(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 392 352**

(51) Int. CI.:

C07C 51/09 (2006.01)
C07C 57/38 (2006.01)
C07C 57/58 (2006.01)
C07C 59/64 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07760900 .6**
(96) Fecha de presentación: **19.04.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2016039**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2009**

(54) Título: **Derivados de terfenilo para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer**

(30) Prioridad:

21.04.2006 EP 06112934

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:

10.12.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:

10.12.2012

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

Derivados de terfenilo para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula general (I) con las definiciones de X, R_1-R_4 dadas a continuación y/o una de sus sales o ésteres.

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

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo marcado por pérdida de memoria, de la cognición y de la estabilidad conductual. La EA afecta a un 6-10% de la población de más de 65 años de edad y hasta un 50% de más de 85 años de edad. Es la causa principal de demencia y la tercera causa principal de muerte después de la enfermedad cardiovascular y del cáncer. Actualmente no existe ningún tratamiento efectivo para la EA. El costo neto total relacionado con la EA en los EE.UU. supera los 100 mil millones USD anualmente.

La EA no tiene una etiología simple; sin embargo, se le ha asociado a ciertos factores de riesgo, que incluyen (1) la edad, (2) la historia familiar y (3) el traumatismo de cráneo; otros factores incluyen las toxinas ambientales y un bajo nivel de educación. Las lesiones neuropatológicas específicas en las cortezas límbica y cerebral incluyen ovillos neurofibrilares intracelulares que constan de la proteína tau hiperfosforilada y la deposición extracelular de agregados fibrilares de los péptidos beta amiloides (placas amiloides). El componente principal de las placas amiloides son los péptidos beta amiloides (A-beta, Abeta o Aβ) de diversas longitudes. Se cree que una variante de los mismos, que es el péptido Aß1-42 (Abeta-42), es el agente causal principal de la formación de amiloide. Otra variante es el péptido Aß1-40 (Abeta-40). El beta amiloide es el producto proteolítico de una proteína precursora, la proteína precursora de beta amiloide (beta-APP o APP).

Las formas dominantes autosómicas familiares de aparición precoz de la EA se relacionaron con mutaciones de sentido erróneo en la proteína precursora de β-amiloide (β-APP o APP) y en las proteínas presenilinas 1 y 2. En algunos pacientes, se correlacionaron las formas de aparición tardía de la EA con un alelo específico del gen de la apolipoproteína E (ApoE) y más recientemente, el hallazgo de una mutación en la alfa-2-macroglobulina, que se puede relacionar con al menos un 30% de la población de EA. A pesar de esta heterogeneidad, todas las formas de la EA exhiben hallazgos patológicos similares. El análisis genético proporcionó los mejores indicios para un enfoque terapéutico lógico a la EA. Todas las mutaciones encontradas hasta la fecha afectan a la producción cuantitativa o cualitativa de los péptidos amiloidogénicos conocidos como péptidos-Abeta (Aβ), específicamente Aβ42, y otorgaron un fuerte respaldo a la “hipótesis de la cascada amiloide” de la EA (Tanzi y Bertram, 2005, Cell 120, 545). La probable relación entre la generación de péptido Aβ y la patología de la EA enfatiza la necesidad de una mejor comprensión de los mecanismos de producción de Aβ y garantiza con fuerza un enfoque terapéutico en la modulación de los niveles de Aβ.

La liberación de los péptidos Aβ está modulada por al menos dos actividades proteolíticas a las que se denomina β- y γ-secretasa, que escinden en el extremo N (enlace Met-Asp) y en el extremo C (residuos 37-42) del péptido Aβ, respectivamente. En la vía secretora, existen indicios de que la β-secretasa escinde en primer lugar, dando lugar a la secreción de s-APPβ (sβ) y a la retención de un fragmento carboxi terminal unido a membrana de 11 kDa (CTF). Se cree que este último da lugar a los péptidos Aβ después de la escisión por la γ-secretasa. La cantidad de la isoforma más larga, Aβ42, aumenta selectivamente en pacientes que portan ciertas mutaciones en una proteína particular (presenilina), y estas mutaciones se correlacionaron con la enfermedad de Alzheimer familiar de aparición precoz. Por lo tanto, muchos investigadores creen que la Aβ42 es el principal culpable de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

Actualmente se ha evidenciado que la actividad de γ-secretasa no se puede atribuir a una sola proteína particular, sino que se asocia ciertamente a un conjunto de proteínas diferentes.

La actividad de la gamma-secretasa reside en un complejo multiproteico que contiene al menos cuatro componentes: el heterodímero de presenilina (PS), nicastrina, aph-1 y pen-2. El heterodímero PS consta de los fragmentos PS amino- y carboxiterminales generados por endoproteólisis de la proteína precursora. Los dos aspartatos del sitio catalítico están en la interfase de este heterodímero. Se sugirió recientemente que la nicastrina sirve como receptor del sustrato de la gamma-secretasa. Se desconocen las funciones de los otros miembros de la gamma-secretasa, pero todos ellos son necesarios para la actividad (Steiner, 2004. Curr. Alzheimer Research 1(3): 175-181).

Por lo tanto, aunque el mecanismo molecular de la segunda etapa de escisión permaneció esquivo hasta el presente, el complejo γ-secretasa se convirtió en uno de los objetivos principales en la búsqueda de los compuestos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Se han propuesto varias estrategias para abordar la gamma-secretasa en la enfermedad de Alzheimer, que van desde el abordaje directo del sitio catalítico hasta el desarrollo de inhibidores y moduladores específicos de sustrato de la actividad de la gamma-secretasa (Marjaux *et al*., 2004. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, Volumen 1, 1-6). En consecuencia, se describieron una variedad de compuestos que tienen a las secretasas como dianas (Larner, 2004. Secretases as therapeutics targets in Alzheimer’s disease: patents 2000 - 2004. Expert Opin. Ther. Patents 14, 1403-1420.).

Ciertamente, este descubrimiento ha sido respaldado recientemente por estudios bioquímicos en los que se mostró un efecto de ciertos FAINE sobre la γ-secretasa (Weggen *et al*. (2001) Nature 414, 6860, 212, y los documentos WO 01/78721 y US 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 FAINE para prevenir o tratar la EA son su actividad inhibitoria de enzimas Cox, lo cual puede conducir a efectos secundarios no deseados, y su baja penetración en el SNC

(Peretto *et al*., 2005, J. Med. Chem. 48, 5705-5720).

El documento WO 2006/008558 divulga derivados de ácido 2-([1,1;2',1"]terfenil-4'-il)carboxílico útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer. El documento se refiere a derivados de ácido (meta,paradifenil)-fenilacético.

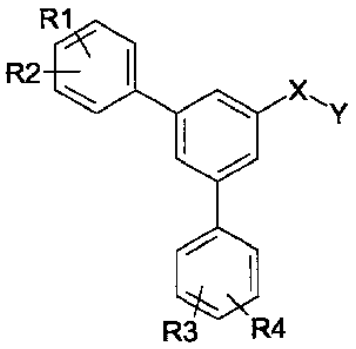
El documento WO 00/69823 divulga un derivado de terfenil pirrol útil como modulador del canal de iones y también para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que es un derivado (orto,orto-difenilo).

El documento WO 01/81312 divulga derivados del ácido 3-(terfenil-2-il)propiónico útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzherimer, que son derivados del ácido (orto-bifenil-fenilacético.

Así, existe la necesidad creciente de nuevos compuestos que modulen la actividad de 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.

La invención se dirige a compuestos novedosos de la Fórmula I, en la que:



Fórmula I

X es un enlace o un grupo $-CR_5R_6$, en el que R_5 y R_6 se seleccionan independientemente el uno del otro del grupo que consiste en H; alquilo seleccionado del grupo CH_3, C_2H_5, i-C_3H_7, n-C_3H_7, i-C_4H_9, n-C_4H_9, sec-C_4H_9 y terc-C_4H_9; alquenilo seleccionado de C_2H_3, i-C_3H_5, n-C_3H_5, n-C_4H_7, i-C_4H_7 y sec-C_4H_7; en el que en cualquiera de los grupos alquilo y alquenilo uno o más átomos de H opcionalmente pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I y CF_3; o R_5 y R_6 son parte de un anillo, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, de 3 a 6 átomos de C, y que pueden contener en el anillo uno o más heteroátomos del grupo N, S u O, y cuyos heteroátomos pueden ser idénticos o diferentes si está presente más de un heteroátomo;

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; F; Cl; Br; I; CN; OH; $C(O)N(R_7R_8)$; $S(O)_2R_7$; $SO_2N(R_7R_8)$; $S(O)N(R_7R_8)$; $N(R_7)S(O)_2R_8$; $N(R_8)S(O)R_8$; $S(O)_2R_7$; $N(R_7)S(O)_2N(R_8R_{8a})$; SR_7; $N(R_7R_8)$; $N(R_7)C(O)R_8$; $N(R_7)C(O)N(R_8R_{8a})$; $N(R_7)C(O)OR_8$; $OC(O)N(R_7R_8)$; $C(O)R_7$; alquilo C_1-C_4 sustituido y no sustituido y alcoxi C_1-C_4 sustituido y no sustituido, y donde los sustituyentes de ambos grupos alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4 se seleccionan de OH, F, Cl, Br, I, CF_3;

R_7, R_8, R_{8a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C_1-C_4; heterociclilo; y cicloalquilo C_{3-7}, donde el alquilo C_1-C_4; el heterociclilo; y el cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I y CF_3;

R_9 y R_{10} son independientemente H, F o CF_3;

Y es un grupo carboxi -C(O)OH o un grupo tetrazol sustituido o no sustituido y sus solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

El término "sustituido", tal como se utiliza en la presente memoria, incluye la sustitución tanto parcial como total. Los sustituyentes pueden estar saturados o insaturados.

En caso de que R_5 y R_6 sean parte de un anillo, el anillo puede estar sustituido con alquilo C_1-C_4 o OH, F, Cl, Br, I y CF_3.

Los ésteres son aquellos de acuerdo con la fórmula (I) en la que el H del grupo carboxi se reemplaza con un residuo orgánico R_{7a}. Los residuos orgánicos adecuados se conocen por una persona experta en la técnica. Los R_{7a} preferidos incluyen los siguientes: un alquilo no sustituido o al menos monosustituido, preferentemente un alquilo C_1-C_{10}, un alquenilo, preferentemente alquenilo C_2-C_{10}, un alquinilo, preferentemente alquinilo C_3-C_{10}, y un anillo no aromático o aromático no sustituido o al menos monosustituido, saturado o insaturado, de 3 a 6 átomos de C y que puede contener en el anillo uno o más heteroátomos del grupo N, S u O, y cuyo heteroátomo puede ser idéntico o diferente si está presente más de un heteroátomo. Dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, N, S, O, carboxi, sulfonilo y similares, y que pueden estar sustituidos adicionalmente.

Los ejemplos de grupos aromáticos actuales incluyen los grupos arilo, por ejemplo grupos fenilo, y grupos

heteroarilo, cuyos grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos, preferentemente por los sustituyentes dados anteriormente.

En otra realización de la invención

X es un grupo $-CR_5R_6$, en el que R_5 y R_6 se seleccionan, independientemente el uno del otro, del grupo que consiste en H; alquilo seleccionado del grupo CH_3, C_2H_5, i-C_3H_7, n-C_3H_7, i-C_4H_9, n-C_4H_9, sec-C_4H_9 o terc-C_4H_9; donde, en todos los denominados grupos alquilo, uno o más átomos de H pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, F, Cl, Br y I; o R_5, R_6 forman conjuntamente junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopropilo; y/o

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; OH; alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4, $-N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$, CN, OCF_3, $-C(O)CH_3$, OCH_3, CF_3, F y Cl; donde dicho alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4 opcionalmente pueden estar sustituidos de forma independiente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, I, Br, F y Cl; y/o

R_5 y R_6 son H; o R_5 es H y R_6 es CH_3, C_2H_5, C_3H_7 o C_4H_9 o sus isómeros; o R_1 y R_2 son CH_3, o R_5 y R_6 forman conjuntamente junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopropilo; y/o

R_9 y R_{10} son independientemente H, F o CF_3;

Y es un grupo carboxi;

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

En otra realización de la invención

X es un grupo $-CR_5R_6$, en el que R_5 y R_6 son H; o R_5 es H y R_6 es CH_3, C_2H_5, C_3H_7 o C_4H_9 o sus isómeros; y/o

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; OH; alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4, $-N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$, CN, OCF_3, $-C(O)CH_3$, OCH_3, CF_3, F y Cl; donde dicho alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4 pueden estar opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, I, Br, F y Cl; y/o

R_9 y R_{10} son independientemente H, F o CF_3; y/o

Y es un grupo carboxi;

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

En otra realización de la invención:

X es un grupo $-CR_5R_6$, en el que R_5 y R_6 son H; o R_5 es H y R_6 es CH_3, C_2H_5, C_3H_7 o C_4H_9 o sus isómeros;

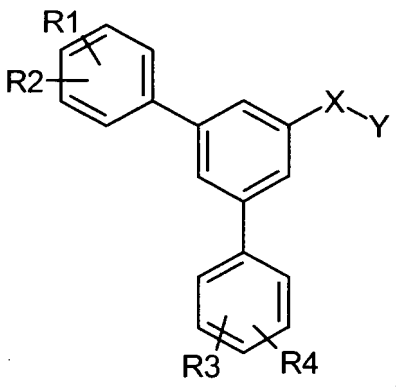
Y es un grupo carboxi;

R_9 y R_{10} son independientemente H, F o CF_3;

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, alquilo C_1-C_4, $-N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$, CN, OCF_3, $-C(O)CH_3$, OCH_3, CF_3, F y Cl;

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

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I*



Fórmula I*

X es un enlace o un grupo $-CR_5R_6$ en el que R_5 y R_6 se seleccionan independientemente el uno del otro, del grupo que consiste en H; alquilo seleccionado del grupo CH_3, C_2H_5, i-C_3H_7, n-C_3H_7, i-C_4H_9, n-C_4H_9, sec-C_4H_9, terc-C_4H_9; alquenilo seleccionado de C_2H_3, i-C_3H_5, n-C_3H_5, n-C_4H_7, i-C_4H_7, sec-C_4H_7; donde en los grupos alquilo o alquenilo

uno o más átomos de H pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I y CF_3; o R_5 y R_6 son parte de un anillo, saturado o no saturado, sustituido o no sustituido, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y que puede contener en el anillo uno o más heteroátomos del grupo N, S o O, y dichos heteroátomos pueden ser idénticos o diferentes si están presentes más de un heteroátomo;

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; F; Cl; Br; I; CN; OH; $C(O)N(R_7R_8)$; $S(O)_2R_7$; $SO_2N(R_7R_8)$; $S(O)N(R_7R_8)$; $N(R_7)S(O)_2R_8$; $N(R_8)S(O)R_8$; $S(O)_2R_7$; $N(R_7)S(O)_2N(R_8R_{8a})$; SR_7; $N(R_7R_8)$; $N(R_7)C(O)R_8$; $N(R_7)C(O)N(R_8R_{8a})$; $N(R_7)C(O)OR_8$; $OC(O)N(R_7R_8)$; $C(O)R_7$; alquilo C_1-C_4 sustituido y no sustituido y alcoxi C_1-C_4 sustituido y no sustituido, y donde los sustituyentes de ambos grupos alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4 se seleccionan de OH, F, Cl, Br, I, CF_3;

R_7, R_8, R_{8a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C_1-C_4; heterociclilo; y cicloalquilo C_{3-7}, donde el alquilo C_1-C_4; heterociclilo; y cicloalquilo C_{3-7} pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I y CF_3;

Y es un grupo carboxi -C(O)OH o un grupo tetrazol sustituido o no sustituido y/o una sal o éster del mismo.

