son todas requeridas para la actividad (Steiner, 2004. Curr. Alzheimer Research 1(3): 175-181).

60 Por lo tanto, aunque el mecanismo molecular del segundo paso de escisión ha sido difícil de alcanzar hasta ahora, el complejo γ -secretasa se ha vuelto uno de los principales objetivos en la búsqueda de compuestos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

65

Se han propuesto varias estrategias para apuntar a la gamma-secretasa en la enfermedad de Alzheimer, variando desde apuntar al sitio catalítico directamente, desarrollar inhibidores y moduladores específicos del sustrato de la actividad de la gamma-secretasa Marjaux y otros, 2004. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, Volume 1, 1-6). En consecuencia, se han descrito una variedad de compuestos que tienen las secretasas como objetivos (Lamer, 2004. Secretases as therapeutic targets in Alzheimer's disease: patents 2000 - 2004. Expert Opin. Ther. Patents 14, 1403-1420.)

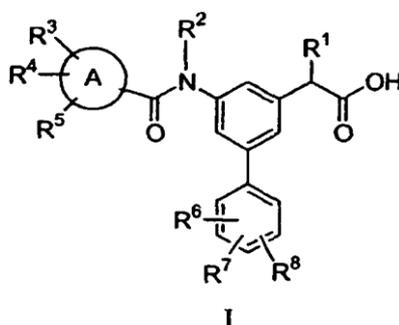
De hecho, este descubrimiento fue recientemente apoyado por estudios bioquímicos en los que se mostró un efecto de ciertos NSAIDs en la γ -secretasa (Weggen y otros (2001) Nature 414, 6860, 212 y WO 01/78721 y US 2002/0128319; Morihara y otros (2002) J. Neurochem. 83, 1009; Eriksen (2003) J. Clin. Invest. 112, 440). Las limitaciones potenciales para el uso de NSAIDs para evitar o tratar la AD son su actividad inhibidora de enzimas Cox, que llevan a efectos secundarios no deseados, y su baja penetración CNS (Peretto y otros, 2005, J. Med. Chem. 48, 5705-5720).

La WO 2006/045554 A divulga moduladores de la gamma-secretasa para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Por lo tanto, hay una fuerte necesidad de compuestos nuevos que modulen la actividad de la γ -secretasa abriendo de esta manera nuevos caminos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El objeto de la presente invención es proporcionar dichos compuestos.

RESUMEN DE LA INVENCION

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



en donde

A es seleccionado del grupo consistente de fenilo, heterociclilo, y heteroarilo;

R¹ es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, terc-C₄H₉; alqueno seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇; en donde dichos grupos alquilo y alqueno son opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de F, Cl, Br, I y CF₃;

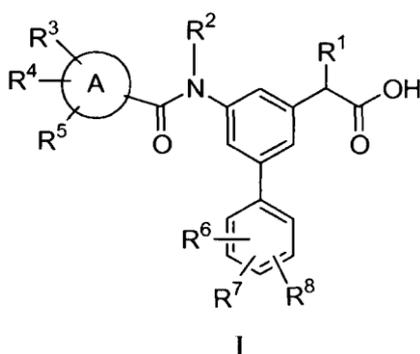
R² es seleccionado del grupo consistente de H, bencilo, alquilo seleccionado del grupo consistente de CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, terc-C₄H₉, CH₂CH₂CH(CH₃)₂, C; alqueno seleccionado de de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇; en donde dichos grupos alquilo y alqueno son opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de F, Cl, Br, I y CF₃;

R³ y R⁶ son seleccionados independientemente del grupo consistente de H, F, Cl, Br, I, CN, OH, C(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, S(O)₂alquilo C₍₁₋₄₎, SO₂N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, S(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(alquilo C₍₁₋₄₎)S(O)₂alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)S(O) alquilo C₍₁₋₄₎, S(O)₂alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)S(O)₂N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, S alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(alquilo C₍₁₋₄₎)C(O) alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)C(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(alquilo C₍₁₋₄₎)C(O)O alquilo C₍₁₋₄₎, OC(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, C(O) alquilo C₍₁₋₄₎, alquilo C₁₋₄ sustituido y no sustituido y alcoxi C₁₋₄ sustituido y no sustituido, y donde los sustituyentes de ambos grupos alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ son seleccionados de F, Cl, Br, I, CF₃;

R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ son seleccionados independientemente del grupo consistente de OCF₃, CF₃, H, F, Cl, OCH₃, alquilo C₍₁₋₄₎, y CN; y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

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



en donde

A es seleccionado del grupo consistente de fenilo, heterociclilo, y heteroarilo;

R¹ es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, terc-C₄H₉; alqueno seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇; en donde dichos grupos alquilo y alqueno son opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de F, Cl, Br, I y CF₃;

R² es seleccionado del grupo consistente de H, bencilo, alquilo seleccionado del grupo consistente de CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, terc-C₄H₉, CH₂CH₂CH(CH₃)₂, C; alqueno seleccionado de de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇; en donde dichos grupos alquilo y alqueno son opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de F, Cl, Br, I y CF₃;

R³ y R⁶ son seleccionados independientemente del grupo consistente de H, F, Cl, Br, I, CN, OH, C(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, S(O)₂alquilo C₍₁₋₄₎, SO₂N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, S(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(alquilo C₍₁₋₄₎)S(O)₂alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)S(O) alquilo C₍₁₋₄₎, S(O)₂alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)S(O)₂N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, S alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(alquilo C₍₁₋₄₎)C(O) alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)C(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(alquilo C₍₁₋₄₎)C(O)O alquilo C₍₁₋₄₎, OC(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, C(O) alquilo C₍₁₋₄₎, alquilo C₁₋₄ sustituido y no sustituido y alcoxi C₁₋₄ sustituido y no sustituido, y donde los sustituyentes de ambos grupos alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ son seleccionados de F, Cl, Br, I, CF₃;

R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ son seleccionados independientemente del grupo consistente de OCF₃, CF₃, H, F, Cl, OCH₃, alquilo C₍₁₋₄₎, y CN; y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la invención

A es seleccionado del grupo consistente de fenilo, y heteroarilo;

R¹ es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, terc-C₄H₉; alqueno seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇;

R² es seleccionado del grupo consistente de H, bencilo, alquilo seleccionado del grupo consistente de CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, terc-C₄H₉, CH₂CH₂CH(CH₃)₂, C; alqueno seleccionado de de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇;

R³ y R⁶ son seleccionados independientemente del grupo consistente de H, F, Cl, Br, I, CN, OH, C(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, S(O)₂alquilo C₍₁₋₄₎, SO₂N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, S(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(alquilo C₍₁₋₄₎)S(O)₂alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)S(O) alquilo C₍₁₋₄₎, S(O)₂alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)S(O)₂N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, S alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(alquilo C₍₁₋₄₎)C(O) alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)C(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(alquilo C₍₁₋₄₎)C(O)O alquilo C₍₁₋₄₎, OC(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, C(O) alquilo C₍₁₋₄₎, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ son seleccionados independientemente del grupo consistente de CF₃, H, F, Cl, OCH₃, alquilo C₍₁₋₄₎, y CN; y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la invención

A es seleccionado del grupo consistente de fenilo y piridilo;

R¹ es seleccionado del grupo consistente de H, CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, terc-C₄H₉;

R² es seleccionado del grupo consistente de H, bencilo, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, terc-C₄H₉, CH₂CH₂CH(CH₃)₂;

R³ y R⁵ son seleccionados independientemente del grupo consistente de H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ son seleccionados independientemente del grupo consistente de CF₃, H, F, Cl, OCH₃, alquilo C₍₁₋₄₎, y CN; y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la invención

A es fenilo;

R¹ es H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o CH₂CH(CH₃)₂;

R² es H

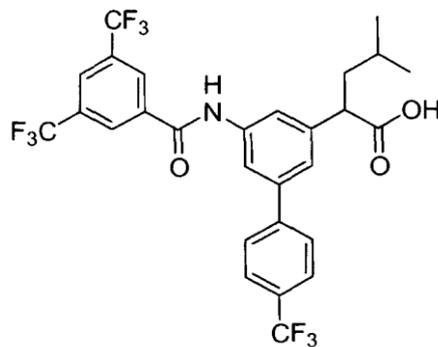
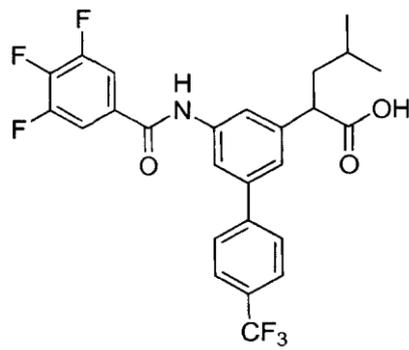
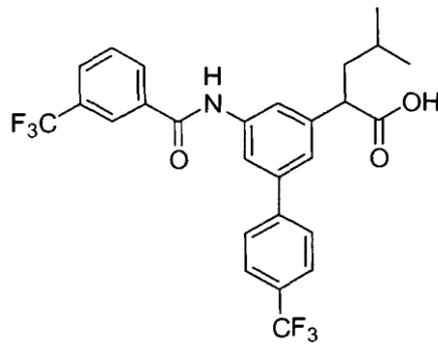
R³, y R⁶, son independientemente seleccionados del grupo consistente de H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ son seleccionados independientemente del grupo consistente de CF₃, H, F, Cl, OCH₃, alquilo C₍₁₋₄₎, y CN; y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la invención

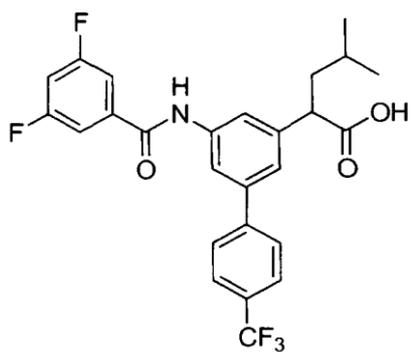
- 5 A es fenilo;
 R¹ es CH₂CH(CH₃)₂;
 R² es H
 R³ es CF₃, o F;
 R⁴ es H, F, o CF₃;
 10 R⁵ es H o F;
 R⁶ es CF₃;
 R⁷ y R⁸ son H;
 y solvatos, hidratos, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Otra realización de la invención comprende un compuesto seleccionado del grupo consistente de:



60

65



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

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto como se describe en los ejemplos anteriores de Fórmula I para su uso como un medicamento.

En otra realización, la invención se refiere al 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.

En otra realización, la invención se refiere al 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.

En otra realización, la invención se refiere al 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.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula I para el uso en un método de tratar un mamífero para la modulación de la γ -secretasa, en donde dicho método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula I para el uso en un método de tratar en un mamífero una enfermedad asociada con un nivel elevado de producción de A β 42, en donde dicho método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I.

Alguien experto en la técnica reconocerá que los compuestos de Fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos en sus estructuras. Se pretende que la presente invención incluya dentro de su ámbito las formas de enantiómeros individuales de los compuestos, mezclas racémicas, y mezclas de enantiómeros en las que hay presente un exceso enantiomérico.

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

A continuación se describen sales ejemplares de los compuestos de acuerdo con la invención que están incluidas en la presente. La lista de diferentes sales expuesta a continuación no se pretende que sea completa y limitativa.

Los compuestos de acuerdo con la invención que contienen uno o más grupos ácidos se pueden usar de acuerdo con la invención, por ejemplo como sus sales metálicas alcalinas, sales metálicas de alcalinóterreas o sales de amonio. Ejemplos más precisos de dichas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amonio o aminas orgánicas como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora como la EMEA (Europa) y/o la FDA (US) y/o cualquier otra agencia reguladora para uso en animales, preferiblemente humanos.

Las sales respectivas de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden obtener por métodos habituales que son conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo poniendo en contacto estos con una base orgánica o inorgánica en un solvente o dispersante, o por intercambio de cationes con otras sales.

Además, la invención incluye todas las sales de los compuestos de acuerdo con la invención que, debido a baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuados para el uso en productos farmacéuticos pero que pueden ser usados, por ejemplo, como intermediarios para reacciones químicas o para la preparación de sales

farmacéuticamente aceptables o que pueden ser adecuados para estudiar la actividad de modulación de la γ -secretasa de un compuesto de acuerdo con la invención de cualquier manera adecuada, como cualquier ensayo in vitro adecuado.

5 La presente invención además incluye todos los solvatos de los compuestos de acuerdo con la invención.

10 La invención también se refiere a compuestos de la invención para su uso como medicamentos. Los compuestos son como se ha definido anteriormente, además como respecto a los medicamentos las realizaciones como se describe a continuación con respecto al uso de la invención, por ejemplo, formulación, aplicación, y combinación, también se aplica a este aspecto de la invención.

En particular los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

15 Los detalles relacionados con dicho uso se describen adicionalmente más adelante.

Los compuestos pueden ser usados para la modulación de la actividad de la γ -secretasa.

20 Como se usa en la presente, el término "modulación de la actividad de la γ -secretasa" se refiere a un efecto en el procesamiento de la APP por el complejo γ -secretasa. Preferiblemente se refiere a un efecto en el que la tasa total de procesamiento de la APP permanece esencialmente como sin la aplicación de dichos compuestos, pero en la que las cantidades relativas de los productos procesados han cambiado, más preferiblemente de tal manera que la cantidad de péptido A β 42 producido se reduce. Por ejemplo se puede producir una especie Abeta diferente (por ejemplo Abeta-38 u otra especie de péptido Abeta de secuencia de aminoácidos más corta en lugar de la Abeta-42) o las cantidades relativas de los productos son diferentes (por ejemplo la proporción de Abeta-40 a Abeta-42 cambia, preferiblemente aumenta).

25 La actividad de la gamma secretasa puede ser, por ejemplo, medida determinando el procesamiento de APP, por ejemplo, determinando los niveles de la especie de péptido Abeta producidos, más importantemente los niveles de Abeta-42 (ver sección de Ejemplos, infra).

30 Se ha mostrado anteriormente que el complejo γ -secretasa también está implicado en el procesamiento de la proteína Notch. Notch es una proteína de señalización que juega un papel crucial en procesos de desarrollo (por ejemplo, revisado 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 terapia, parece particularmente ventajoso no interferir con la actividad de procesamiento de Notch de la actividad de la γ -secretasa para evitar efectos secundarios no deseados putativos.

35 Por lo tanto, se prefiere que los compuestos no muestren un efecto en la actividad de procesamiento de Notch del complejo γ -secretasa.

40 Dentro del significado de la invención, "efecto en la actividad de procesamiento de Notch" incluye tanto una inhibición o una activación de la actividad de procesamiento de Notch por un cierto factor.

45 Un compuesto se define como que no tiene un efecto en la actividad de procesamiento de Notch, si dicho factor es más pequeño de 20, preferiblemente más pequeño de 10, más preferiblemente más pequeño de 5, más preferiblemente más pequeño de 2 en el ensayo respectivo como se describe en Shimizu y otros (2000) Mol. Cell. Biol, 20: 6913 a una concentración de 30 μ M.

50 Dicha modulación de la γ -secretasa se puede llevar a cabo, por ejemplo en animales como mamíferos. Los mamíferos ejemplares son ratones, ratas, cobayas, monos, perros, gatos. La modulación también se puede llevar a cabo en humanos. En una realización particular de la invención, dicha modulación se realiza in vitro o en cultivo celular. Como conocerá alguien experto en la técnica, están disponibles varios ensayos in vitro y en cultivo celular.

Los ensayos ejemplares útiles para medir la producción de fragmentos APP C-terminales en líneas celulares o animales transgénicos por análisis Western blot incluyen pero no están limitados a los descritos en Yan y otros, 1999, Nature 402, 533-537.

55 Un ejemplo de un ensayo de γ -secretasa in vitro se describe en la WO-03/008635. En este ensayo un sustrato péptido adecuado se pone en contacto con una preparación de γ -secretasa y se mide la capacidad de escindir el sustrato.

60 Las concentraciones de los varios productos de la escisión de la γ -secretasa (los péptidos A β) se pueden determinar por varios métodos conocidos por el experto en la técnica. Ejemplos de dichos métodos incluyen la determinación de los péptidos por espectrometría de masas o detección por anticuerpos.

65 Los ensayos ejemplares útiles para la caracterización del perfil de los péptidos A β solubles en medio celular cultivado y fluidos biológicos incluyen pero no están limitados a los descritos por Wang y otros, 1996, J. Biol. Chem. 271, 31894-31902. En este ensayo se usa una combinación de inmunoprecipitación de péptidos Abeta con

anticuerpos específicos y detección y cuantificación de la especie de péptido con espectrometría de masas de tiempo-de-vuelo de ionización por desorción laser asistida por matriz.

5 Los ensayos ejemplares útiles para medir la producción de los péptidos Abeta-40 y Abeta-42 por ELISA incluyen pero no están limitados a los descritos en Vassar y otros, 1999, Science 286, 735-741. Información adicional se divulga por ejemplo en N.Ida y otros (1996) J. Biol. Chem. 271, 22908, y M. Jensen y otros. (2000) Mol. Med. 6, 291. Los anticuerpos adecuados están disponibles por ejemplo de The Genetics Company, Inc., Suiza. Los kits basados en anticuerpos también están disponibles de Innogenetics, Bélgica.

10 Las células que pueden ser empleadas en dichos ensayos incluyen células que expresan de forma endógena el complejo γ -secretasa y células transfectadas que expresan transitoriamente o establemente algunos o todos los interactores del complejo γ -secretasa. Se conocen numerosas líneas celulares disponibles adecuadas para dichos ensayos por el experto en la técnica. Las células y líneas celulares de origen neuronal o glial son particularmente adecuadas. Además, se pueden usar células y tejidos del cerebro así como los homogeneizados y las preparaciones de la membrana de los mismos (Xia y otros, 1998, Biochemistry 37, 16465-16471).

15 Dichos ensayos pueden ser llevados a cabo por ejemplo para estudiar el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención en diferentes condiciones y configuraciones experimentales.

20 Además, dichos ensayos pueden llevarse a cabo como parte de estudios funcionales en el complejo γ -secretasa. Por ejemplo, o uno o más interactores (ya sea su forma de tipo salvaje o llevando ciertas mutaciones y/o modificaciones) del complejo γ -secretasa de un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente humanos, se pueden expresar en ciertas líneas celulares y el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención puede ser estudiado.

25 Las formas mutadas de los interactores usados pueden ser o formas mutadas que han sido descritas en ciertos animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente humanos o formas mutadas que no han sido anteriormente descritas en dichos animales.

30 Las modificaciones de los interactores en la actividad del complejo γ -secretasa incluyen tanto cualquier modificación fisiológica de dichos interactores como otras modificaciones que han sido descritas como modificaciones de proteínas en un sistema biológico.

35 Ejemplos de dichas modificaciones incluyen, pero no están limitados a, glicosilación, fosforilación, prenilación, miristilación y farnesilación.

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

40 La actividad de la γ -secretasa puede ser modulada de diferentes maneras, es decir, resultando en diferentes perfiles de los varios péptidos A β .

45 Las dosificaciones, vías de administración, formulaciones, etc. respectivas se divulgan adicionalmente más adelante.

50 La invención además se refiere a los compuestos de Fórmula I para el 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 depósito en el cerebro es típicamente enfermedad de Alzheimer (AD), angiopatía amiloide cerebral, demencia multi-infarto, demencia pugilística o síndrome de Down, preferiblemente AD.

55 Como se usa en la presente, el término "tratamiento" se pretende que se refiera a todos los procesos, en donde puede haber una disminución, interrupción, detención o parada de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

60 Como se usa en la presente, el término "nivel elevado de producción de A β -42" se refiere a una condición en la que la tasa de producción del péptido A β 42 es aumentada debido a un aumento general en el procesamiento de la APP o, preferiblemente, se refiere a una condición en la que la producción del péptido A β 42 es aumentada debido a una modificación del perfil de procesamiento de la APP en comparación con la APP de tipo salvaje y la situación no patológica.

65 Como se ha señalado anteriormente, dicho nivel de A β 42 elevado es un distintivo de pacientes que desarrollan o sufren de enfermedad de Alzheimer.

Una ventaja de los compuestos o una parte de los compuestos de la presente invención puede residir en su penetración del SNC mejorada.

Además la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I en una mezcla con un portador inerte.

5 Los moduladores de la γ -secretasa derivados de los compuestos de Fórmula I se pueden formular en composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de Fórmula I en una mezcla con un portador inerte, donde dicho portador inerte es un portador farmacéutico.