El término “sustituido” tal como se usa en el presente documento incluye una sustitución parcial o total. Los sustituyentes pueden ser saturados o insaturados.

En el caso de que R_5 y R_6 sean parte de un anillo, el anillo puede estar sustituido con alquilo C_1-C_4 o OH F, Cl, Br, I y CF_3.

Los ésteres son aquellos conforme a la fórmula (I) en la que H del grupo carboxi está reemplazado por un resto orgánico R_{7a}. Restos orgánicos adecuados son conocidos por los expertos en la técnica. Los R_{7a} preferentes incluyen los siguientes:

Un alquilo no sustituido o al menos monosustituido, preferentemente un alquilo C_1-C_{10}, un alquenilo, preferentemente alquenilo C_2-C_{10}, un alquinilo, preferentemente alquinilo C_3-C_{10}, y un anillo no aromático o aromático no sustituido o al menos monosustituido, saturado o insaturado que tiene 3 a 6 átomos de C y que puede contener en el anillo uno o más heteroátomos del grupo N, S u O, y dicho heteroátomo puede ser idéntico o diferente si están presentes más de un heteroátomo. Estando dichos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, N, S, O, carboxi, sulfonilo y similares y que pueden estar adicionalmente sustituidos.

Ejemplos de los grupos aromáticos actuales incluyen grupos arilo, por ejemplo, grupos fenilo, y grupos heteroarilo, pudiendo estar los grupos arilo y heteroarilo sustituidos, preferentemente con los sustituyentes dados antes.

El término “alquilo C_1-C_4” se refiere a metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, y terc-butilo.

“Cicloalquilo C_{3-7}” o “anillo de cicloalquilo C_{3-7}” significa una cadena alquilo cíclica que tiene 3-7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y cicloheptilo. Cada hidrógeno de un carbono del cicloalquilo se puede reemplazar con un sustituyente.

“Heterociclilo” o “heterociclo” significa un anillo de ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano que puede contener hasta el número máximo de dobles enlaces (anillo aromático o no aromático que está total o parcialmente saturado o insaturado), donde al menos un átomo de carbono y hasta 4 átomos de carbono se reemplazan con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en azufre (que incluye -S(O)-, $-S(O)_2$-), oxígeno y nitrógeno (que incluye =N(O)-) y donde el anillo se une al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o de nitrógeno. Los ejemplos de un heterociclo incluyen, aunque sin restricción, furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, imidazol, imidazolina, pirazol, pirazolina, oxazol, oxazolina, isoxazol, isoxazolina, tiazol, tiazolina, isotiazol, isotiazolina, tiadiazol, tiadiazolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, tiadiazolidina, sulfolano, pirano, dihidropirano, tetrahidropirano, imidazolidina, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, piperazina, piperidina, morfolina, tetrazol, triazol, triazolidina, tetrazolidina, azepina u homopiperazina. “Heterociclo” significa también azetidina.

En realizaciones preferidas, la invención se refiere a un compuesto que tiene la formula general (I) en la que X; Y; R_1 y R_2; y R_3, R_4, R_5 y R_6 tienen, independientemente los unos de los otros, los siguientes significados:

X es un grupo $-CR_5R_6$, en el que R_5 y R_6 se seleccionan, independientemente el uno del otro, del grupo que consiste en H; alquilo seleccionado del grupo CH_3, C_2H_5, i-C_3H_7, n-C_3H_7, i-C_4H_9, n-C_4H_9, sec-C_4H_9 o terc-C_4H_9; donde, en todos los denominados grupos alquilo, uno o más átomos de H pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, F, Cl, Br e I; y/o

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; OH; alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4, sustituido parcial o totalmente con OH, F, Cl, Br, I; y/o

R_5 y R_6 son H; o R_5 es H y R_6 es CH_3, C_2H_5, C_3H_7 o C_4H_9 o sus isómeros; o R_1 y R_2 son CH_3, o R_5 y R_6 forman conjuntamente junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopropilo; y/o

Y es un grupo carboxi;

y/o una sal o éster del mismo.

Dentro de este grupo de realizaciones, es incluso más preferente si todos los grupos X; Y; R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6

tienen los significados definidos con anterioridad.

Es aún más preferido si X; Y; R_1 y R_2; y R_3, R_4, R_5 y R_6 independientemente los unos de los otros tienen los siguientes significados:

X es un grupo $-CR_5R_6$ en el que R_5 y R_6 son H; o R_5 es H y R_6 es CH_3, C_2H_5, C_3H_7 o C_4H_9 o sus isómeros; o R_5 y R_6 son CH_3, o R_5,R_6 forman conjuntamente junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopropilo; y/o

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; OH; alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4, sustituido parcial o totalmente con OH, F, Cl, Br, I; y/o

y/o

Y es un grupo carboxi

y/o una sal o éster del mismo.

Dentro de este grupo de realizaciones, es incluso más preferido si todos los grupos X; Y; R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 tienen los significados definidos con anterioridad.

Es incluso más preferido si X; Y; R_1 y R_2; y R_3, R_4, R_5 y R_6, independientemente los unos de los otros, tienen los siguientes significados:

X es un grupo $-CR_5R_6$, siendo R_5 y R_6 H; o R_5 es H y R_6 es CH_3, C_2H_5, C_3H_7 o C_4H_9 o sus isómeros;

Y es un grupo carboxi;

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH, CH_3, OCH_3, CF_3, F y Cl; y/o

y/o una sal o éster del mismo.

Dentro de este grupo de realizaciones, es incluso más preferido si todos los grupos X; Y; R_1 y R_2; y R_3, R_4, R_5 y R_6 tienen los significados definidos anteriormente.

En una realización aun más preferida, la invención se refiere a compuestos seleccionados del grupo que consiste en

(i) Ácido 4''-cloro-4-trifluorometil[1,1';3,1'']terfenil-5'-il)-acético

(ii) Ácido (4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-acético

(iii) Ácido (3-cloro-4"-trifluorometil[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-acético

(iv) Ácido (4-hidroxi-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-acético

(v) Ácido (4,4"-dicloro-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-acético

(vi) Ácido [1,1';3',1"]terfenil-5'-il-acético

(vii) Ácido (4,4"-bis-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-acético

(viii) Ácido (4,4"-dicloro-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-acético

(ix) Ácido (3,3"-dicloro-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-acético

(x) Ácido (3,3"-bis-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-acético

(xi) Ácido (4,4"-dimetil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-acético

(xii) Ácido (4,4"-dimetoxi-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-acético

(xiii) Ácido 2-(4,4"-dicloro-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-pentanoico

(xiv) Ácido (R)-2-(4,4"-dicloro-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-pentanoico

(xv) Ácido (S)-2-(4,4"-dicloro-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-pentanoico

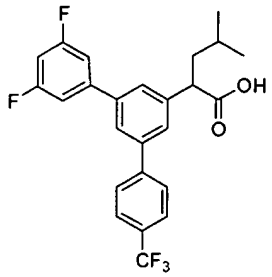
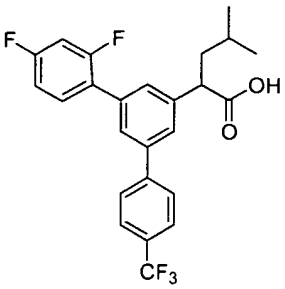
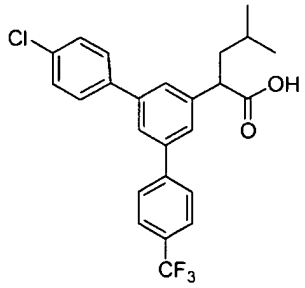
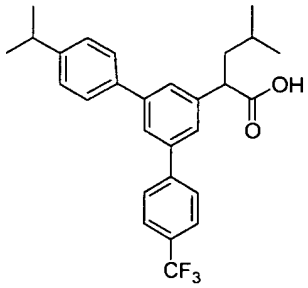
(xvi) Ácido 4,4"-dicloro-[1,1';3',1"]terfenil-5'-carboxílico

(xvii) 5-(4,4"-dichloro-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-1H-tetrazol

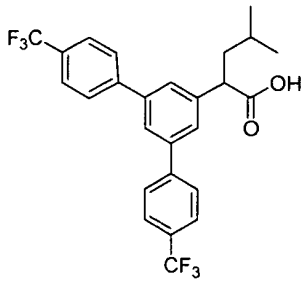
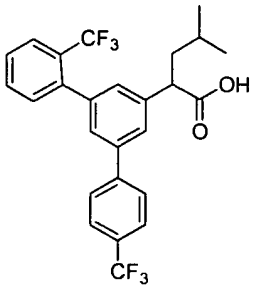
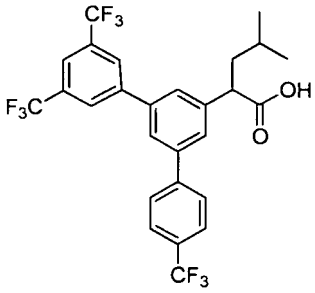
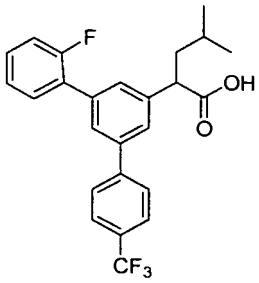
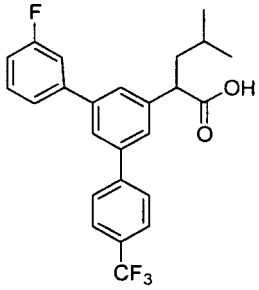
y sus solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

Algunos de los compuestos de las invenciones y/o sus sales o ésteres existirán en diferentes formas estereoisoméricas. Todas estas formas son objetos de la invención.

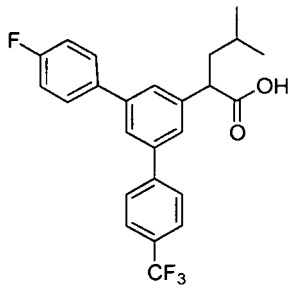
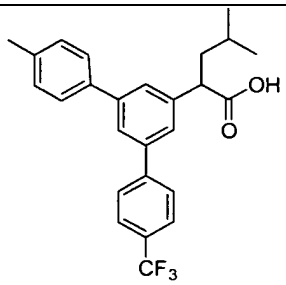
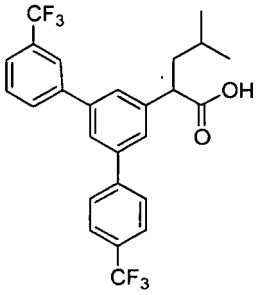
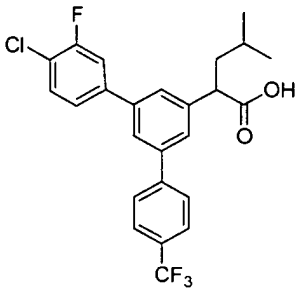
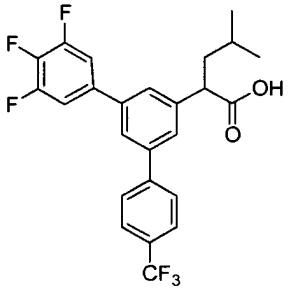
En otra realización, la invención se refiere a compuestos seleccionados del grupo que consiste en

Compuesto nº	Estructura	Nombre químico
1		Ácido 2-(3,5-difluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
2		Ácido 2-(2,4-difluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
3		Ácido 2-(4-cloro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
4		Ácido 2-(4-isopropil-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1“]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

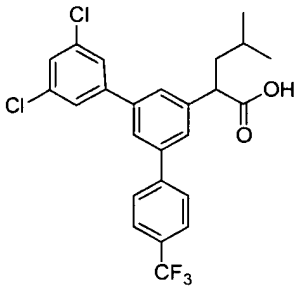
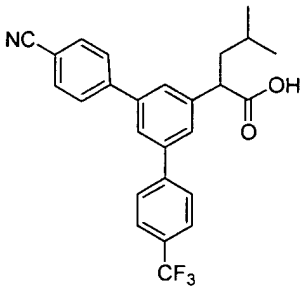
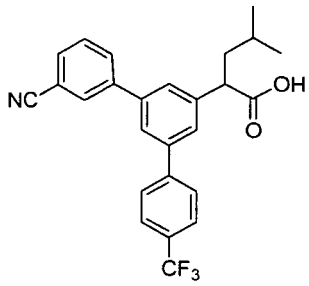
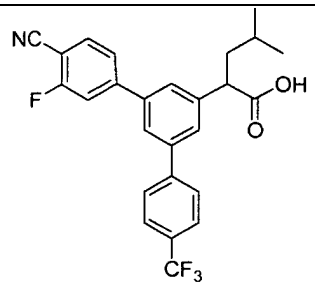
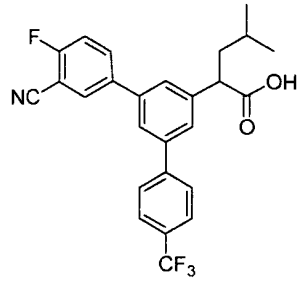
(continuación)