10 El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o vehículo con el que se administra el compuesto. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, como aguas y aceites, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, incluyendo pero no limitado a aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un portador preferido cuando la composición farmacéutica se administra de forma oral. La solución salina y la dextrosa acuosa son portadores preferidos cuando la composición farmacéutica se administra de forma intravenosa. Las soluciones salinas y la dextrosa acuosa y las soluciones de glicerol son empleadas preferiblemente como portadores líquidos para soluciones inyectables. 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 de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La composición, si se desea, puede contener también cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes reguladores del pH. Estas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La composición puede ser formulada como un supositorio, con aglutinantes y portadores tradicionales como triglicéridos. La formulación oral puede incluir portadores estándar como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. Dichas composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, preferiblemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de portador para proporcionar la forma para la administración apropiada al paciente. La formulación debería adecuarse al modo de administración.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos son adecuados para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer o los síntomas de la misma. Dichos compuestos adicionales incluyen fármacos potenciadores de la cognición como inhibidores de la acetilcolinesterasa (como Donepezil, Tacrina, Galantamina, Rivastigmina), antagonistas de NMDA (por ejemplo, Memantina) inhibidores de PDE4 (por ejemplo Ariflo) o cualquier otro fármaco conocido por el experto en la técnica adecuado para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer. Dichos compuestos también incluyen fármacos para bajar el colesterol como estatinas (por ejemplo simvastatina). Estos compuestos pueden ser administrados a animales, preferiblemente a mamíferos, y en particular humanos, como productos farmacéuticos por sí mismos, en mezclas con una antera o en la forma de preparaciones farmacéuticas.

30 También puede haber presentes conservantes y otros aditivos, como por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, gases inertes y similares. Todos los portadores pueden ser mezclados como sea necesario con disgregantes, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y similares usando técnicas convencionales conocidas en la técnica.

35 Esta invención proporciona además una composición farmacéutica para el uso en un método de tratar un sujeto que tiene una condición aliviada por la modulación de la actividad de la γ -secretasa, que comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente efectiva de la presente composición farmacéutica .

40 Como se usa en la presente, el término "sujeto" incluye, sin limitación, cualquier animal o animal artificialmente modificado que tiene un trastorno aliviado por la modulación de la actividad de la γ -secretasa. En una realización preferida, el sujeto es un humano.

45 Como se usa en la presente, una "dosis terapéuticamente efectiva" de una composición farmacéutica es una cantidad suficiente para parar, invertir o reducir la progresión de un trastorno. Una "dosis profilácticamente efectiva" de una composición farmacéutica es una cantidad suficiente para prevenir un trastorno, es decir, eliminar, aliviar y/o retrasar el inicio del trastorno. En la técnica se conocen los métodos para determinar las dosis terapéuticamente y profilácticamente efectivas para la presente composición farmacéutica. La dosis efectiva para administrar la composición farmacéutica a un humano, por ejemplo, se puede determinar matemáticamente de los resultados de estudios en animales.

50 Se conocen varios sistemas de administración que pueden ser usados 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, encapsulación en liposomas, micropartículas, y microcápsulas. Si no se administran directamente al sistema nervioso central, preferiblemente el cerebro, es ventajoso seleccionar y/o modificar métodos de administración de tal manera que se permita al compuesto farmacéutico cruzar la barrera sangre-cerebro.

60 Los métodos de introducción incluyen, pero no están limitados a, vías intradérmicas, intramusculares, intraperitoneales, intravenosas, subcutáneas, intranasales, epidurales, y orales.

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

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

Los moduladores de la γ -secretasa derivados de los compuestos de Fórmula I se pueden administrar en una vesícula, en particular un liposoma (Langer (1990) Science 249, 1527).

Los moduladores de la γ -secretasa derivados de los compuestos de Fórmula I se pueden administrar por un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede usar una bomba (Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14, 201; Buchwald y otros (1980) Surgery 88, 507; Saudek y otros (1989) N. Engl. J. Med. 321, 574). En otra realización se pueden usar materiales poliméricos (Ranger y Peppas (1983) Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23, 61; Levy y otros (1985) Science 228, 190; During y otros. (1989) Ann. Neurol. 25, 351; Howard y otros (1989) J. Neurosurg. 71, 858). En todavía otra realización, se puede colocar un sistema de liberación controlada en la proximidad de un objetivo terapéutico, es decir, el cerebro, requiriendo de este modo sólo una fracción de la dosis sistémica (por ejemplo, Goodson, 1984, In: Medical Applications of Controlled Release, supra, Vol. 2, 115). Otros sistemas de liberación controlada se discuten en la revisión de Langer (1990, Science 249, 1527).

Para seleccionar una manera apropiada de administración, el experto en la técnica también considerará vías de administración que han sido seleccionadas para otros fármacos Anti-Alzheimer conocidos.

Por ejemplo, el Aricept/Donpezil y el Cognex/Tacrina (todos inhibidores de la acetilcolinesterasa) se están tomando de forma oral, la Axura/Memantina (un antagonista del receptor de NMDA) se ha lanzado tanto como comprimidos/líquido como una solución i.v.

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

Para seleccionar la dosificación apropiada, el experto en la técnica elegirá una dosificación que ha mostrado ser no tóxica en estudios preclínicos o clínicos y que puede estar de acuerdo con los valores dados de antemano, o que pueden desviarse de estos.

La dosis precisa a ser empleada en la formulación también dependerá de la vía de administración, y la seriedad de la enfermedad o el trastorno, y debe ser decidida de acuerdo con el juicio del facultativo y las circunstancias de cada paciente. Sin embargo, los rangos de dosificación adecuados para la administración intravenosa son generalmente de alrededor de 20-500 microgramos de compuesto activo por kilogramo de peso corporal. Los rangos de dosificación adecuada para la administración intranasal son generalmente de alrededor de 0,01 mg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal. Las dosis efectivas pueden ser extrapoladas de curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemas de prueba de modelos in vitro o animales.

Un modelo animal ejemplar es la cepa de ratón transgénica "Tg2576" que contiene una forma APP695 con la mutación doble KM670/671NL. Para referencia ver, por ejemplo, la patente US5877399 y Hsiao y otros (1996) Science 274, 99 y también Kawarabayahsi T (2001) J. Neurosci. 21, 372; Frautschy y otros (1998) Am. J. Pathol. 152, 307; Irizarry y otros. (1997) J. Neuropathol. Exp. Neurol. 56, 965; Lehman y otros (2003) Neurobiol. Aging 24, 645.

Hay disponibles de varios estudios datos sustanciales para el experto en la técnica, que son instructivos para el experto en la técnica para seleccionar la dosificación apropiada para el régimen terapéutico elegido.

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

DEFINICIONES

El término "alqueniilo" ya sea usado solo o como parte de una grupo sustituyente, por ejemplo "alqueniilo(arilo C₁₋₄), se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena ramificada o lineal parcialmente insaturado que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono, por el que el enlace doble está derivado de la

eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono adyacentes de una molécula de alquilo padre y el radical está derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono. Los átomos pueden estar orientados alrededor del enlace doble en la conformación *cis* (Z) o *trans* (E). Los radicales alquenos típicos incluyen, pero no están limitados a, etenilo, propenilo, alilo (2-propenilo), butenilo y similares. Los ejemplos incluyen grupos alqueno C₂₋₈ o alqueno C₂₋₄.

El término "C_{a-b}" donde a y b son enteros que se refieren a un número designado de átomos de carbono) se refiere a un radical de alquilo, alqueno, alquino, alcoxi o cicloalquilo o a la porción alquilo de un radical en el que el alquilo aparece como la raíz de prefijo que contiene de a a b átomos de carbono inclusive. Por ejemplo, C₁₋₄ denota un radical que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

El término "alquilo" se refiere a tanto radicales de cadena lineal como ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, e incluye, pero no está limitado 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.

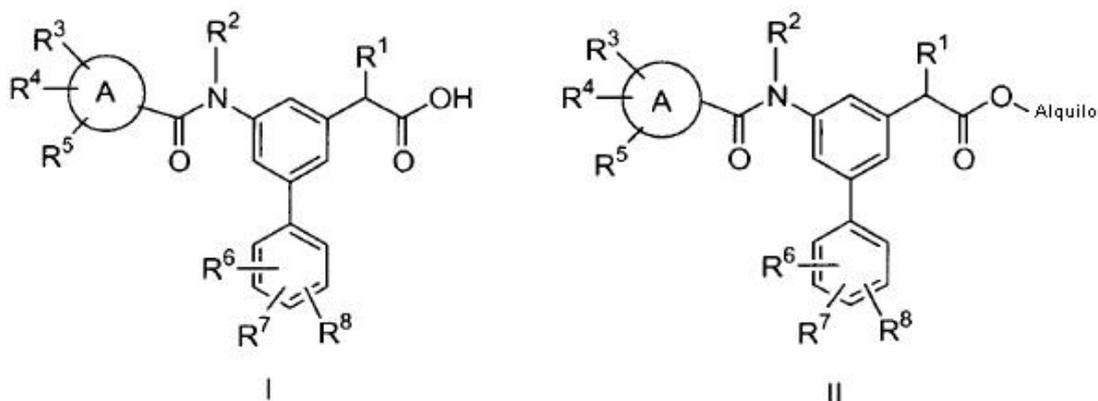
El término "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos de 5- a 7- miembros mono- o de 8- a 10- miembros bicíclicos, cualquier anillo de los cuales puede consistir de desde uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O o S donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier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

El término "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo de carbono o nitrógeno individual. Los radicales heterociclilos incluyen 2H-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 2-imidazolinilo (también denominado como 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.

Descripción de la Síntesis General

La siguiente descripción general es para propósitos ilustrativos solamente y no se pretende de ninguna manera que limite la invención.

Los compuestos de Fórmula I en donde A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ se definen como en la Fórmula I, pueden ser obtenidos por hidrólisis de ésteres II bajo condiciones de hidrólisis ácidas o básicas estándar, incluyendo reacción con NaOH, a temperatura ambiente, durante varias horas, en una mezcla de solvente apropiada, como agua, tetrahidrofurano (THF), y metanol o etanol. Para propósitos ilustrativos, los ésteres II se muestran como ésteres de alquilo, pero aquellos expertos en la técnica reconocerán que la hidrólisis funcionará para otros grupos protectores de ácidos.