Compuesto nº	Estructura	Nombre químico
5		Ácido 2-(4,4”-bis-trifluorometil-[1,1;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
6		Ácido 2-(2,4”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
7		Ácido 4-metil-2-(3,5,4”-tris-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico
8		Ácido 2-(2-fluoro-4”-trifluorometil-[1,1’,3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
9		Ácido 2-(3-fluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

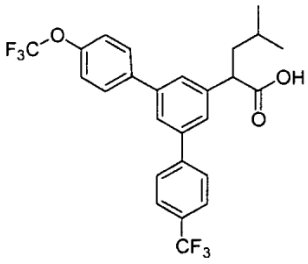
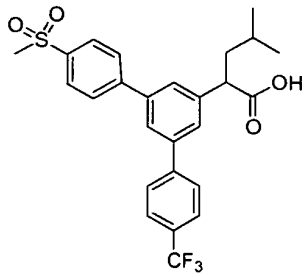
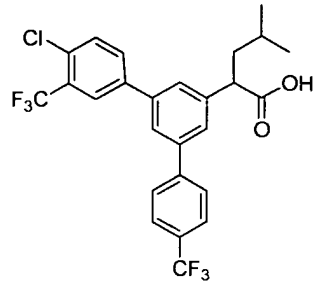
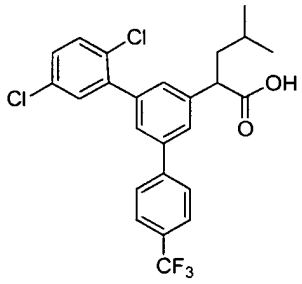
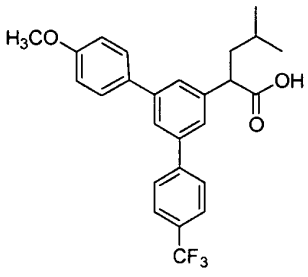
(continuación)

Compuesto nº	Estructura	Nombre químico
10		Ácido 2-(4-fluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
11		Ácido 4-metil-2-(4-metil-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico
12		Ácido 2-(3,4”-bis-trifluorometil-[1,1;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
13		Ácido 2-(4-cloro-3-fluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
14		Ácido 4-metil-2-(3,4,5-trifluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico

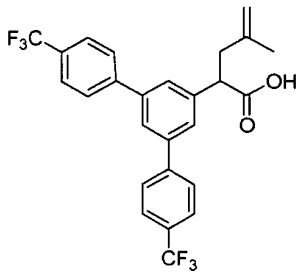
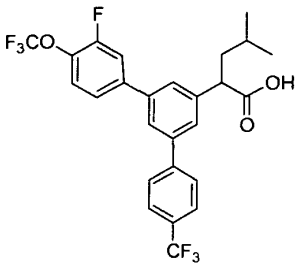
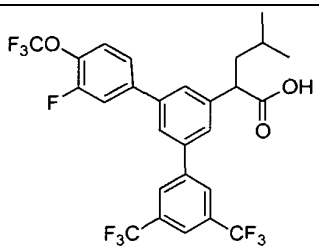
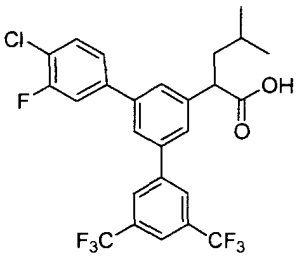
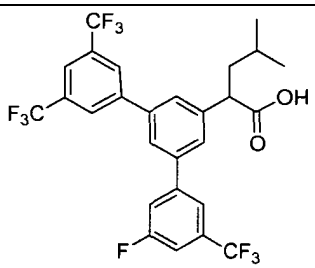
(continuación)

Compuesto nº	Estructura	Nombre químico
15		Ácido 2-(3,5-dicloro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
16		Ácido 2-(4-ciano-4”-trifluorometil-[1,1;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
17		Ácido 2-(3-ciano-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
18		Ácido 2-(4-ciano-3-fluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
19		Ácido 2-(3-ciano-4-fluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

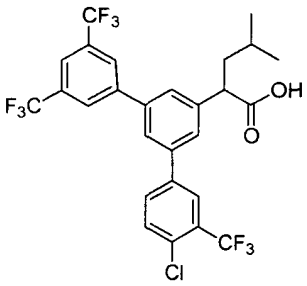
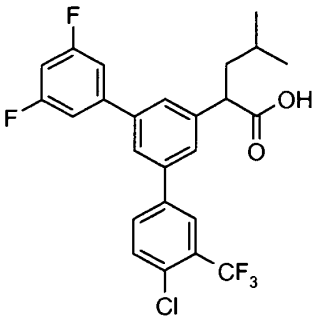
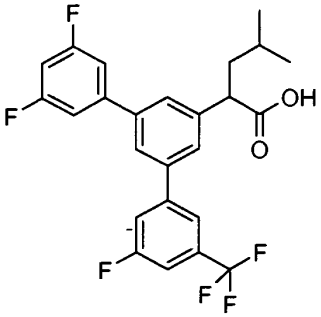
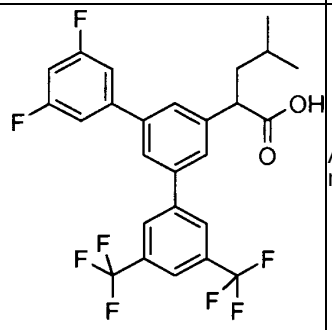
(continuación)

Compuesto nº	Estructura	Nombre químico
20		Ácido 4-metil-2-(4-trifluorometoxi-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1“]terfenil-5’-il)-pentanoico
21		Ácido 2-(4-metanosulfonil-4”-trifluorometil-[1,1’:3’,”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
22		Ácido 2-(4-cloro-3,4”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1“]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
23		Ácido 2-(2,5-dicloro-4”-trifluorometil-[1,1;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
24		Ácido 2-(4-metoxi-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

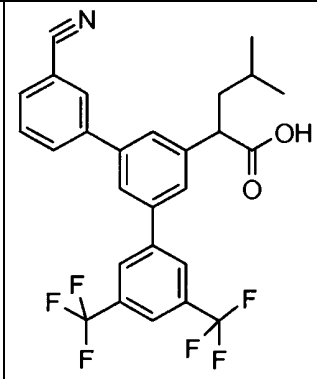
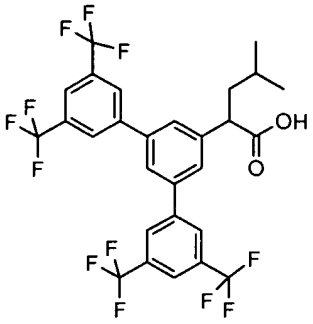
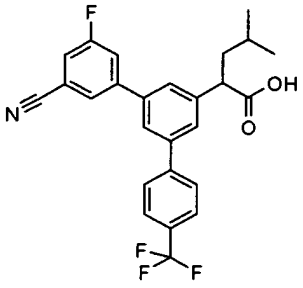
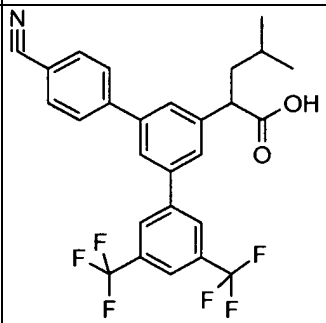
(continuación)

Compuesto nº	Estructura	Nombre químico
25		Ácido 2-(4,4”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pent-4-enoico
26		Ácido 2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1“]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
27		Ácido 2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-3”,5”-bis-trifluorometil-[1,1’,3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
28		Ácido 2-(4-cloro-3-fluoro-3”,5”-bis-trifluorometil-[1,1’,3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
29		Ácido 2-(3”-fluoro-3,5,5”-tris-trifluorometil-[1,11’,3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

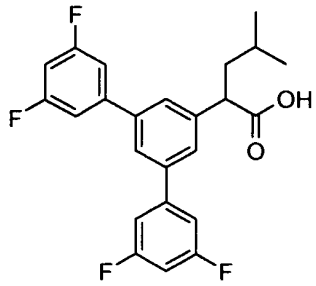
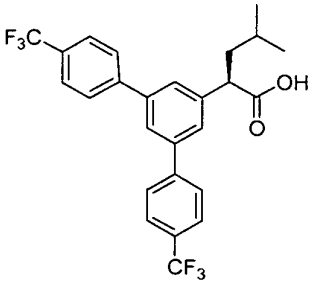
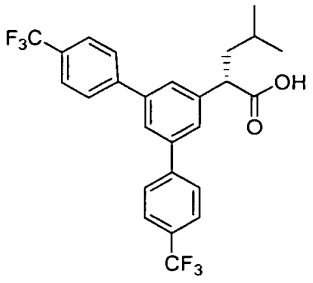
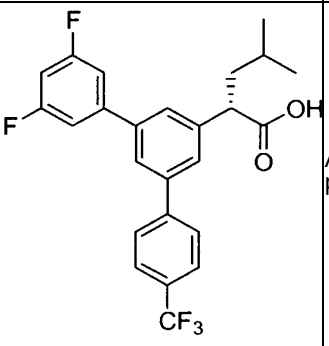
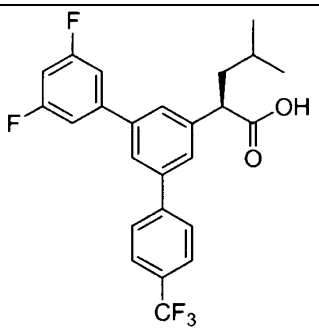
(continuación)

Compuesto nº	Estructura	Nombre químico
30		Ácido 2-(4”-cloro-3,5,3”-tris-trifluorometil-[1,1’;3’,1“]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
31		Ácido 2-(3,5-difluoro-4”-cloro-3”-trifluorometil-[1,1’;3’,1“]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
32		Ácido 4-metil-2-(3,5,3”-trifluoro-5”-trifluorometil-[1,1’,3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico
33		Ácido 2-(3,5-difluoro-3”,5”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

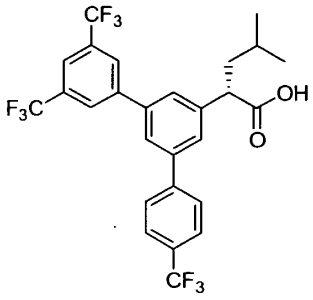
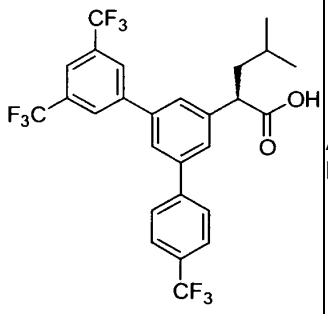
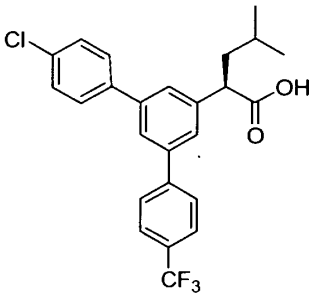
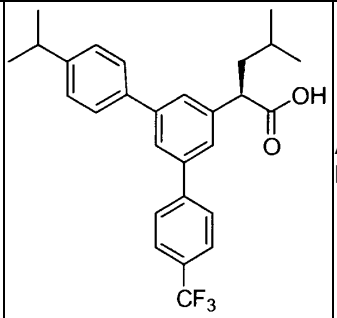
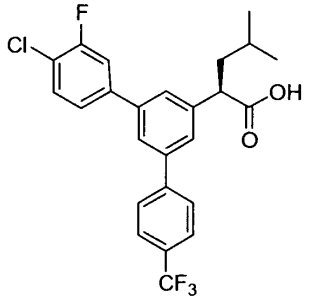
(continuación)

Compuesto nº	Estructura	Nombre químico
34		Ácido 2-(3-ciano-3”,5”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
35		Ácido 4-metil-2-(3,5,4”-tris-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico
36		Ácido 2-(5-ciano-3-fluoro-4”-trifluorometil-[1,1’,3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
37		Ácido 2-(4-ciano-3”,5”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

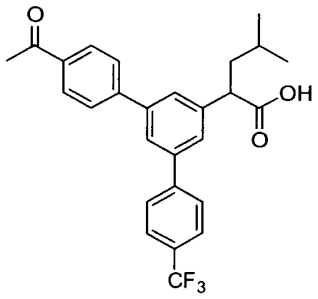
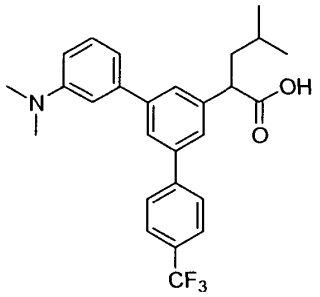
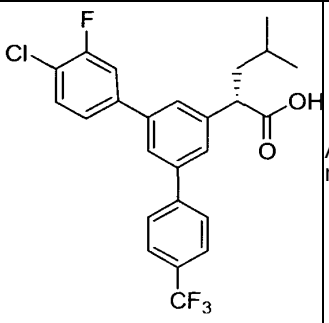
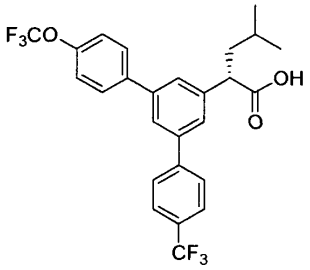
(continuación)

Compuesto nº	Estructura	Nombre químico
38		Ácido 4-metil-2-(3,5,3”,5”-tetrafluoro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico
39		Ácido (R)-2-(4,4”-bis-trifluorometil-[1,11’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
40		Ácido (S)-2-(4,4”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
41		Ácido (S)-2-(3,5-difluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
42		Ácido (R)-2-(3,5-difluoro-4”-trifluorometil-[1,11’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

(continuación)

Compuesto nº	Estructura	Nombre químico
43		Ácido (S)-4-metil-2-(3,5,4”-tris-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico
44		Ácido (R)-4-metil-2-(3,5,4”-tris-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico
45		Ácido (R)-2-(4-cloro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
46		Ácido (R)-2-(4-isopropil-4”-trifluorometil-[1,1’;3’1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
47		Ácido (R)-2-(4-cloro-3-fluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

(continuación)

Compuesto nº	Estructura	Nombre químico
48		Ácido 2-(4-acetil-4”-trifluorometil-[1,1;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
49		Ácido 2-(3-dimetilamino-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
50		Ácido (S)-2-(4-cloro-3-fluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico
51		Ácido (R)-4-metil-2-(4-trifluorometoxi-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico
52		Ácido (S)-4-metil-2-(4-trifluorometoxi-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico

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

A continuación se describen ejemplos de sales de los compuestos de acuerdo con la invención, las cuales se incluyen en la presente memoria. La lista de las diferentes sales indicada a continuación no pretende ser completa y ni limitativa.