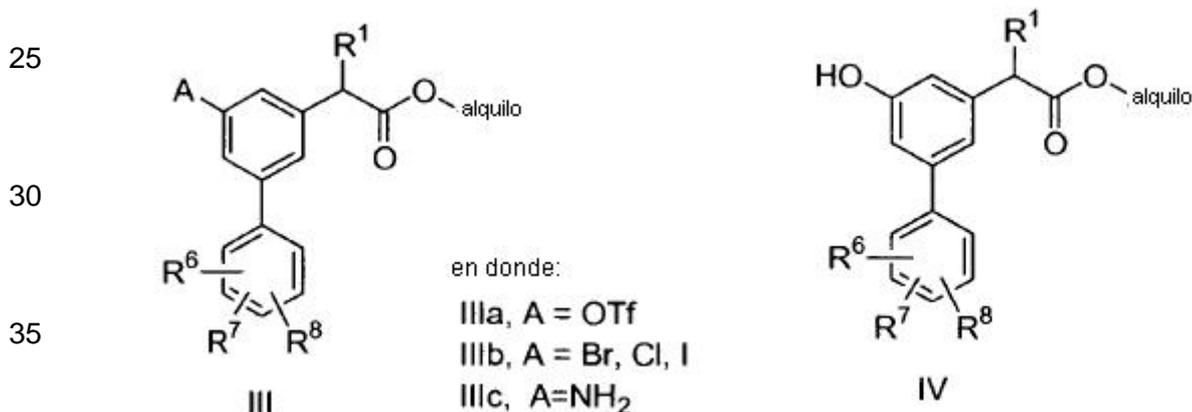


Los compuestos de Fórmula II se pueden obtener de la reacción de acoplamiento de benzamidas (opcionalmente sustituidas con R²) con compuestos IIIa o IIIb bajo condiciones de Buchwald; en presencia de 2(di-t-butilfosfino)1,1'-binaftatilo y sodio-t-butóxido y una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ a temperatura elevada (80-160° C). El intermediario resultante es opcionalmente alquilado usando un haluro de alquilo para instalar R² en la funcionalidad de nitrógeno.

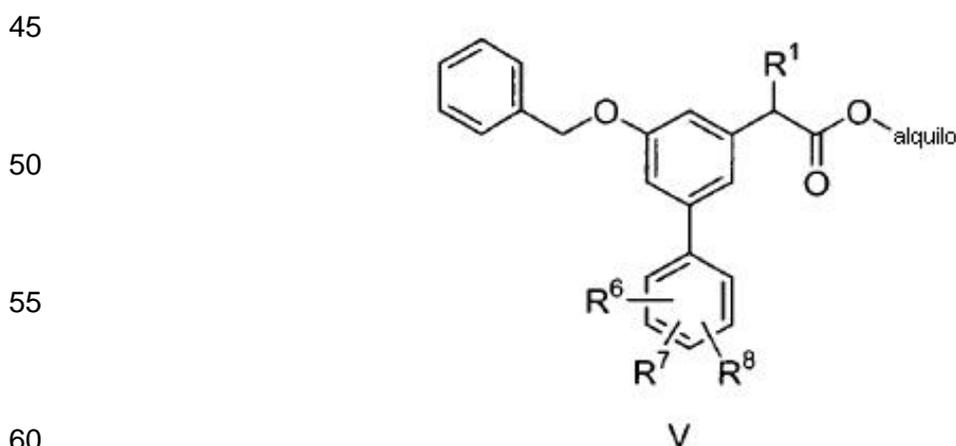
Alternativamente, los compuestos de Fórmula II se pueden preparar por acilación de los compuestos IIIc con cloruro de benzoilo bajo condiciones estándar, por ejemplo en cloruro de metileno con solución de trietilamina o por acoplamiento con ácidos benzoicos usando DDC, o EDC en solución DMF.

5 Los compuestos IIIa pueden ser obtenidos de la reacción de fenoles IV con anhídrido trifluorometanosulfónico en DCM en presencia de una base como piridina o trietilamina a 0° C. Los intermediarios IIIb pueden ser obtenidos de reacciones de fenoles IV con HCl concentrado, o HBr, HI a temperatura elevada (varía de 25 a 120° C). Alternativamente, los compuestos IIIb pueden ser obtenidos en condiciones suaves por tratamiento de los triflatos IIIa correspondientes con pinacolborano en dioxano en presencia de trietilamina catalizada con PdCl₂ para dar ésteres de pinacol boronato que son después tratados con haluro de cobre (II) en el metanol-agua, procedimiento descrito por Nesmejanow y otros (Chem Ber. 1960, 2729). Los ésteres de pinacolboronato anteriormente mencionados podrían ser también reaccionados con NaI en THF acuosos en presencia de cloraminas-T para dar yoduros de arilo descritos por J. W. Huffman y otros (Synthesis, 2005, 547).

15 Los compuestos de Fórmula IIIc pueden ser obtenidos de compuestos IIIa o IIIb por reacción con benzofenona imina en un solvente aprótico como DMF, tolueno o THF en presencia de una cantidad catalítica de tetraquitrifenilfosfina paladio (0) y trifenilfosfina y seguido por hidrólisis básica acuosa de los intermediarios imina. Alternativamente, los compuestos II pueden ser obtenidos de compuestos IIIc por aminación reductora con carboxialdehidos de arilo, cetonas de arilo, heteroarilcarboxialdehidos, o heteroarilcetonas con borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. Los productos de amina secundarios pueden ser posteriormente alquilados con haluros de alquilo o aminados reductoramente con alquilaldehydos para instalar el grupo R² en la funcionalidad amina a compuestos IIa.



40 [090] Los Compuestos IV pueden ser preparados por debencilación de los compuestos V por hidrogenación en alcohol, por ejemplo, MeOH o EtOH en presencia de Pd-C. La debencilación se puede conseguir también con otros métodos, como BBr₃ en DCM, NaCN en DMSO/120-200° C o LiCl en DMF/120-200° C.

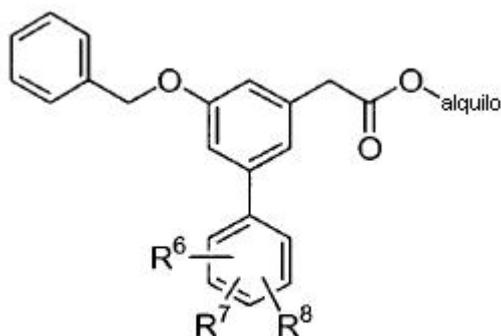


Los compuestos V pueden ser preparados de la alquilación de compuestos VI con sus haluros o alquilo o alqueno. El tratamiento de los compuestos VI en THF u otros solvente aprótico con una base, por ejemplo, bis(trimetilsilil) amida de litio, bis(trimetilsilil) amida de sodio, o diisopropilamida de litio a -78°C, seguido por la adición de un electrófilo, por ejemplo, un haluro de alquilo o alqueno, produce compuestos V alquilados.

5

10

15



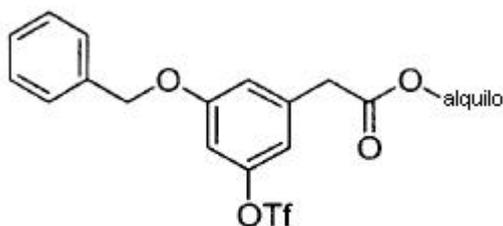
VI

20

Alternativamente, los compuestos VI pueden ser preparados de compuestos VII a través de una reacción de acoplamiento con ácidos arilborónicos bajo condiciones de Suzuki de carbonato sódico acuoso en DME en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Alternativamente, los triflatos pueden ser convertidos a ésteres de boronato bajo las condiciones descritas anteriormente y después pueden ser acoplados con bromuros de arilo o cloruros de arilo para dar los compuestos VI.

25

30



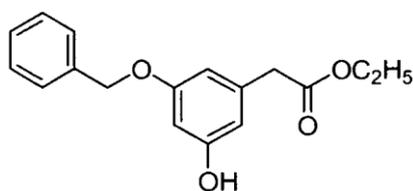
VII

35

40

Los compuestos intermediarios de triflato VII pueden ser preparados de compuestos VII con anhídrido trifluorometasulfónico en DCM en presencia de un equivalente de piridina a 0°C .

45



VIII

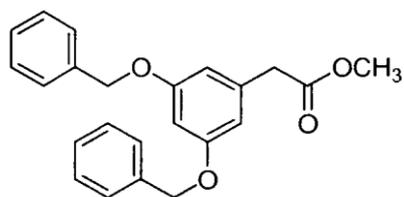
50

55

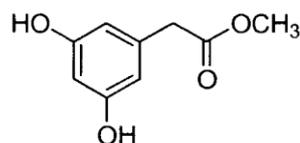
Los compuestos intermediarios VIII pueden ser preparados de mono-debenzilación del compuesto IX. la mono-debenzilación selectiva del compuesto IX se puede conseguir por hidrogenólisis selectiva del compuesto IX en etanol o metanol con una adición de 1.1 equivalentes de base, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en presencia de catalizador Pd-C en un agitador Parr. Se permite a la reacción proceder hasta que se consume un equivalente de hidrógeno.

60

65



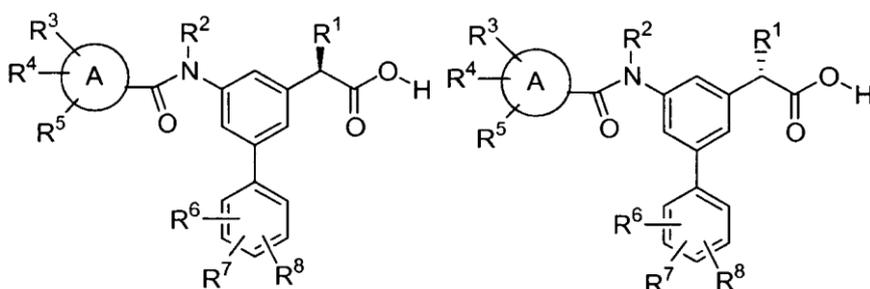
IX



X

El intermediario IX puede ser preparado fácilmente de la reacción de éster metílico de ácido 3,5-dihidroxifenil acético, compuesto X (comercialmente disponible) con bromuro de bencilo y carbonato potásico en DMS a temperatura ambiente.

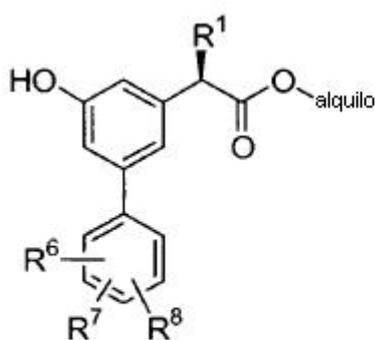
Los compuestos de Fórmula I tienen un centro quiral α al grupo carboxílico, y pueden existir como uno de dos enantiómeros (o una mezcla de los mismos, en donde un exceso enantiomérico puede o no estar presente). Se muestran los enantiómeros Ia (enantiómero R) y Ib (enantiómero S). Los enantiómeros puros Ia y Ib se pueden obtener por separación quiral usando columnas quirales. Los enantiómeros Ia y Ib también pueden ser separados por resoluciones a través de la formación de sales de amina quirales por recristalizaciones fraccionales. Los enantiómeros Ia y Ib pueden ser también obtenidos de resolución cinética del racemato de los ésteres correspondientes usando enzimas lipasa, por ejemplo, Amano lipasa Ak, Amano lipasa PS, Amano lipasa A, Amano lipasa M, Amano lipasa F-15, Amano lipasa G (de Biocatalytics Inc) en solventes orgánicos acuosos, por ejemplo DMF acuosos, DMSO, t-butil-etil éter o soluciones acuosas de tritón X-100



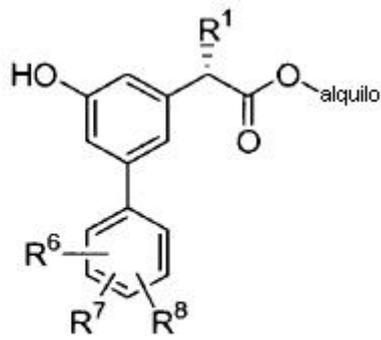
Ia

Ib

Alternativamente, los compuestos de Fórmulas Ia y Ib pueden ser preparador de síntesis quirales. Los Compuestos de Fórmula Ia o Ib pueden ser obtenidos de compuestos fenólicos quirales IVa y IVb como se ha descrito anteriormente.



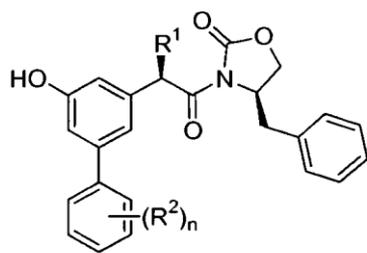
IVa



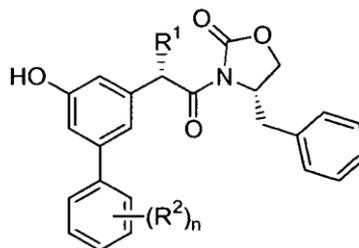
IVb

Los compuestos quirales IVa y IVb pueden ser obtenidos de la eliminación de los grupos auxiliares quirales seguido por la esterificación de los compuestos XIIIa y XIIIb respectivamente con hidróxido de litio y peróxido de hidrógeno en THF acuoso.

5



XIIIa



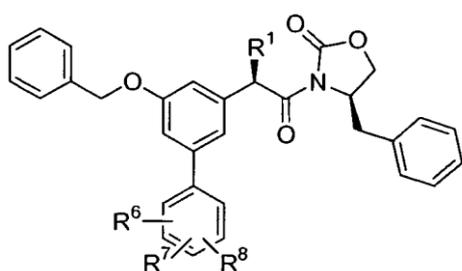
XIIIb

10

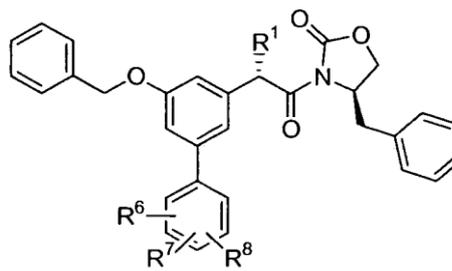
15

Los compuestos XIIIa y XIIIb pueden ser preparados de la debencilación de los compuestos XIVa y XIVb respectivamente por hidrogenación en un solvente alcohólico, por ejemplo MeOG o EtOH, en presencia de Pd-C.

20



XIVa



XIVb

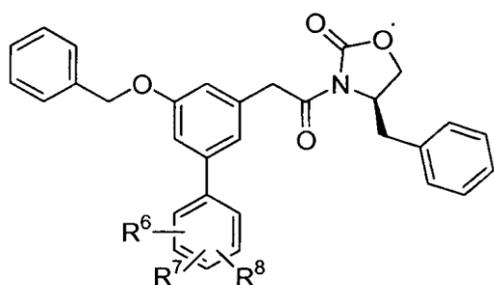
25

30

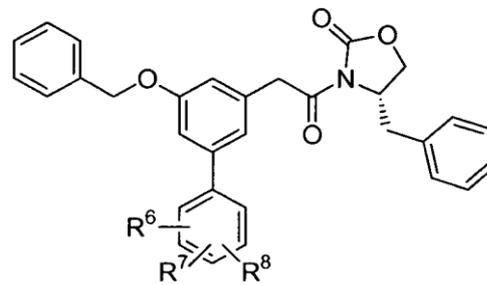
35

Los compuestos XIVa y XIVb pueden ser preparados de la alquilación de los compuestos XVa y XVb respectivamente con un bromuro de alquilo apropiado, incluyendo bromuro de sec-butilo o bromuro de sec-butenilo para introducir el grupo R¹ en el átomo de carbono α al grupo carboxílico. Los tratamientos de los compuestos XVa y XVb en THF u otros solventes apróticos con bases, por ejemplo, litio bis(trimetilsilil) amida, sodio bis(trimetilsilil) amida, o diisopropilamida de litio a -78° C seguido por la adición de electrófilos, el bromuro de sec-butilo o bromuro de sec-butenilo dará los compuestos alquilados XIVa y XIVb respectivamente.

40



XVa



XVb

45

50

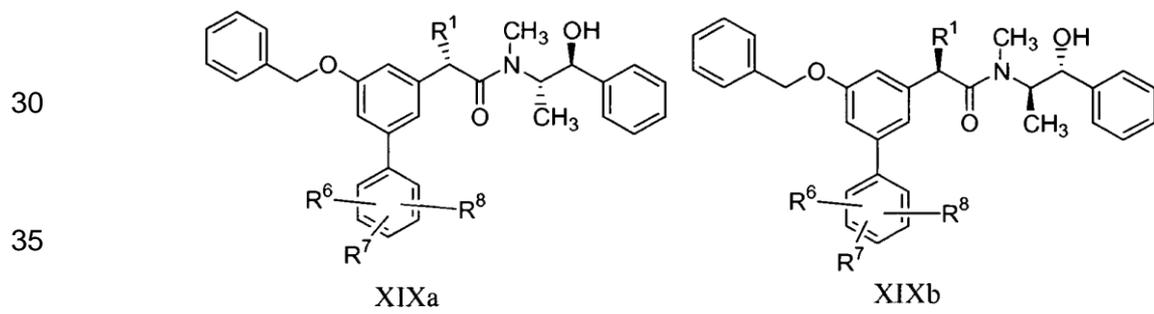
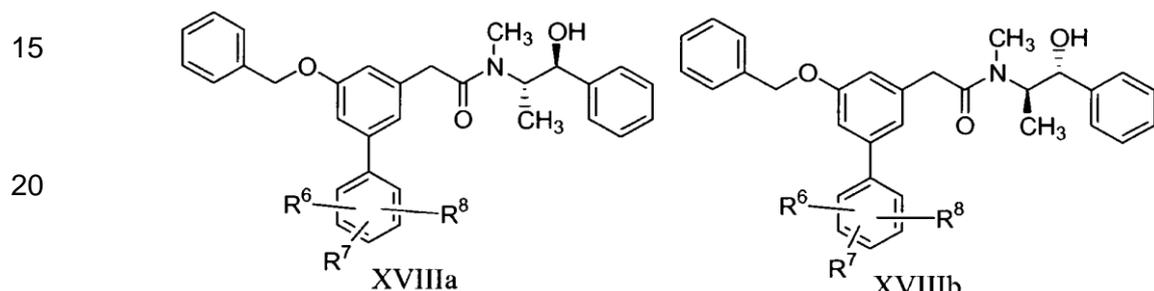
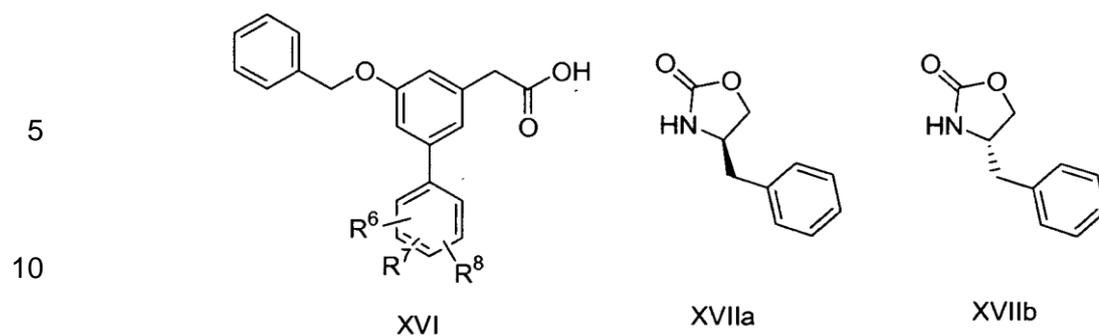
55

Los compuestos XVa y XVb pueden ser preparados de intermediarios XVI por acoplamiento con o isómero R de 4-bencil-oxazolidin-ona XVIIa o isómero S de 4-bencil-oxazolidin-ona XVIIb por procedimientos de Evans. Los intermediarios XVI pueden ser reaccionados 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 anhídridos mixtos o los cloruros ácidos que son entonces reaccionados con la sal de litio de XVIIa o XVIIb en THF.