Se pueden utilizar de acuerdo con la invención los compuestos según la invención que contengan uno o más grupos ácidos, por ejemplo, como sus sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio. Como ejemplos más precisos de dichas sales, se 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.

Se pueden utilizar de acuerdo con la invención los compuestos según la invención que contengan uno o más grupos básicos, es decir, grupos que se pueden protonar, en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos.

Como ejemplos de ácidos adecuados, se incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfámico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos por una persona experta en la técnica.

El término “farmacéuticamente aceptable” significa autorizado por una agencia reguladora, tal como la EMEA (Europa) y/o la FDA (EE.UU.) y/o cualquier otra agencia reguladora nacional para el uso en animales, preferentemente en seres humanos.

Los compuestos según la invención que contienen varios grupos básicos pueden formar simultáneamente sales diferentes.

Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, sales internas o betaínas.

Las sales respectivas de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden obtener mediante procedimientos habituales conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo mediante el contacto de éstos con un ácido o base orgánicos o inorgánicos en un disolvente o dispersante, o mediante el intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales.

Además, la invención incluye todas las sales de los compuestos de acuerdo con la invención que, debido a una baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para el uso en productos farmacéuticos, pero que se pueden utilizar, por ejemplo, como intermediarios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables, o que podrían ser adecuadas para estudiar la actividad moduladora de la γ-secretasa de un compuesto de acuerdo con la invención de cualquier manera apropiada, tal como cualquier ensayo adecuado *in vitro*.

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

Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos publicados en la bibliografía o mediante procedimientos análogos.

Dependiendo de las circunstancias del caso individual, para evitar reacciones secundarias durante la síntesis de un compuesto de la fórmula general (I), puede ser necesario o ventajoso bloquear temporalmente los grupos funcionales mediante la introducción de grupos protectores y desprotegerlos en una etapa posterior de la síntesis, o introducir grupos funcionales en forma de grupos precursores y convertirlos en una etapa posterior en los grupos funcionales deseados. Las estrategias de síntesis, los grupos protectores y los grupos precursores adecuados son conocidos por un experto en la técnica.

Si se desea, los compuestos de la fórmula (I) se pueden purificar mediante procedimientos de purificación habituales, por ejemplo por recristalización o cromatografía. Los materiales de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) se encuentran comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de la literatura o de forma análoga a éstos.

Estos pueden servir como base para la preparación de los otros compuestos de acuerdo con la invención mediante varios procedimientos bien conocidos por el experto en la técnica.

La invención se refiere también a un compuesto de la invención para uso como un medicamento. Los compuestos son tal como se definieron anteriormente; más aún, con respecto al medicamento las realizaciones anteriormente descriptas con respecto al uso de la invención, por ejemplo, formulación, aplicación y combinación, se aplican también 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.

A continuación se revelan adicionalmente los detalles en relación con dicho uso.

Los compuestos se pueden utilizar para la modulación de la actividad de γ-secretasa.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “modulación de la actividad de γ-secretasa” se refiere a un efecto sobre el procesamiento de la APP mediante el complejo γ-secretasa. Preferentemente, se refiere a un efecto en el que la tasa global de procesamiento de la APP permanece esencialmente como sin la aplicación de dichos compuestos, pero en donde las cantidades relativas de los productos procesados cambian, más preferentemente de forma tal que la cantidad del péptido Aß42 producido se reduce. Por ejemplo, se puede producir una especie diferente de Abeta (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, cambia la proporción de Abeta-40 a Abeta-42, preferentemente aumenta).

Se puede medir la actividad de la gamma-secretasa, por ejemplo, mediante la determinación del procesamiento de

la APP, por ejemplo, determinando los niveles de especie de péptido Abeta producida, más importantemente los niveles de Abeta-42 (véase sección Ejemplo, *infra*)

Se demostró previamente que el complejo γ-secretasa está implicado también en el procesamiento de la proteína Notch. La Notch es una proteína de señalización que juega un papel crucial en los 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 γ-secretasa en la terapia, parece particularmente ventajoso no interferir con la actividad de procesamiento de Notch de la actividad de γ-secretasa para evitar supuestos efectos colaterales no deseados.

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

Dentro del significado de la invención, “efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch” incluye tanto una inhibición como una activación de la actividad de procesamiento de Notch por un cierto factor.

Se define un compuesto como que no posee un efecto sobre la actividad de procesamiento de Notch, si dicho factor es menor de 20, preferentemente menor de 10, más preferentemente menor de 5, más preferentemente menor de 2, en el ensayo respectivo, tal como se describe en Shimizu *et al*. (2000) Mol. Cell. Biol, 20: 6913, en una concentración de 30 μM.

Dicha modulación de la γ-secretasa se puede llevar a cabo, por ejemplo, en animales tales como mamíferos. Son ejemplos de mamíferos ratones, ratas, cobayas, monos, perros y gatos. También se puede llevar a cabo la modulación en seres humanos. En una realización particular de la invención, dicha modulación se realiza *in vitro* o en cultivo celular. Como toda persona experta en la técnica conoce, se dispone de varios ensayos *in vitro* y en cultivo celular.

Como ejemplos de ensayos útiles para medir la producción de fragmentos de APP C-terminales en líneas celulares o animales transgénicos mediante el análisis Western blot, se incluyen, pero sin limitarse a, los descritos en Yan *et al*., 1999, Nature 402, 533-537.

Se describe un ejemplo de un ensayo *in vitro* de γ-secretasa en WO-03/008635. 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.

Se pueden determinar las concentraciones de los diversos productos de la escisión de la γ-secretasa (los péptidos Aß) mediante los diversos procedimientos conocidos por una persona experta en la técnica. Como ejemplos de dichos procedimientos, se incluyen la determinación de los péptidos por la espectrometría de masa o la detección por anticuerpos.

Como ejemplos de ensayos útiles para la caracterización del perfil de los péptidos Abeta solubles en medio celular de cultivo y fluidos biológicos, se incluyen, pero sin limitarse 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 detección y cuantificación de las especies peptídicas con espectrometría de masas con ionización por desorción de láser asistida por matriz de tiempo de vuelo.

Como ejemplos de ensayos útiles para medir la producción de péptidos Abeta-40 y Abeta-42 por ELISA, se incluyen, pero sin limitarse a, los descritos en Vassar *et al*., 1999, Science 286, 735-741. Se revela información adicional, por ejemplo, en N. Ida *et al*. (1996) J. Biol. Chem. 271, 22908, y M. Jensen *et al*. (2000) Mol. Med. 6, 291. Se dispone de anticuerpos adecuados, por ejemplo de The Genetics Company, Inc., Suiza. También se dispone de kits basándose en anticuerpos de Innogenetics, Bélgica.

Las células que se pueden emplear en dichos ensayos, incluyen las células que expresan endógenamente el complejo γ-secretasa y células transfectadas que expresan transitoria o establemente algunos o todos los interactores del complejo γ-secretasa. La persona experta en la técnica conoce numerosas líneas celulares disponibles adecuadas para tales ensayos. Las células y líneas celulares de origen neuronal o glial son particularmente adecuadas. Más aún, se pueden utilizar células y tejidos del cerebro, así como homogenados y preparaciones de membrana de los mismos (Xia *et al*., 1998, Biochemistry 37, 16465-16471).

Dichos ensayos se podrían llevar a cabo, por ejemplo, para estudiar el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención en diferentes condiciones experimentales y configuraciones.

Más aún, dichos ensayos se podrían llevar a cabo como parte de estudios funcionales sobre el complejo γ-secretasa.

Por ejemplo, se podrían expresar uno o más interactores (en su forma de tipo salvaje o realizando ciertas mutaciones y/o modificaciones) del complejo de la γ-secretasa de un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente seres humanos, en ciertas líneas celulares y se podría estudiar el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención.

Las formas mutadas del/de los interactor(es) utilizado(s) pueden ser formas mutadas que se describieron en ciertos animales, preferentemente mamíferos, más preferentemente seres humanos, o formas mutadas que no se describieron previamente en dichos animales.

Las modificaciones de los interactores del complejo γ-secretasa, incluyen tanto cualquier modificación fisiológica de dichos interactores como otras modificaciones que se describieron como modificaciones de proteínas en un sistema

biológico.

Los ejemplos de dichas modificaciones, incluyen, pero sin limitarse a, glicosilación, fosforilación, prenilación, miristilación y farnesilación.

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

La invención se refiere además al uso de dichos compuestos para la preparación de un medicamento para la modulación de la actividad de γ-secretasa.

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

Se prefieren los usos de un compuesto para la modulación de la actividad de γ-secretasa que da lugar a una reducción en la cantidad relativa de péptidos Aß42 producidos.

A continuación, se revelan adicionalmente las dosificaciones respectivas, las vías de administración, las formulaciones, etc.

La invención se relaciona además con el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de una enfermedad asociada a un nivel elevado de producción de Aß42. La enfermedad con elevados niveles de producción del péptido Abeta y deposición en el cerebro es típicamente la enfermedad de Alzheimer (EA), la angiopatía amiloide cerebral, la demencia por múltiples infartos, la demencia pugilística o el síndrome de Down, preferentemente la EA.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “tratamiento” pretende hacer referencia a todos los procedimientos, en los que puede haber un enlentecimiento, una interrupción, una detención o un cese de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “nivel elevado de producción de Aß42” se refiere a una afección en la que la velocidad de producción del péptido Aß42 aumenta debido a un aumento global en el procesamiento de la APP o, preferentemente, se refiere a una afección en la que la producción del péptido Aß42 aumenta debido a una modificación del perfil de procesamiento de la APP en comparación con una APP de tipo salvaje y una situación no patológica.

Tal como se describió anteriormente, dicho nivel elevado de Aß42 es una característica distintiva de los pacientes que desarrollan o padecen la enfermedad de Alzheimer.

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

Más aún, la invención se refiere a una composición farmacéutica que consiste en un compuesto de acuerdo con la invención en una mezcla con un transportador inerte.

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

El término “vehículo” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el compuesto. Dichos transportadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, que incluyen los que tienen origen en el petróleo, animal, vegetal o sintético, que incluyen, pero sin limitarse a, aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un transportador preferido cuando se administra la composición farmacéutica por vía oral. La solución salina y la dextrosa acuosa son transportadores preferidos cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol se emplean preferentemente como transportadores líquidos para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada deshidratada, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La composición, si se desea, puede también 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 se puede formular como un supositorio, con aglutinantes y transportadores tradicionales, tales como triglicéridos. La formulación oral puede incluir transportadores estándar, tales como calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Se describen ejemplos de transportadores farmacéuticos adecuados en “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, de E.W. Martin. Dichas composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, preferentemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de transportador para proporcionar la forma de administración apropiada al paciente. La formulación debe adecuarse al modo de administración.

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

En una realización para la preparación de un compuesto de acuerdo con la presente invención, se puede tratar un dibromofluorbenceno con un alcohol bencílico en presencia de un hidruro de metal alcalino, típicamente hidruro de sodio, en un disolvente aprótico adecuado, tal como tetrahidrofurano. El producto se puede tratar con un derivado adecuado de ácido malónico, tal como éster terc-butílico éster etílico de ácido malónico, en presencia de un hidruro de metal alcalino, típicamente hidruro de sodio, y un haluro metálico, típicamente un haluro de cobre,

preferentemente bromuro de cobre. Un tratamiento adicional en un disolvente ácido, tal como ácido acético, a elevada temperatura proporciona un éster del ácido benciloxi-bromofenilacético. Se puede acoplar este a un ácido borónico bajo una variedad de condiciones conocidas por los expertos en la técnica para dicho acoplamiento de Suzuki, típicamente utilizando disolventes tales como 1,2-dimetoxietano y agua, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio, y un compuesto de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0).

La eliminación del grupo protector éter bencílico se puede lograr bajo una variedad de condiciones conocidas por los expertos en la técnica para dichas desprotecciones, típicamente utilizando un catalizador de paladio, tal como paladio al 10% sobre carbón en un disolvente adecuado, tal como etanol, y a una atmósfera de hidrógeno.

Se puede convertir el hidroxicompuesto resultante en un triflato utilizando, por ejemplo, anhídrido trifluorometanosulfónico, una base orgánica tal como piridina y en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Se puede acoplar entonces este triflato a un ácido borónico bajo la variedad de condiciones conocidas por los expertos en la técnica para dicho acoplamiento de Suzuki, típicamente utilizando disolventes tales como 1,2-dimetoxietano y agua, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio, y un compuesto de paladio tal como bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0).

Si es necesario, se puede alquilar el ácido trifenil carboxílico mediante tratamiento en un disolvente aprótico adecuado, tal como tetrahidrofurano, con una base adecuada, tal como una alquilamida metálica, típicamente LDA, y el haluro apropiado a una temperatura adecuada, típicamente -78 ºC.

Se puede realizar la conversión del éster en el ácido utilizando una base tal como un hidróxido de metal alcalino, típicamente hidróxido de sodio, en presencia de agua y de otros disolventes adecuados, tales como etanol.