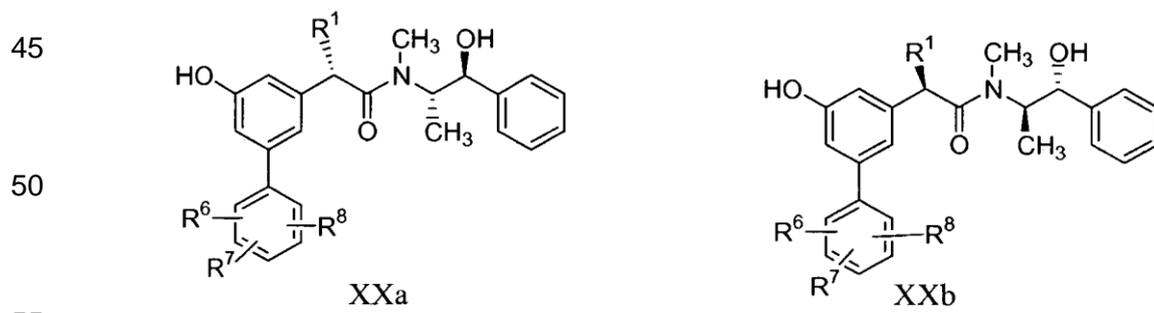
60

Alternativamente, también se pueden usar otros grupos auxiliares quirales para la síntesis quiral de los compuestos IVa y IVb, por ejemplo pseudoefedrina por las condiciones A.G. Myers (J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 9361-9362). Por ejemplo, los tratamientos de o los cloruros de ácido carboxílico o anhídrido con (+) o (-) pseudoefedrina dará los compuestos XVIIIa y XVIIIb. Las amidas son después tratados con una base fuerte, por ejemplo diisopropilamida de litio en presencia de cloruro de litio, seguido por la adición de un agente alquilante para proporcionar los productos alquilados correspondientes XIXa y XIXb.

65

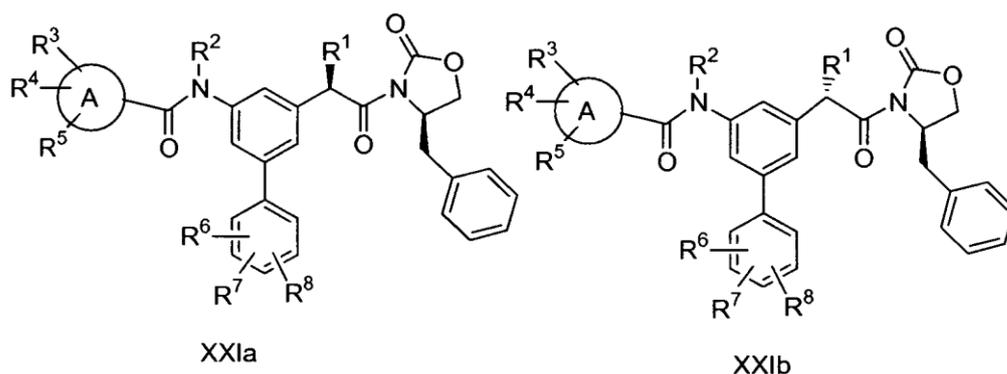


40 Los compuestos fenólicos quirales IVA y IVB pueden ser también preparados de los compuestos XIXa y XIXb por la eliminación de la pseudoefedrina auxiliar quiral en solución acuosa de ácido sulfúrico y seguido por el tratamiento de BBr₃/DCM para eliminar el grupo protector de bencilo



60 Adicionalmente, los compuesto fenólicos quirales XIIIa, XIIIb, XXa y XXb pueden servir como intermediarios quirales para preparar compuestos quirales de Fórmula Ia y IB. Los grupos auxiliares quirales son eliminados en la etapa final de la síntesis bajo las condiciones descritas anteriormente.

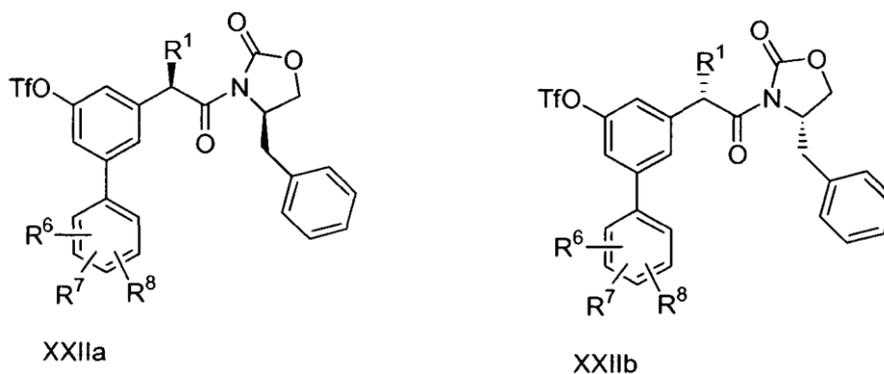
65



15

20

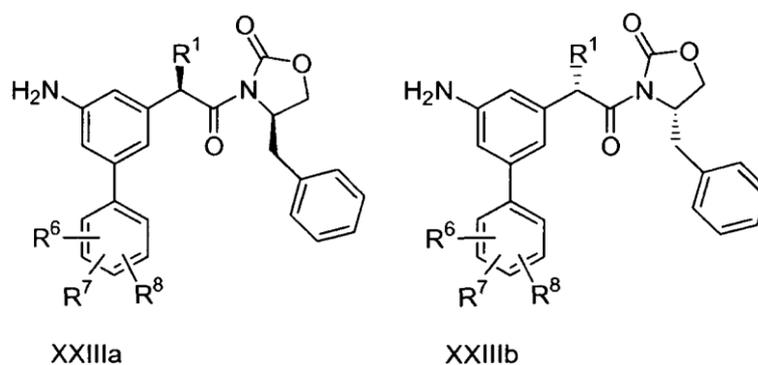
Los compuestos XXIa y XXIb pueden ser preparados de los compuestos fenólicos quirales XIIIa y XIIIb bajo las condiciones similares mencionadas anteriormente. Por ejemplo, los compuestos de triflato XXIIa y XXIIb, preparados de los compuestos fenólicos XIIIa y XIIIb reaccionando con anhídrido de trifluorometilsulfonilo en solución de cloruro de piridina-metileno, pueden dar los compuestos de acoplamiento XXIa y XXIb bajo las condiciones de Buckwald o Hartwig como se ha descrito anteriormente.



35

40

Como se ha mencionados anteriormente, la acilación de los compuestos XXIIIa y XXIIIb con cloruros de benzoilo o ácidos benzoicos y seguida después por la eliminación de los grupos quirales auxiliares con hidróxido de litio y peróxido de hidrógeno en THF acuoso puede dar los compuestos quirales de Fórmula Ia y Ib.



55 Procedimientos Sintéticos

60

65

Todas las reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera inerte a menos que se indique lo contrario. Los espectros NMR se obtuvieron en un Bruker dpx400. La LCMS se llevó a cabo en un Agilent 1100 usando un ZORBAX® SB-C18, 4,6 x 75 mm, columna de 3,5 micras para el método A. El flujo de columna fue de 1ml/min y los solventes usados eran agua y acetonitrilo (0,1% TFA) con un volumen de inyección de 10 ul. Las longitudes de onda fueron de 254 y 210 nm. Los métodos son descritos a continuación.

5

Método	Caudal	Solvente
A	1ml/min	0-1.5-95%MeCN 1.5-6min 95% 4.5-5 min 95%-5%MeCN

Abreviaciones

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

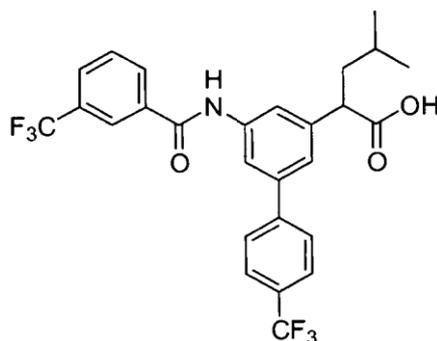
Ac	Acetilo
d	Doblete
DCM	Diclorometano
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
e.e.	Exceso enantiomérico
Eq	Equivalentes
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
g	Gramo
h	Hora
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
l	Litro
LCMS	cromatografía líquida - espectrometría de masas
LDA	diisopropilamida de litio
M	Molar
m	Multiplete
Me	Metilo
min	Minuto
mol	Mol
NMR	Resonancia magnética nuclear
q	Cuarteto
RT	Tiempo de retención
s	Singlete
sat	Saturado
t	Triplete
TFA	Ácido Trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Ejemplo 1**Acido 4-Metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-bifenil-3-il]-pentanoico**

5

10

15

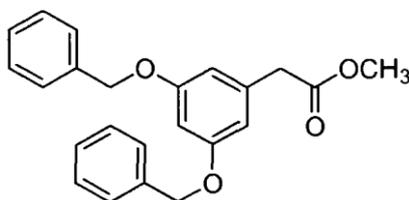


20

a) Ester metílico de ácido (3,5-Bis-benciloxi-fenil)-acético

25

30



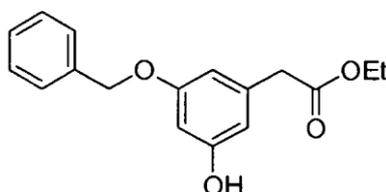
35

Se agitó mecánicamente una mezcla de éster metílico de ácido (3,5-dihidroxi-fenil)-acético (de Aldrich, 70 g, 0.385 mol), bromuro de bencilo (137 mL, 1.16 mol), carbonato potásico (160 g, 1.16 mol) y DMF (1.5 L) bajo N₂ a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción resultante se vertió en una mezcla de 1.5 L de agua con hielo con agitación. El precipitado se obtuvo por filtración y se lavó con heptano sucesivamente para eliminar el bromuro de bencilo para dar los compuestos del título (123.7 g) como un sólido marrón que fue secado con aire para la siguiente reacción. ¹H-NMR(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) 363.15, Encontrado 363.

40

b) Ester etílico de ácido (3-Benciloxi-5-hidroxi-fenil)-acético

45



50

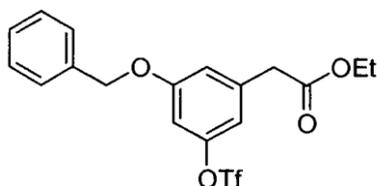
Una solución de éster metílico de ácido 3,5-Bis-benciloxi-fenil)-acético (50 g, 1.38 mol) y NaOH (6.6 g, 1.65 moles) en 1 L de EtOH en presencia de un 10% de Pd-C se hidrogenó en un agitador Parr hasta que se consumió un equivalente de hidrógeno. La mezcla se acidificó con HCl concentrado y después se eliminaron el catalizador y el solvente para dar un residuo aceitoso. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (ISCO) usando EtOAc-heptano como eluyentes (gradiente de 10% a 75% de EtOAc) para dar 25 g de (65% de rendimiento) del compuesto del título. ¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.15-1.20 (t, 3H), 3.4-(s,2H), 4.05-4.1 (q, 2H), 4.9(s, 2H), 5.5(s, 1H), 6.4(s, 2H), 6.5(s, 1H), 7.207.35(m, 5H); Calculado para C₁₇H₁₈O₄ (M+H) 287.3, Encontrado 287.

55

c) Ester etílico de ácido (3-benciloxi-5-trifluorometanosulfonilo-fenil)-acético

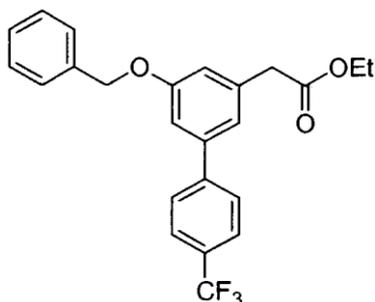
60

65



A una solución de éster etílico de ácido 3-(benciloxi-5-hidroxi-fenil)-acético (74.4 g, 0.26 mol) en diclorometano (700 mL) se le añadió piridina (62.5 mL, 0.78 mol). La mezcla se enfrió a 0° C. A esta solución fría se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (65.6 mL, 0.39 mol), durante 1.5 h, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5° C y agitando durante una 0.5 h adicional a 0° C. Esta mezcla de la reacción se vertió a una mezcla de 1 N HCl (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 acuosa saturada (2 x 100 mL), y salmuera (2 x 100 mL). Los orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para recibir un líquido rojizo (108 g) que se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. Calculado para C₁₈H₁₇F₃O₆S (M+H) 419.07, Encontrado 419.1

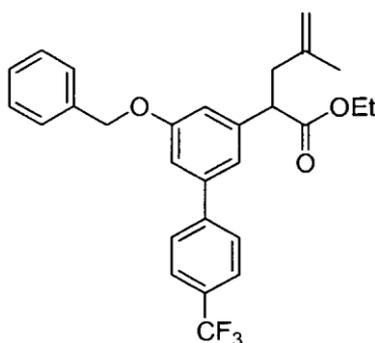
d) Ester etílico de ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético



Una mezcla de éster etílico de ácido (3-benciloxi-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-acético (108 g, 0.26 mol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (55.6 g, 0.29 mol), 1,2-dimetoxietano (1.1 L) y Na₂CO₃ acuoso (2 M, 129 mL, 0.26 mol) fue agitada mecánicamente mientras se purgaba el N₂ a temperatura ambiente durante 10 min. A este sistema se le añadió Pd(Ph₃)₄ (480 mg, 0.42 mmol) y se calentó a reflujo (95° C) durante 2.5 h. La mezcla rojo-marrón se diluyó con EtOAc (0.5 L) y se lavó con solución de NaHCO₃ acuosa saturada (3 x 200 mL) y salmuera (2 x 200 mL). La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna ISCO para obtener éster etílico de ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (107 g, 100%).

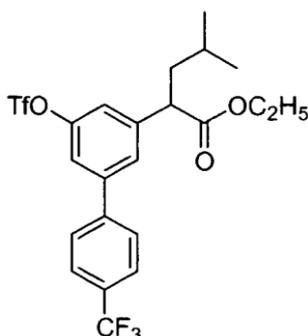
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.26 (t, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.34-7.49 (m, 5H), 7.67 (s, 4H); Calculado para C₂₄H₂₁F₃O₃ (M+H) 415.14, Encontrado 415.2.

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



A una solución de compuesto **1d** (4.9 g, 11.8 mmol) en THF (50 mL) a -78° C se le añadió Li[N(SiMe₃)₂] (1N en THF, 14.2 mL, 14.2 mmol) gota a gota. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h a -78° C y después se añadió gota a gota 3-bromo-2-metil-propeno (1.25 mL, 12.4 mmol). La solución se calentó despacio a -35° C y se agitó a -35° C durante 0.5 h. La reacción se extinguió con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto **1e** (5.1 g, 92%) como un aceite claro; ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.19 - 1.29 (m, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 2.47 (m, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 4.11 (m, 2 H), 4.72 (s, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.35 - 7.48 (m, 5 H), 7.67 (s, 4 H); Calculado para C₂₈H₂₇F₃O₃ (M+H) 469.19, Encontrado 469.

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



A una solución de compuesto **1f**, éster etílico de ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico, 2.8 g, 7.36 mmol) y N-fenil-bis-(trifluorometanosulfonimida) (3.16 g, 8.83 mmol) en THF (30 mL) bajo N_2 se le añadió Et_3N (2.05 mL, 14.7 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la solución se concentró y purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (3.7 g, 98%) como un aceite espeso incoloro; 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0.94 (dd, $J=6.60, 1.47$ Hz, 6 H), 1.22 - 1.28 (m, 3 H), 1.46 - 1.52 (m, 1 H), 1.69 (ddd, $J=13.82, 7.09, 6.97$ Hz, 1 H), 1.98 - 2.06 (m, 1 H), 3.75 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H), 4.10 - 4.21 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.65 - 7.75 (m, 4 H); Calculado para $C_{22}H_{22}F_6O_5S$ (M+H) 513.11, Encontrado 513.

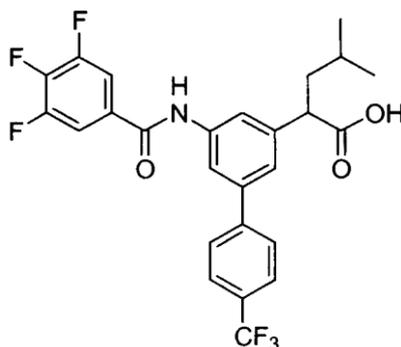
h) Acido 4-metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-bifenil-3-il]-pentanoico

Una mezcla de compuesto **1g** (40 mg, 0.078 mmol), 3-trifluorometil-benzamida (25 mg, 0.132 mmol) $Pd(OAc)_2$ (6.6 mg, 0.029 mmol), racémico-2-(di-t-butilfosfina)-1,1'-binaftilo (35 mg, 0.088 mmol), y $NaOT-Bu$ (11.3 mg, 0.12 mmol) en tolueno (1.5 mL) se calentó a $85^\circ C$ durante 17 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la solución se particionó entre $EtOAc$ y H_2O . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y purificó por cromatografía en columna para dar un intermediario éster.

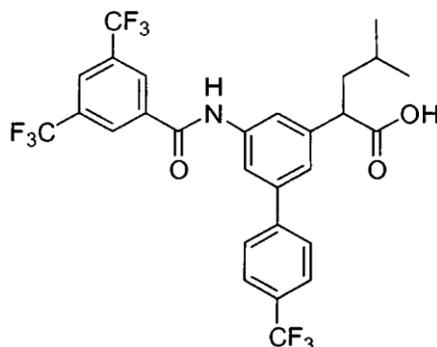
El intermediario éster anteriormente obtenido se agitó con una solución de 1 N de solución acuosa de $LiOH$ y $MeOH$ (1 a 1 v/v) a temperatura ambiente para dar el compuesto del título; 1H NMR (400 MHz, $MeOD$) δ 0.97 (dd, $J=6.60, 2.20$ Hz, 6 H), 1.56 (dt, $J=13.39, 6.63$ Hz, 1 H), 1.75 (ddd, $J=13.69, 7.21, 6.97$ Hz, 1 H), 2.02 (dt, $J=13.69, 7.70$ Hz, 1 H), 3.77 (t, $J=7.70$ Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.71 - 7.79 (m, 4 H), 7.81 - 7.92 (m, 3 H), 8.05 (s, 1 H), 8.24 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H); Calculado para $C_{27}H_{23}F_6NO_3$ (M+H) 524.16, Encontrado 524.

Ejemplo 2

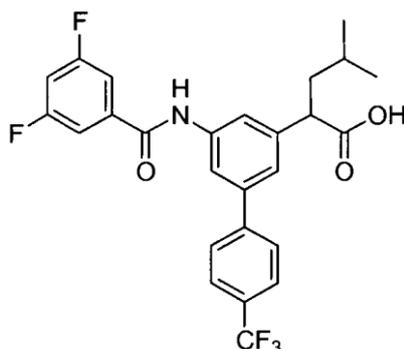
Acido 4-metil-2-[5-(3,4,5-trifluoro-benzoilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-pentanoico



El compuesto del título se preparó por una reacción de acoplamiento de Buchwald de ácido 4-metil-2-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermediario **1g**) con 3,4,5-trifluoro-benzamida bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; 1H NMR (400 MHz, $MeOD$) δ ppm 0.96 (dd, $J=6.60, 2.45$ Hz, 6 H), 1.52 - 1.59 (m, 1 H), 1.70 - 1.77 (m, 1 H), 2.00 (td, $J=7.95, 5.38$ Hz, 1 H), 3.76 (t, $J=7.70$ Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.72 - 7.78 (m, 3 H), 7.79 - 7.84 (m, 4 H), 8.01 (t, $J=1.71$ Hz, 1 H); Calculado para $C_{26}H_{21}F_6NO_3$ (M+H) 510.14, Encontrado 510.1.

Ejemplo 3**Acido 2-[5-(3,5-Bis-trifluorometil-benzoilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico**

El compuesto del título se preparó por una reacción de acoplamiento de Buchwald de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermediario **1g**) con 3,5-bis(trifluorometil)-benzamida bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.97 (dd, $J=6.60$, 2.45 Hz, 6 H), 1.56 (dt, $J=13.27$, 6.69 Hz, 1 H), 1.75 (ddd, $J=13.88$, 7.21, 7.03 Hz, 1 H), 2.02 (ddd, $J=13.57$, 7.70, 7.58 Hz, 1 H), 3.78 (t, $J=7.70$ Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.75 - 7.85 (m, 5 H), 8.08 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.60 (s, 2 H); Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_9\text{NO}_3$ (M+H) 592.15, Encontrado 592.1.