En otra realización, se puede convertir un derivado de ácido dihidroxifenilacético en un bis-triflato utilizando, por ejemplo, anhídrido trifluorometanosulfónico, una base orgánica tal como piridina y en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Se puede acoplar entonces el triflato a un ácido borónico bajo una variedad de condiciones conocidas por los expertos en la técnica para dicho acoplamiento de Suzuki, típicamente utilizando disolventes tales como 1,2-dimetoxietano y agua, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio y un compuesto de paladio tal como bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0).

Si se desea, se puede alquilar el ácido trifenilcarboxílico mediante tratamiento en un disolvente aprótico adecuado tal como tetrahidrofurano con una base adecuada tal como una alquilamida metálica, típicamente LDA, y el haluro apropiado a una temperatura adecuada, típicamente -78 ºC.

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

En otra realización, se puede convertir un dihidroxibenzonitrilo en un bis-triflato utilizando, por ejemplo, anhídrido trifluorometanosulfónico, una base orgánica tal como piridina y en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Se puede acoplar entonces este triflato con un ácido borónico bajo la variedad de condiciones conocidas por los expertos en la técnica para dicho acoplamiento de Suzuki, típicamente utilizando los disolventes tales como 1,2-dimetoxietano y agua, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio y un compuesto de paladio tal como bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0).

La hidrólisis del nitrilo al ácido se puede realizar utilizando una base tal como un hidróxido de metal alcalino, típicamente hidróxido de sodio, en presencia de agua y de otros disolventes adecuados, tales como etanol, a elevada temperatura.

Alternativamente, el nitrilo se puede convertir en un tetrazol mediante tratamiento con una azida de metal alcalino, típicamente azida de sodio, un haluro de amonio, tal como cloruro de amonio, y en un disolvente adecuado, tal como DMF, a una temperatura elevada.

Cuando los compuestos de la invención se producen como racematos, estos se pueden separar en sus enantiómeros mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, típicamente utilizando una columna de HPLC quiral.

Más aún, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un medicamento que consiste en las siguientes etapas:

a) preparación de un compuesto de acuerdo con la invención

b) formulación de un medicamento que contiene dicho compuesto.

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 sus síntomas. Dichos compuestos adicionales incluyen fármacos mejoradores de la cognición, tales como 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 por una persona experta en la técnica adecuado para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer. Dichos compuestos también incluyen fármacos reductores del colesterol, tales como estatinas (por ejemplo, simvastatina). Estos compuestos se pueden administrar a animales, preferentemente a mamíferos, y en particular a seres humanos, como fármacos únicos, en mezclas entre sí o en forma de preparaciones farmacéuticas.

Se conocen varios sistemas de administración y se pueden utilizar para administrar un compuesto de la invención para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o para la modulación de la actividad de γ-secretasa, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas y microcápsulas:

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

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

Los compuestos se pueden administrar mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo por infusión, por inyección embolada, por absorción a través de los revestimientos epiteliales o mucocutáneos, y se pueden administrar 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 mediante cualquier vía adecuada, incluyendo la inyección intraventricular e intratecal; la inyección intraventricular se puede facilitar por un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un reservorio, tal como un reservorio Ommaya. También se puede emplear la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y una formulación con un agente atomizador.

En otra realización, el compuesto se puede administrar en una vesícula, en particular un liposoma (Langer (1990) Science 249, 1527; Treat *et al*. (1989) Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler, eds., Liss, Nueva York, 353; Lopez-Berestein, ídem., 317).

En incluso otra realización, se puede administrar el compuesto mediante un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede utilizar una bomba (Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14, 201; Buchwald *et al*. (1980) Surgery 88, 507; Saudek *et al*. (1989) N. Engl. J. Med. 321, 574). En otra realización, se pueden utilizar 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 incluso otra realización, se puede colocar un sistema de liberación controlada en la proximidad de la diana terapéutica, es decir, el cerebro, necesitándose así sólo una fracción de la dosis sistémica (por ejemplo, Goodson, 1984, En: Medical Applications of Controlled Release, referencia anterior, Vol. 2, 115). Se tratan otros sistemas de liberación controlada en la reseña de Langer (1990, Science 249, 1527).

Para seleccionar una forma apropiada de administración, el experto en la técnica considerará también vías de administración que se seleccionaron para otros fármacos anti-Alzheimer conocidos.

Por ejemplo, se están tomando oralmente Aricept/Donepezilo y Cognex/Tacrina (todos ellos inhibidores de la acetilcolinesterasa) y se lanzó Axura/Memantina (un antagonista del receptor de NMDA) tanto en forma de comprimidos/líquido como en forma de solución i.v.

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

Para seleccionar la dosificación apropiada, el experto en la técnica escogerá una dosificación la cual haya mostrado no ser tóxica en estudios preclínicos y/o clínicos y que pueda estar de acuerdo con los valores dados anteriormente, o que pueda desviarse de éstos.

La dosis precisa para emplearse en la formulación dependerá también de la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad o trastorno y se decidirá de acuerdo con el juicio del médico y las circunstancias de cada paciente. Sin embargo, los rangos adecuados de dosificación para la administración intravenosa son generalmente de aproximadamente 20-500 microgramos del compuesto activo por kilogramo de peso corporal. Los rangos adecuados de dosificación para la administración intranasal son generalmente de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal. Las dosis efectivas se pueden extrapolar de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o con modelos animales.

Un ejemplo de modelo animal es la cepa de ratón transgénico “Tg2576”, que contiene una forma APP695 con la doble mutación KM670/671NL. Para referencia, véanse, por ejemplo, la patente estadounidense 5.877.399 y Hsiao *et al*. (1996) Science 274, 99, y también Kawarabayahsi T (2001) J. Neurosci. 21, 372; Frautschy *et al*. (1998) Am. J. Pathol. 152, 307; Irizarry *et al*. (1997) J. Neuropathol. Exp. Neurol. 56, 965; Lehman *et al*. (2003) Neurobiol. Aging 24, 645.

El experto en la técnica dispone de datos sustanciales de diversos estudios, que son instructivos para que el experto seleccione la dosificación apropiada para el régimen terapéutico elegido.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz, tal como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano que están siendo observado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

Cuando la presente invención se refiere a tratamiento combinado o tratamiento de combinación, que comprende administración de uno o más compuesto(s) “cantidad terapéuticamente eficaz” significará la cantidad de la combinación de agentes considerados juntos de modo que el efecto combinado provoca la respuesta biológica o médica deseada. Además, un experto en la técnica reconocerá en el caso de tratamiento combinado que la cantidad de cada componente de la combinación si se usa por sí solo puede o no ser una cantidad terapéuticamente eficaz.

Se publicaron numerosos estudios en los que se describen los efectos de moléculas sobre la actividad de γ-secretasa. Son ejemplos de estudios Lim *et al*. (2001) Neurobiol. Aging 22, 983; Lim *et al*. (2000) J Neurosci. 20,

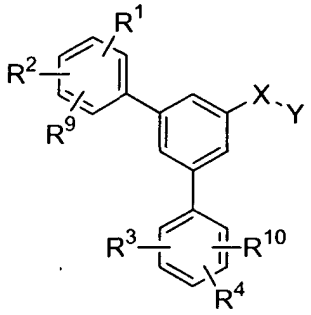
5709; Weggen *et al*. (2001) Nature 414, 212; Eriksen *et al*. (2003) J Clin Invest. 112, 440; Yan *et al*. (2003) J Neurosci. 23, 7504;

La expresión “farmacéuticamente aceptable” significa un material no tóxico que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica de los ingredientes activos. Tales preparaciones pueden contener de forma rutinaria concentraciones farmacéuticamente aceptables de sales, agentes tamponantes, conservantes, vehículos compatibles y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos.

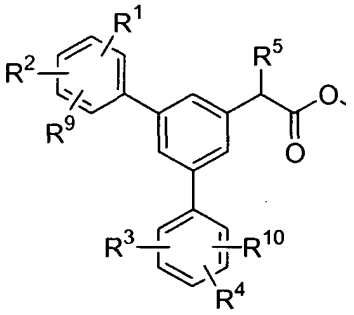
Descripción general de la síntesis

La siguiente descripción general tiene fines meramente ilustrativos y en modo alguno limita la invención.

Los compuestos de Fórmula I en la que X, R^1, R^2, R^3, R^4, R^9 y R^{10} se definen en la Fórmula I e Y es CO_2H, se pueden obtener por hidrólisis del éster II en condiciones de hidrólisis ácida o básica convencionales, que incluyen la reacción con NaOH, a temperatura ambiente, durante varias horas, en una mezcla disolvente apropiada, tal como agua, tetrahidrofurano (THF) y metanol. Con fines ilustrativos, el éster II se muestra con X CHR^5, pero los expertos en la técnica reconocerán que la hidrólisis del éster funcionará para todos los X definidos en la Fórmula I.



I

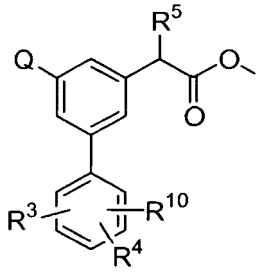


alquilo

II

El compuesto II se puede obtener acoplando bien el compuesto IIIa o IIIb con un ácido aril borónico o un éster de aril picanolboronato en condiciones típicas de Suzuki, por ejemplo, en dimetoxietano acuoso (DME) o THF en presencia de carbonato sódico $Pd(PPh_3)_4$. El compuesto II también se puede obtener por reacción de acoplamiento del compuesto IIIa o IIIb con bromuro de aril estaño o bromuro de aril cinc en condiciones de acoplamiento de Stille, por ejemplo, en THF o DME con $Pd(PPh_3)_4$. El compuesto IIIa se puede obtener a partir de la reacción del fenol IIIc con anhídrido trifluorometanosulfónico (Tf_2O) en diclorometano (DCM) en presencia de una amina tal como trietilamina a 0 ºC. El intermedio IIIb se puede obtener a partir de la reacción de fenol IIIc con un concentrado de HCl o HBr, HI a temperatura elevada (25-150 ºC). De forma alternativa, el compuesto IIIc se puede obtener en condiciones suaves por tratamiento de los triflatos IIIc correspondientes con pinacolborano en dioxano en presencia de trietilamina catalizada con $PdCl_2$ par dar un éster de aril picanolboronato que se trata entonces con haluro de cobre (II) en el procedimiento de metanol-agua descrito por Nesmejanow et al. (Chem Ber. 1960, 2729). De forma alternativa, el compuesto IIIb en el que Q es yodo se puede obtener haciendo reaccionar el éster picanolboronato anteriormente citado con NaI en THF acuoso en presencia de cloraminas-T, como se describe por J. W. Huffman et. al.(Synthesis, 2005, 547).

El compuesto IIIc se puede preparar por desbencilación del compuesto IV por hidrogenación en alcohol, por ejemplo, MeOH o EtOH en presencia de Pd-C. La desbencilación también se consigue con otros procedimientos, tales como BBr_3 en DCM, NaCN en DMSO/ 120-200 ℃ o LiCN en DMF/ 12 0-200 ℃.



alquilo

III

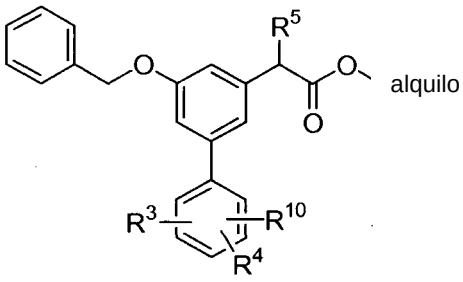
en la que:

para IIIa, Q es OTf

para IIIb, Q es Cl, Br o I

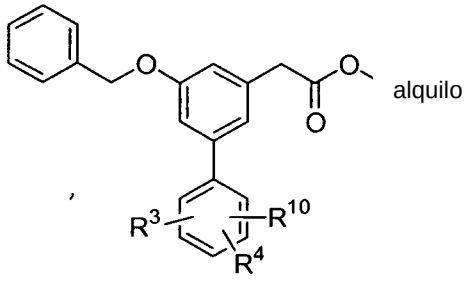
para IIIc, Q es OH

El compuesto IV se puede preparar a partir de alquilación del compuesto V con un haluro de alquilo o de alquenilo. El tratamiento del compuesto V en THF u otro disolvente aprótico con una base, por ejemplo, tis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trismetilsilil)amida de sodio o diisopropilamida de litio a -78 ℃, seguido por la adición de un electrófilo, por ejemplo, un haluro de alquilo o alquenilo, proporciona el compuesto IV alquilado.



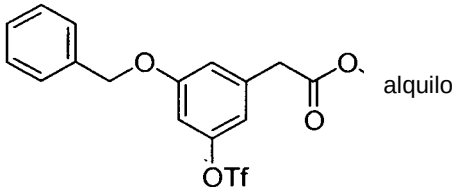
IV

El compuesto V se puede preparar a partir del compuesto VI a través de una reacción de acoplamiento con un ácido arilborónico en condiciones de Suzuki de carbonato sódico acuoso en DME en presencia de $Pd(PPh_3)_4$. De igual forma, los triflatos se pueden convertir en ésteres boronato en las condiciones descritas antes y luego se pueden acoplar con bromuros de arilo o cloruros de arilo para dar el compuesto V.



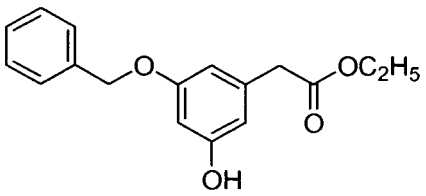
V

El compuesto intermedio VI se puede preparar a partir del compuesto VII con anhídrido trifluorometanosulfónico en DCM en presencia de un equivalente de piridina a 0 ℃.



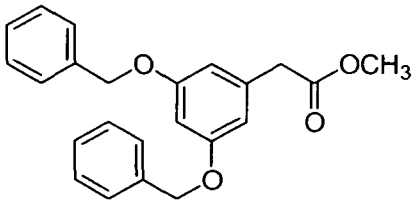
VI

El compuesto intermedio VII se puede preparar a partir de la monodesbencilación del compuesto VIII. La monodesbencilación selectiva del compuesto VIII se puede conseguir por tratamiento con 1,1 equivalentes de base, por ejemplo, hidróxido sódico o hidróxido potásico en solución de etanol o metanol en presencia de catalizador de Pd-C en atmósfera de hidrógeno en un agitador de Parr.



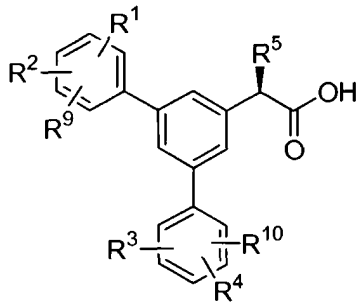
VII

El intermedio VIII se puede preparar fácilmente a partir de la reacción de éster metílico del ácido 3,5-dihidroxifenilacético (disponible de forma comercial) con bromuro de bencilo y carbonato potásico en DFM a temperatura ambiente.

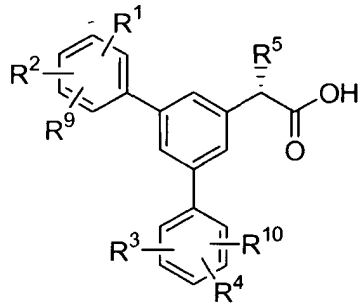


VIII

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

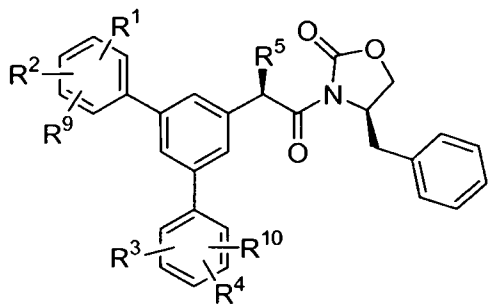


Ia

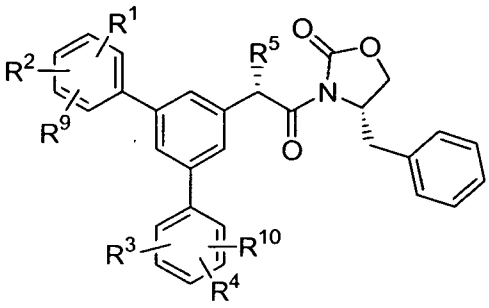


Ib

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

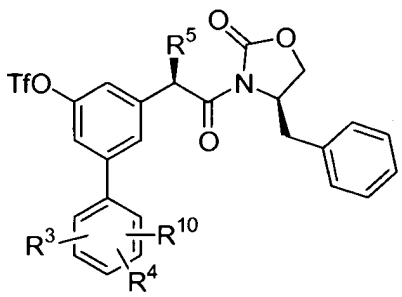


IXa

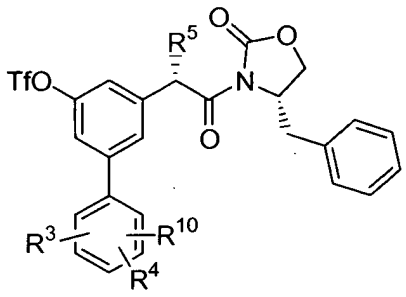


IXb

Los compuestos IXa y IXb se pueden obtener por acoplamiento de los compuestos Xa o Xb, respectivamente, con un ácido arilborónico o un éster arilpinacol boronato en condiciones de Suzuki, por ejemplo, en DME o THF acuoso en presencia de carbonato sódico y $Pd(PPh_3)_4$. Los compuestos IXa y IXb también se pueden obtener acoplando los compuestos Xa o Xb, respectivamente, con un bromuro de arilestaño o bromuro de arilcinc en condiciones de acoplamiento de Stille, por ejemplo, en THF o DME con $Pd(PPh_3)_4$.

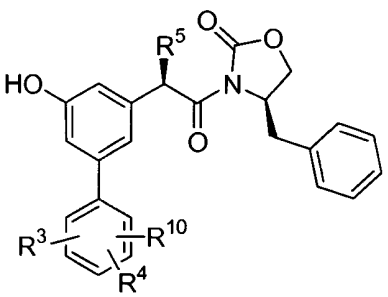


Xa

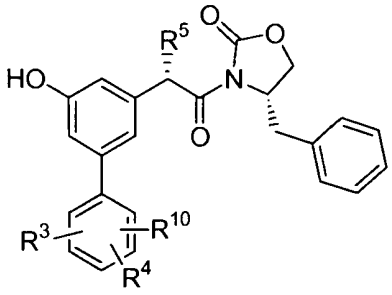


Xb

Los compuestos Xa y Xb se pueden obtener a partir de reacciones de los fenoles XIa y XIb, respectivamente, con anhídrido trifluorometanosulfónico en DCM en presencia de una amina, tal como trietilamina, a 0 ℃.

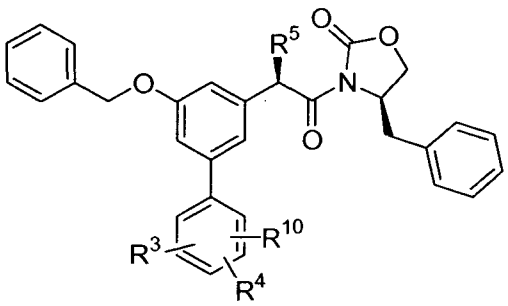


XIa

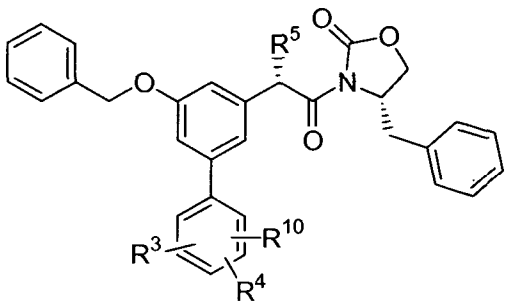


XIb

Los compuestos XIa y XIb se pueden preparar a partir de la desbencilación de compuestos XIIa y XIIb, respectivamente, por hidrogenación en un disolvente alcohol, por ejemplo, MeOH o EtOH, en presencia de Pd-C.

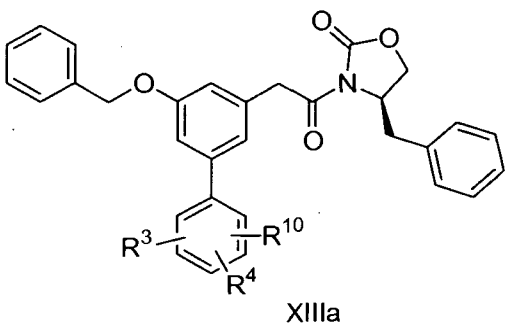


XIIa

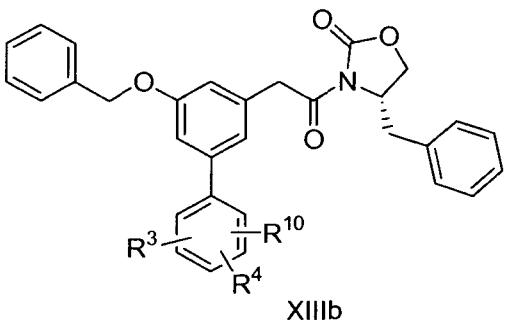


XIIb

Los compuestos XIIa y XIIb se pueden preparar a partir de la alquilación de compuestos XIIIa y XIIIb, respectivamente, con un haluro de alquilo o haluro de alquenilo. El tratamiento de compuestos XIIIa y XIIIb en THF u otros disolventes apróticos con bases, por ejemplo, bis(trimetilsilil) amida de litio, bis(trimetilsilil) amida de sodio o diisopropilamida de litio a -78 ℃, seguido por la adición de electrófilos, por ejemplo, haluros de alquilo, da los compuestos alquilados XIIa y XIIb, respectivamente.

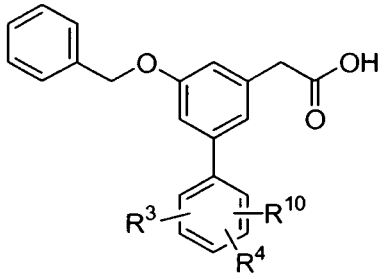


XIIIa

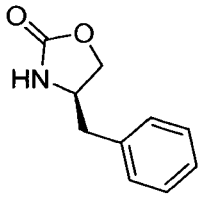


XIIIb

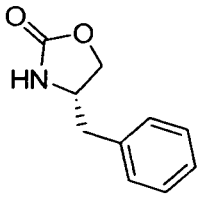
Los compuestos XIIIa y XIIIb se pueden preparar a partir del intermedio común XIV acoplando con el isómero R de 4-bencil-oxazolidin-ona XVa o el isómero S de 4-bencil-oxazolidin-ona XVb por los procedimientos de Evans. El intermedio XIV se puede hacer reaccionar con cloruro de pivaloilo, cloruro de oxalilo o cloroformiato de isopropilo en THF en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o N-metilmorfolina, a anhídridos mixtos o cloruros de ácidos que seguidamente se hacen reaccionar con la sal de litio de XVa o XVb en THF.



XIV



XVa



XVb

El compuesto intermedio XIV se puede obtener a partir de la hidrólisis con éster del compuesto V con bases en solución acuosa de alcohol, por ejemplo LiOH o NaOH en solución acuosa de metanol.

Procedimientos de síntesis

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

Procedimiento	**Caudal**	**Disolvente**
A	1 ml/min	0-1,5 min 30-95% de MeCN 1,5-4,5 min 95% de MeCN 4,5-5 min 95%-5% de MeCN

Abreviaturas

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_2CO_3	Carbonato de potasio
l	Litro

(continuación)

EMCL	Cromatografía líquida - espectrometría de masas
LDA	Diisopropilamida de litio
M	Molar
m	Multiplete
Me	Metilo
Min	Minuto
mol	Mol
RMN	Resonancia magnética nuclear
q	Cuadruplete
TR	Tiempo de retención
s	Singlete
sat	Saturado
t	Triplete
TFA	Acido trifluoracético
THF	Tetrahidrofurano

Ejemplos:

Ejemplo (i): Preparación de ácido (4”-cloro-4-trifluorometil-[1,1’;3,1”]terfenil-5’-il)-acético

Preparación de 1-benciloxi-3,5-dibromobenceno

Se añadió alcohol bencílico (9,7 ml, 94 mmol) gota a gota a una suspensión de NaH (4,0 g de una suspensión al 60% en aceite mineral, 100 mmol) en THF (150 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, antes se añadió 1,3-dibromo-5-fluorbenceno (15,9 g, 62,5 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua cuidadosamente y se evaporó el THF a presión reducida. Se extrajo el residuo con isohexano (x3) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de NaOH (1 M ac.), agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc: éter de petróleo) para dar 1-benciloxi-3,5-dibromobenceno en forma de un líquido incoloro, 14,7 g, con un rendimiento del 69%. RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 7,45-7,33 (m, 5H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 5,02 (s, 2H).

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

Se añadió gota a gota éster *terc*-butílico éster etílico del ácido malónico (10,2 ml, 53,8 mmol) a una suspensión de NaH (2,2 g de una suspensión al 60% en aceite mineral, 53,8 mmol) en dioxano (200 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a esta temperatura durante 1 hora, antes de añadiar CuBr (7,7 g, 53,8 mmol) y 1-benciloxi-3,5-dibromobenceno (9,2 g, 26,9 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 5 h. Se añadió cuidadosamente una solución de HCl (1M ac., 100 ml) y se extrajo la mezcla con iso-hexano (x3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de HCl (1 M ac.), agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc: éter de petróleo) para dar, en orden de elución, 1-benciloxi-3,5-dibromobenceno recuperado (3,2 g, 9,4 mmol) con un rendimiento del 35% y éster *terc*-butílico éster etílico del ácido 2-(3-benciloxi-5-bromo-fenil)-malónico (7,2 g, contiene 1,4 equivalentes de éster *terc*-butílico éster etílico del ácido malónico, 10 mmol) en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 37%.

Se disolvió el éster terc-butílico éster etílico del ácido 2-(3-benciloxi-5-bromofenil)malónico (7,2g, contiene 1,4 equivalentes de éster *terc*-butílico éster etílico del ácido malónico, 10 mmol) en AcOH glacial (50 ml) y se calentó a reflujo durante 12 horas. Se eliminó el AcOH a presión reducida. Se vertió el residuo en una solución de Na_2CO_3 (sat. ac.) y se extrajo la mezcla con EtOAc (x3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar éster etílico del ácido (3-benciloxi-5-bromo-fenil)acético en forma de un líquido de color amarillo con un rendimiento 6,8 g (97%). RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 7,44-7,30 (m, 5H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,87-6,84 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,15 (q, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,26 (t, 3H).

Éster etílico del ácido (5-benciloxi-4’-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Se añadió éster etílico del ácido (3-benciloxi-5-bromo-fenil)-acético (2,50 g, 7,2 mmol) a una solución de ácido 4-

(trifluorometil)fenil borónico (1,5 g, 8,0 mmol) y K_2CO_3 (14,4 mmol, 2 M ac.) en DME (25 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos antes de la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (10% en peso) y se calentó la mezcla resultante a 80 ºC durante 4 horas a atmósfera inerte. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con Na_2CO_3 saturado y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc: éter de petróleo), para dar éster etílico del ácido (5-benciloxi-4'trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (2,2g) en forma de una goma incolora con un rendimiento del 74%. RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 7,59-7,54 (m, 2H), 7,48-7,30 (m, 8H), 7,13-7,11 (m, 2H), 6,94-6,91 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,27 (t, 3H).

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

A una solución de ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (2,5 g, 5,5 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió 10% de Pd/C (5% en peso) y se agitó la suspensión de color negro resultante a una atmósfera de H_2 durante 5 horas. Se filtró la mezcla resultante a través de Celite y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc: éter de petróleo), para dar éster etílico del ácido (5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético en forma de un sólido de color blanco, rendimiento 2,3 g (93%).

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

Se añadió anhídrido trifluorometansulfónico (570 mg, 2,0 mmol) gota a gota a una solución de éster etílico del ácido (5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (546 mg, 1,69 mmol) y piridina (0,41 ml, 5,0 mmol) en DCM (10 ml) a 0 ºC. Se mantuvo la temperatura a 0 ºC durante 15 minutos antes de entibiar a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se diluyó la reacción con DCM, se lavó con H_2O, Na_2CO_3, HCl dil. y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida, para dar un aceite de color amarillo. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc: éter de petróleo), rendimiento 695 mg (96%). RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 7,72 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 4,19 (q, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,28 (t, 3H).