Ejemplo 4**Acido 2-[5-(3,5-Difluoro-benzoilamino)-4'-trifluorometil-biphenil-3-il]-4-metil-pentanoico**

El compuesto del título se preparó por una reacción de acoplamiento de Buchwald de ácido 4-metil-2-(5-trifluorometil-bifenil-3-il)pentanoico (compuesto intermediario **1g**) con 3,5-difluoro-benzamida bajo las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.96 (dd, $J=6.60$, 1.96 Hz, 6 H), 1.55 (dt, $J=13.39$, 6.63 Hz, 1 H), 1.74 (ddd, $J=13.69$, 7.21, 6.97 Hz, 1 H), 1.96 - 2.06 (m, 1 H), 3.77 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.18 - 7.29 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 7.73 - 7.83 (m, 5 H), 8.01 (s, 1 H); Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{NO}_3$ (M+H) 492.15, Encontrado 492.1.

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

El cribado se llevó a cabo usando células SKNBE2 llevando la APP 695 - tipo salvaje, cultivado en DMEM/NUT-mix F12 (HAM) proporcionado por Gibco (Nº de cat. 31330-38) que contenía 5% de Suero/Fe suplementado con 1% de aminoácidos no esenciales.

Las células se cultivaron hasta casi la confluencia.

El cribado se realizó usando el ensayo descrito en Citron y otros (1997) Nature Medicine 3: 67.

Los ejemplos de la actividad de modulación de la γ -secretasa de los productos representativos de la invención se muestran en la tabla siguiente.

5

10

15

20

25

30

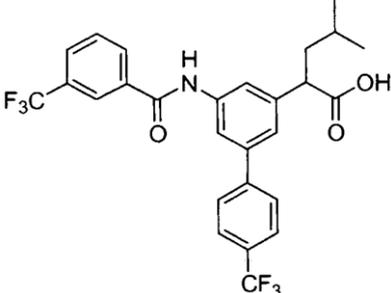
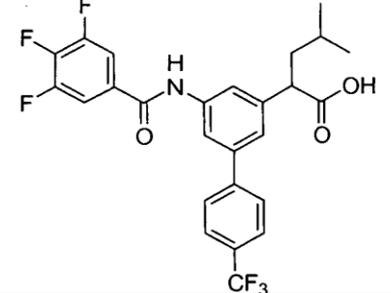
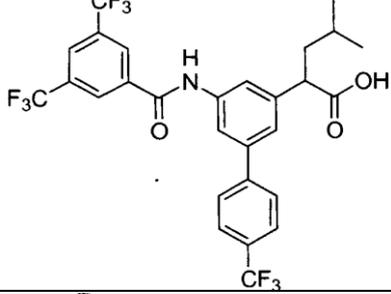
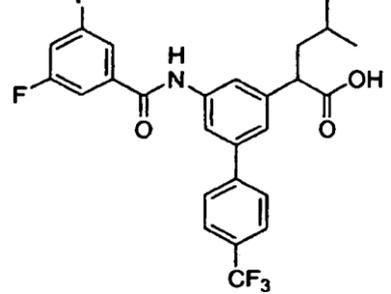
35

40

45

50

55

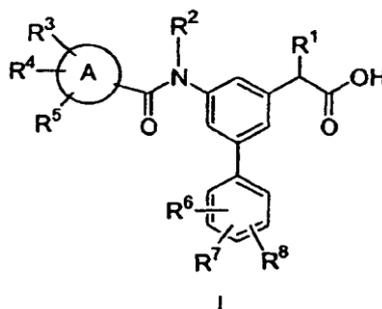
Compuesto #	Estructura	Nombre Químico	EC 50 (uM)	% de inhibición @ 1uM
1		Acido 4-Metil-2-[4'-trifluorometil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-bifenil-3-yl]-pentanoico	1.79	
2		Acido 4-Metil-2-[5-(3,4,5-trifluoro-benzoilamino)-4'-trifluorometilbifenil-3-il]-pentanoico	1.23	
3		Acido 2-[5-(3,5-Bistrifluorometilbenzoil amino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico		24%
4		Acido 2-[5-(3,5-Difluorobenzoilamino)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-4-metil-pentanoico		34%

60

Mientras que la anterior especificación enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados para propósitos de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención engloba todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales como vienen dentro del ámbito de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de Fórmula I



en donde

A es seleccionado del grupo consistente de fenilo, heterociclilo, y heteroarilo;

R¹ es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, terc-C₄H₉; alqueniilo seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇; en donde dichos grupos alquilo y alqueniilo son opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de F, Cl, Br, I y CF₃;

R² es seleccionado del grupo consistente de H, bencilo, alquilo seleccionado del grupo consistente de CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, terc-C₄H₉, CH₂CH₂CH(CH₃)₂, C; alqueniilo seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇; en donde dichos grupos alquilo y alqueniilo son opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de F, Cl, Br, I y CF₃;

R³ y R⁶ son seleccionados independientemente del grupo consistente de H, F, Cl, Br, I, CN, OH, C(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, S(O)₂alquilo C₍₁₋₄₎, SO₂N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, S(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(alquilo C₍₁₋₄₎)S(O)₂alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)S(O) alquilo C₍₁₋₄₎, S(O)₂alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)S(O)₂N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, S alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(alquilo C₍₁₋₄₎)C(O) alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)C(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(alquilo C₍₁₋₄₎)C(O)O alquilo C₍₁₋₄₎, OC(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, C(O) alquilo C₍₁₋₄₎, alquilo C₁₋₄ sustituido y no sustituido y alcoxi C₁₋₄ sustituido y no sustituido, y donde los sustituyentes de ambos grupos alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ son seleccionados de F, Cl, Br, I, CF₃;

R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ son seleccionados independientemente del grupo consistente de OCF₃, CF₃, H, F, Cl, OCH₃, alquilo C₍₁₋₄₎, y CN;

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

2. Un compuesto de la Reivindicación 1, en donde

A es seleccionado del grupo consistente de fenilo, y heteroarilo;

R¹ es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, terc-C₄H₉; alqueniilo seleccionado de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇;

R² es seleccionado del grupo consistente de H, bencilo, alquilo seleccionado del grupo consistente de CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, terc-C₄H₉, CH₂CH₂CH(CH₃)₂, C; alqueniilo seleccionado de de C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, sec-C₄H₇;

R³ y R⁶ son seleccionados independientemente del grupo consistente de H, F, Cl, Br, I, CN, OH, C(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, S(O)₂alquilo C₍₁₋₄₎, SO₂N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, S(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(alquilo C₍₁₋₄₎)S(O)₂alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)S(O) alquilo C₍₁₋₄₎, S(O)₂alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)S(O)₂N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, S alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(alquilo C₍₁₋₄₎)C(O) alquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)C(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, N(alquilo C₍₁₋₄₎)C(O)O alquilo C₍₁₋₄₎, OC(O)N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, C(O) alquilo C₍₁₋₄₎, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ son seleccionados independientemente del grupo consistente de CF₃, H, F, Cl, OCH₃, alquilo C₍₁₋₄₎, y CN;

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

3. Un compuesto de la Reivindicación 2, en donde

A es seleccionado del grupo consistente de fenilo y piridilo;

R¹ es seleccionado del grupo consistente de H, CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉ y terc-C₄H₉;

R² es seleccionado del grupo consistente de H, bencilo, alquilo seleccionado del grupo CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, sec-C₄H₉, terc-C₄H₉, CH₂CH₂CH(CH₃)₂;

R³ y R⁶ son seleccionados independientemente del grupo consistente de H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ son seleccionados independientemente del grupo consistente de CF₃, H, F, Cl, OCH₃, alquilo C₍₁₋₄₎, y CN;

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

4. Un Compuesto de la Reivindicación 3 en donde

A es fenilo;

R¹ es H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o CH₂CH(CH₃)₂;

R² es H

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

5

5. Un Compuesto de la Reivindicación 4 en donde

R³ es CF₃ o F;

R⁴ es H, F, o CF₃;

R⁵ es H o F;

10

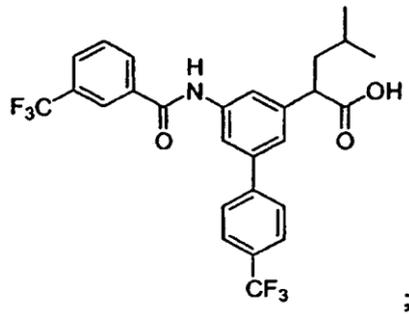
R⁶ es CF₃;

R⁷ y R⁸ son H;

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

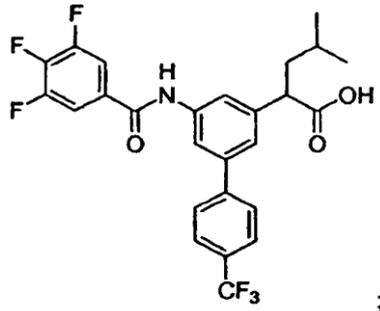
6. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo consistente de:

15



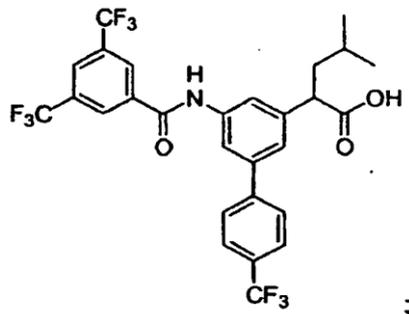
25

30



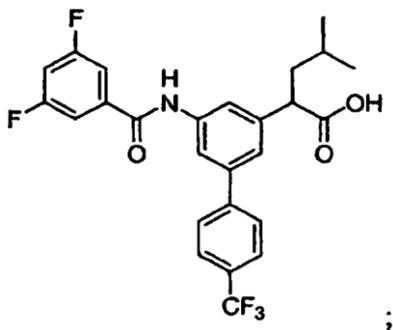
40

45



55

60



65

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

- 5 **7.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en mezcla con un portador inerte.
- 8.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 para el uso en un método de tratar un mamífero para la modulación de la γ -secretasa.
- 10 **9.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 para el uso en un método de tratar en un mamífero una enfermedad asociada con un nivel elevado de producción de A β 42.
- 10.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, para el uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.