Preparación de éster metílico del ácido (4"-cloro-4-trifluorometil-[1,1';3'1"]terfenil-5'-il)-acético

Se calentó una solución de éster etílico del ácido (5-trifluorometansulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (100 mg, 0,2 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (41 mg, 0,24 mmol), K_2CO_3 (solución 2M en H_2O, 220 µL, 0,4 mmol) en DME (2,0 ml) a 80 ºC en presencia de bis(tri-t-butilfosfina)paladio (0) (cat.) durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró, se diluyó con EtOAc, se lavó con Na_2CO_3, HCl dil. y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida, para dar un sólido de color blanquecino. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc: éter de petróleo), RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 7,71 (s, 4H), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,74 (s, 3H)

Preparación de ácido (4"-cloro-4-trifluorometil-[1,1';3,1"]terfenil-5'-il)-acético

Se añadió una solución de NaOH (1 ml, 1M ac.) a una solución de éster etílico del ácido (5-benciloxi-bifenil-3-il)-acético (50 mg) en EtOH (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con una solución de HCl (2M ac.) y se extrajo con EtOAc (x3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar un sólido incoloro con un rendimiento del 90%. RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 7,71 (s, 4H), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 3,79 (s, 2H). TR en la EMCL 3,4 min. (389 M –H)

De forma análoga, utilizando el ácido borónico apropiado, se prepararon los siguientes:

Ejemplo N.º	Nombre	Procedimiento de CL	Tiempo de retención (min.)
(ii)	Acido (4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-acético (II)	A	3,3 (M-H 355)
(iii)	Acido (3-cloro-4"-trifluorometil [1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-acético (III)	A	3,5 (M-H 389)
(iv)	Acido (4-hidroxi-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-acético (IV)	A	2,9 (M-H 372)

Ejemplo (v) Preparación de ácido (4,4"-dicloro-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-acético

Preparación de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometansulfoniloxi-fenil)-acético

Se añadió anhídrido trifluorometansulfónico (7,05 g, 25,0 mmol) gota a gota a una solución de éster metílico del ácido 3,5-dihidroxifenil acético (1,80 g, 10,0 mmol) y piridina (4,9 ml, 60,0 mmol) en DCM (20 ml) a 0 ºC. Se mantuvo la temperatura a 0 ºC durante 15 minutos, antes de entibiar a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se diluyó la reacción con DCM, se lavó con H_2O, Na_2CO_3, HCl dil. y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida, para obtener un aceite de color amarillo. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc: éter de petróleo), rendimiento 4,0 g (89%), RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 7,31 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 3,74 (s, 3H), 7,73 (s, 2H).

Preparación de éster metílico del ácido (4,4"-dicloro-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-acético

Se calentó una solución de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-acético (250 mg, 0,56 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (219 mg, 1,4 mmol), K_2CO_3 (solución 2M en H_2O, 1,1 ml, 2,24 mmol) en DME (4,0 ml) a 80 ºC en presencia de bis(tri-t-butilfosfina)paladio (0) (cat.) durante 4 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró, se diluyó con EtOAc, se lavó con Na_2CO_3, HCl dil. y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida, para dar un sólido de color blanquecino. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc: éter de petróleo). RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 7,61 (t, 1H), 7,55 (d, 4H), 7,46 (d, 2H), 7,42 (d, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

Preparación de ácido (4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-acético

Se hidrolizó éster metílico del ácido (4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-acético en condiciones previamente descriptas para dar ácido (4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-acético en forma de un aceite claro. RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 7,61-7,63 (m, 1H), 7,54 (d, 4H), 7,45-7,62 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 3,78 (s, 2H), EMCL Procedimiento A TR. 3,5 min

De forma análoga, utilizando el ácido borónico apropiado, se prepararon los siguientes:

Ejemplo N.º	Nombre	Procedimiento de LC	Tiempo de retención (min.)
(vi)	Acido [1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il-acético (VI)	A	3,1
(vii)	Acido (4,4”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-acético (VII)	A	3,4
(viii)	Acido (4,4”-difluor-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-acético (VIII)	A	3,1
(ix)	Acido (3,3”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-acético (IX)	A	3,5
(x)	Acido (3,3”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-acético (X)	A	3,4
(xi)	Acido (4,4”-dimetil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-acético (XI)	A	3,2
(xii)	Acido (4,4”-dimetoxi-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-acético (XII)	A	3,1

Ejemplo (xiii) Preparación de ácido 2-(4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico

Preparación de éster metílico del ácido 2-(4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico

Se añadió gota a gota una solución de LDA (0,18 ml de 1,8 M en THF, 0,31 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido (4,4”-dicloro[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-acético (100 mg, 0,26 mmol) en THF (10 ml) a -78 ºC. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a -78 ºC antes de añadiar yodopropano (0,035 ml, 0,31 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cuidadosamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se dividió el residuo entre EtOAc y agua. Se extrajeron las capas acuosas con EtOAc (x3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc: éter de petróleo), con un rendimiento de 70 mg (66%). RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 7,60 (t, 1H), 7,55 (d, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,42 (d, 4H), 3,65-3,72 (m, 4H), 2,11-2,23 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,28-1,40 (m, 4H), 0,94 (t, 3H)

Preparación de ácido 2-(4,4”-dicloro[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)pentanoico

Se hidrolizó el éster metílico del ácido 2-(4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico en condiciones previamente descritas para proporcionar el ácido 2-(4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico en forma de un aceite claro.

Ejemplo (xiv) y (xv) Preparación de ácido (R)-2-(4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico y de ácido (S)-2-(4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico

Se separaron los enantiómeros del ácido 2-(4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico en una columna de compresión axial Dymanic de 80 mm D.I. rellena con 500 gramos de Chiralpak AD de 20 micrómetros [3,5-dimetil fenil carbamato de amilosa (Daicel)] con una longitud de lecho de empaquetamiento: 21 cm con etanol y 0,1% de TFA como eluyente con un caudal de 80 ml/min a temperatura ambiente. El primer pico que salió de la columna a 18,25 min se designó como R* y el 2° pico a 24,75 m in se designó como S*.

Ejemplo (xvi) Preparación de ácido 4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-carboxílico

Preparación de 4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1’]terfenil-5’-carbonitrilo

Se preparó 4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-carbonitrilo de forma análoga al ejemplo 5 reemplazando al éster metílico del ácido 3,5-dihidroxifenil acético por 3,5-dihidroxibenzonitrilo. RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 7,91 (t, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,52-7,52 (m, 4H), 7,45-7,49 (m, 4H).

Preparación de ácido 4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-carboxílico

Se calentó una suspensión de 4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-carbonitrilo (40 mg, 0,12 mmol) en EtOH (1 ml) y

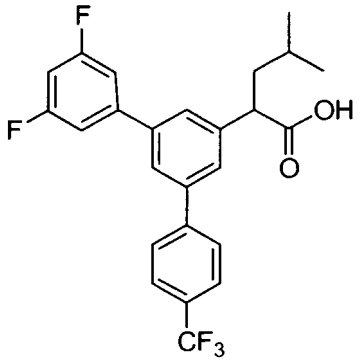
NaOH (25% ac., 0,5 ml) a reflujo durante 3 horas. Se evaporó la solución de color marrón resultante hasta sequedad, se acidificó con HCl dil. y se extrajo el precipitado resultante con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (MgSO4) y se evaporó para dar un sólido de color blanquecino. La trituración con petróleo/EtOAc proporcionó un sólido de color beige, con un rendimiento de 23 mg (55%). RMN de ^{1}H (MDOD) δ 8,24 (t, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,71-7,74 (m, 4H), 7,48-7,52 (m, 4H). EMCL Procedimiento A TR 3,6 min.

Ejemplo (xvii) Preparación de 5-(4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-1H-tetrazol

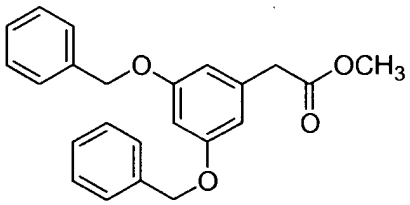
Se calentó una mezcla de 4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-carbonitrilo (50 mg, 0,15 mmol), azida de sodio (20 mg, 0,31 mmol) y cloruro de amonio (16 mg, 0,31 mmol) en DMF (1 ml) a 100 ºC durante 16 horas. Se acidificó la mezcla de reacción con una solución de HCl 1M, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se seco (Na_2SO_4) y se eliminó el disolvente al vacío para dar 5-(4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-1H-tetrazol, con un rendimiento de 36 mg (64%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN de ^{1}H (DMSO) δ 7,49 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,17 (s ancho, 1H), 6,96-6,99 (m, 4H), 6,71-6,74 (m, 4H), EMCL Procedimiento A TR 3,5.

Ejemplo 1

Ácido 2-(3,5-difluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



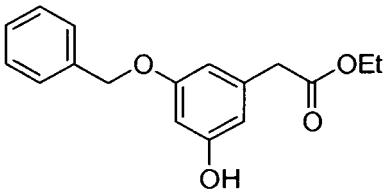
a) Éster metílico del ácido (3,5-bis-benciloxi-fenil)-acético



Una mezcla de éster metílico del 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 N_2 se agitó mecánicamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción resultante se vertió en una mezcla de 1,5 l de hielo-agua con agitación. El precipitado se obtuvo por filtración y se lavó con heptano sucesivamente para separar el bromuro de bencilo dando los dando los compuestos del epígrafe (123,7g) como un sólido marrón que se secó al aire para la siguiente reacción.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): 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.

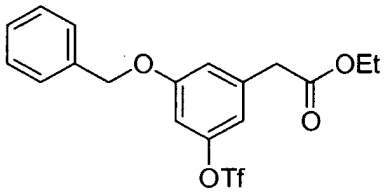
b) Éster etílico del ácido 3-benciloxi-5-hidroxi-fenil)-acético



Una solución de 50 gramos (1,38 mol) de éster metílico del ácido 3,5-bis-benciloxi-fenil)-acético y NaOH (6,6 g, 1,65 mol) en 1 l de EtOH en presencia de 10 % de Pd-C se sometió a hidrogenación en un agitador de Parr hasta que se consumió un equivalente de hidrógeno. La mezcla se acidificó con HCl concentrado y luego se eliminó el disolvente y el catalizador dando un residuo oleoso. El bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ISCO usando EtOAc-heptano como eluyentes (gradiente de 10% a 75% de EtOAc) dando 25 gramos (65% de

rendimiento) del compuesto del epígrafe. RMN de ^1H($CDCl_3$): 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), 7,20-7,35 (m, 5H); Calculado para C17H18O4 (M+H) 287,3, Encontrado 287.

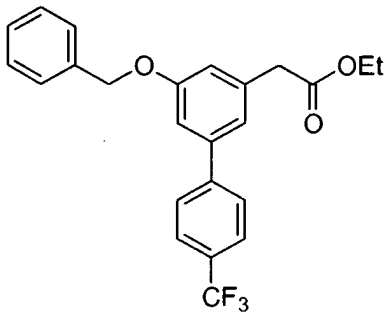
c) Éster etílico del ácido (3-benciloxi-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-acético



A una solución de éster etílico del ácido 3-(benciloxi-5-hidroxi-fenil)-acético (74,4 g, 0,26 mol) en diclorometano (700 ml) se añadió piridina (62,5 ml, 0,78 mol). La mezcla se enfrió hasta 0 ℃. A esta solución fría se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (65,6 ml, 0,39 mol), durante 1,5 h, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 ℃ y se agitó durante otras 0,5 h a 0 ℃. Esta mezcla de reacción se vertió en una mezcla de HCl 1 N (420 ml), y hielo húmedo (105 g) y se agitó durante 0,5 h. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fracciones reunidas se lavaron con agua (2 x 100 ml), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). Los orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se concentró a vacío obteniendo un líquido rojizo (108 g) que se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior.

Calculado para C18H17F3O6S (M+H) 419,07, Encontrado 419,1

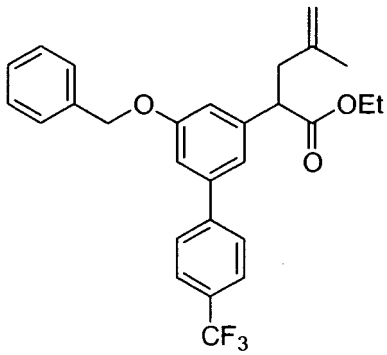
d) Éster etílico del ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético



Una mezcla de éster etílico del ácido (3-benciloxi-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-acético (108 g, 0,26 mol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (55,6 g, 0,29 mol), 1,2-dimetoxietano (1,1 l) y Na_2CO_3 acuoso (2 M, 129 ml , 0,26 mol) se agitó mecánicamente mientras se purgaba con N_2 a temperatura ambiente durante 10 min. A este sistema se añadió $Pd(Ph_3)_4$ (480 mg, 0,42 mmol) y se calentó hasta reflujo (95 ℃) durante 2,5 h. Se diluyó una mezcla rojo-pardo con EtOAc (0,5 l) y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 200 ml) y salmuera (2 x 200 ml). La fracción orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ISCO obteniendo éster etílico del ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (107 g, 100%).

RMN de ^1H ($CDCl_3$): 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.

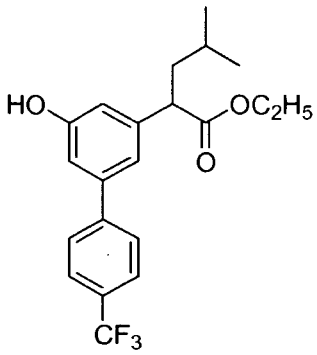
e) Éster etílico del ácido 2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoico



A una solución del compuesto **1d** (4,9 g, 11,8 mmol) en THF (50 ml) a -78 ℃ se añadió $Li[N(SiMe_3)_2]$ (1N en THF, 14,2 ml, 14,2 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 ℃ y luego se añadió gota a gota

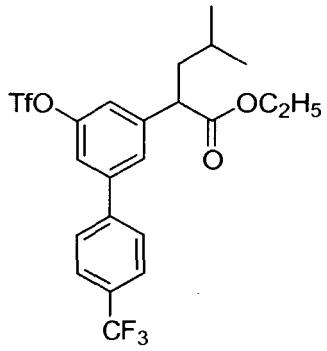
3-bromo-2-metil-propeno (1,25 ml, 12,4 mmol). La solución se calentó lentamente hasta -35 ℃ y se agitó a -35 ℃ durante 0,5 h. La reacción se inactivó con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del epígrafe (5,1 g, 92%) como un aceite transparente; RMN de ^1H (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.

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



Una mezcla del compuesto **1e** (5,1 g, 10,9 mmol), 10% Pd/C (500 mg) en EtOH (50 ml) se sometió a hidrogenación bajo H_2 (275,8 kPa) en un agitador de Parr durante 20 h. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró dando el compuesto del epígrafe (4,2 g, 100%) como un aceite transparente; RMN de ^1H (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



A una solución del compuesto **1f** (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 añadió Et_3N (2,05 ml, 14,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del epígrafe (3,7 g, 98%) como un aceite espeso incoloro; RMN de ^1H (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.

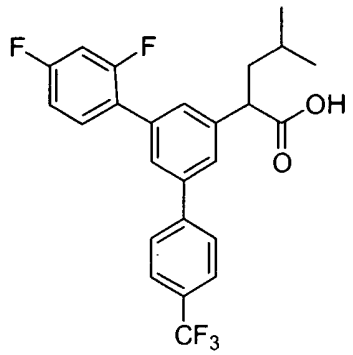
h) Ácido 2-(3,5-difluoro-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico

Una mezcla del compuesto **1g** (50 mg, 0,098 mmol), ácido 3,5-difluorobencenoborónico (23 mg, 0,146 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0,0196 mmol) y Na_2CO_3 (2N en H_2O, 0,098 ml, 0,196 mmol) en DME (1 ml) se calentó a 85 ℃ durante 3h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se repartió entre EtOAc y H_2O. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó por cromatografía en columna dando un éster etílico intermedio.

Una mezcla del intermedio anterior y NaOH (2N en H_2O, 0,147 ml, 0,294 mmol) en THF-MeOH (0,6 ml-0,6 ml) se agitó durante 18h y se concentró. Se añadieron CH_2Cl_2 y agua, y la mezcla se acidificó con HCl 1N. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna dando 30 mg (69%, 2 etapas) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco; RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,88 (dd, *J* = 6,60, 3,18 Hz, 6H), 1,43 - 1,50 (m, 1H), 1,66 (ddd, *J* = 13,82, 7,09, 6,97 Hz, 1H), 1,92 - 1,98 (m, 1H), 3,76 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 6,87 (tt, *J* = 9,08, 2,29 Hz, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 7,58 - 7,60 (m, 1H), 7,66 - 7,72 (m, 3H), 7,79 (d, *J* = 8,07 Hz, 2 H).

Ejemplo 2

Ácido 2-(2,4-difluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

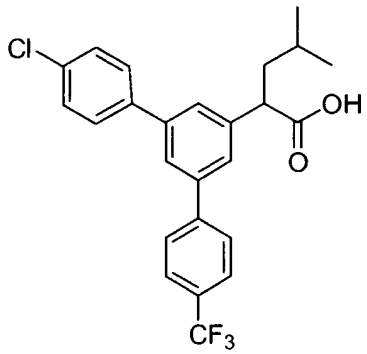


El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4’-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 2,4-difluorofenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**.

RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,87 (dd, *J* = 6,60, 2,45 Hz, 6H), 1,46 (dt, *J* = 13,39, 6,63 Hz, 1H), 1,64 (ddd, *J* = 13,82, 7,09, 6,97 Hz, 1H), 1,93 (dt, *J* = 13,63, 7,61 Hz, 1H), 3,72 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 6,96 - 7,02 (m, 2H), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 7,55 - 7,60 (m, 2H), 7,64 - 7,70 (m, 2H), 7,73 - 7,77 (m, 2H).

Ejemplo 3

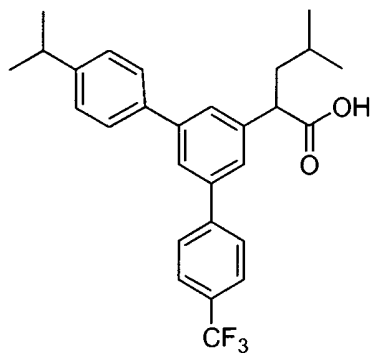
Ácido 2-(4-cloro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4’-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 4-clorofenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,87 (dd, *J* = 6,60, 3,18 Hz, 6H), 1,41 - 1,51 (m, 1H), 1,65 (ddd, *J* = 13,69, 7,21, 6,97 Hz, 1H), 1,95 (ddd, *J* = 13,5 7, 7,70, 7,58 Hz, 1H), 3,74 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,33 - 7,40 (m,2 H,) 7,50 - 7,59 (m, 4H), 7,65 (s, 1H) ,7,67 (d, *J* = 1,47 Hz, 2 H), 7,75 (d, *J* = 8,31 Hz, 2 H); Calculado para C25H22ClF3O2 (M+H) 447,13, Encontrado 447.

Ejemplo 4

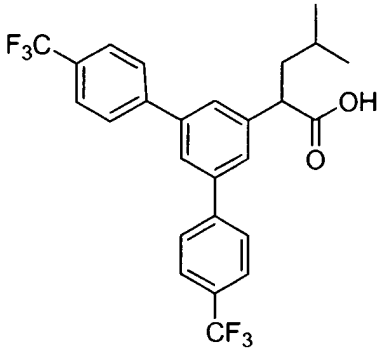
Ácido 2-(4-isopropil-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 4-isopropil-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,88 (dd, *J* = 6,60, 3,42 Hz, 6H), 1,20 (d, *J* = 6,85 Hz, 6H), 1,44 - 1,49 (m, 1H), 1,64 - 1,67 (m, 1H), 1,91 - 1,96 (m, 1H), 2,83 - 2,88 (m, 1H), 3,73 (t, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,07 Hz, 2 H), 7,51 (dd, *J* = 8,44, 1,83 Hz, 4 H), 7,67 (m, 3H), 7,77 (d, *J* = 8,07 Hz, 2 H); Calculado para C28H29ClF3O2 (M+H) 455,5, Encontrado 455.

Ejemplo 5

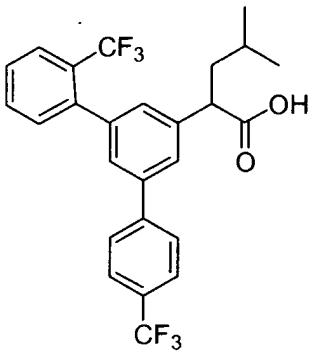
Ácido 2-(4,4"-bis-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 4-trifluorometil-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,93 - 1,02 (m,6 H), 1,59 (dt, *J* = 13,39, 6,63 Hz, 1H), 1,79 (ddd, *J* = 13,76, 7,34, 7,03 Hz, 1H), 2,08 (dt, *J* = 13,69, 7,58 Hz, 1H), 3,84 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,58 (d, *J* = 1,47 Hz, 2 H), 7,68 - 7,75 (m, 7H).

Ejemplo 6

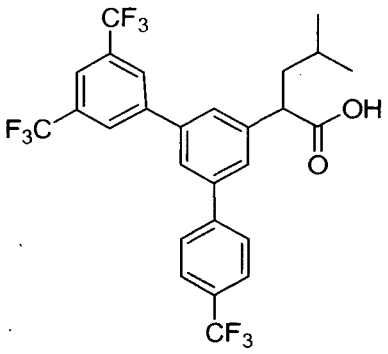
Ácido 2-(2,4"-bis-trifluorometil-[1,1';3',1"1]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 2-trifluorometil-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,86 - 0,97 (m,6 H), 1,54 (dt, *J* = 13,39, 6,63 Hz, 1H), 1,75 - 1,85 (m, 1H), 2,01 (ddd, *J* = 13,94, 7,95, 7,70 Hz, 1H), 3,78 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,34 Hz, 1H), 7,45 - 7,53 (m, 2H), 7,56 - 7,62 (m, 2H), 7,67 - 7,78 (m, 5H); Calculado para C26H22ClF6O2 (M+Na) 503,44, Encontrado 503.

Ejemplo 7

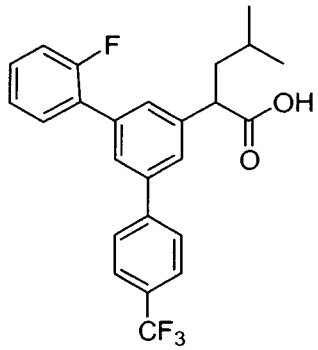
Ácido 4-metil-2-(3,5,4"-tris-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 3,5-bis-trifluorometil-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,94 - 1,01 (m,6 H), 1,54 - 1,65 (m, 1H), 1,79 (ddd, *J* = 13,82, 7,09, 6,97 Hz, 1H), 2,04 - 2,15 (m, 1H), 3,85 (t, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,67 (t, *J* = 1,59 Hz, 1H), 7,73 (s, 4H), 7,90 (s, 1H), 8,02 (s, 2H).

Ejemplo 8

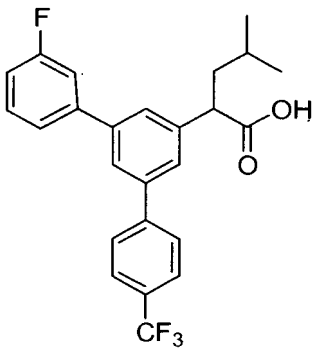
Ácido 2-(2-fluoro-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 2-fluoro-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,94 (td, *J* = 19,93, 6,60 Hz, 6H), 1,58 (dt, *J* = 113,39, 6,63 Hz, 1H), 1,78 (ddd, *J* = 13,69, 7,21, 6,97 Hz, 1H), 2,01 - 2,11 (m, 1H), 3,80 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,16 - 7,27 (m, 2H), 7,29 - 7,40 (m, 1H), 7,47 (td, *J* = 7,70, 1,71 Hz, 1H), 7,52 - 7,61 (m, 2H), 7,66 - 7,76 (m, 5H); Calculado para C25H22F4O2 (M+Na) 453,16, Encontrado 453.

Ejemplo 9

Ácido 2-(3-fluoro-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico

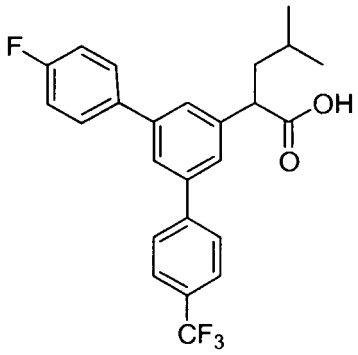


El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 3-fluoro-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,89 - 1,00 (m,6 H), 1,58 (dt, *J* = 13,39, 6,63 Hz, 1H), 1,78 (ddd, *J* = 13,76, 7,34, 7,03 Hz, 1H), 2,01 - 2,13 (m, 1H), 3,82 (t,

J = 7,83 Hz, 1H), 7,05 - 7,13 (m, 1H), 7,32 (dd, *J* = 10,03, 1,47 Hz, 1H), 7,36 - 7,47 (m, 2H), 7,52 - 7,61 (m, 2H), 7,66 - 7,76 (m, 5H); Calculado para C25H22F4O2 (M+Na) 453,16, Encontrado 453.

Ejemplo 10

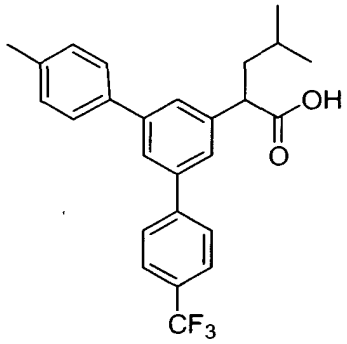
Ácido 2-(4-fluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4’-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 4-fluoro-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,88 - 0,99 (m,6 H), 1,57 (ddd, *J* = 13,33, 6,85, 6,72 Hz, 1H), 1,77 (ddd, *J* = 13,88, 7,21, 7,03 Hz, 1H), 2,02 - 2,11 (m, 1H), 3,80 (t, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 3H), 7,51 - 7,65 (m, 4H), 7,68 - 7,73 (m, 4H); Calculado para C25H22F4O2 (M+Na) 453,16, Encontrado 453.

Ejemplo 11

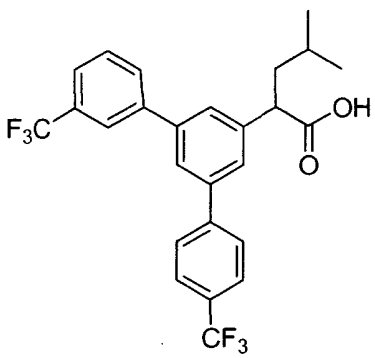
Ácido 4-metil-2-(4-metil-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4’-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 4-metil-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,94 (t, *J* = 6,60 Hz, 6H), 1,50 - 1,62 (m, 1H), 1,6 (s, 1H), 2,03 - 2,13 (m, 4H), 3,81 (t, *J* = 7,80 Hz, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 3H) 7,49 - 7,60 (m, 4H), 7,67 - 7,77 (m, 4H); Calculado para C26H25F3O2 (M+H) 427,18, Encontrado 427.

Ejemplo 12

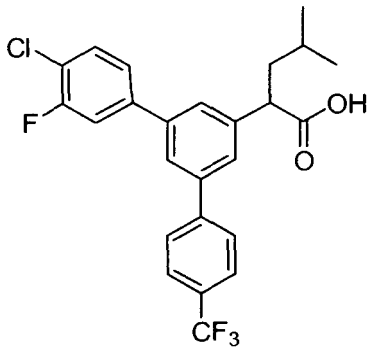
Ácido 2-(3,4”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 3-trifluorometil-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,88 - 0,99 (m,6 H), 1,53 - 1,63 (m, 1H), 1,78 (ddd, *J* = 13,82, 7,09, 6,97 Hz, 1H), 2,0-2,15 (m, 1H), 3,83 (t, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 3H) 7,63 - 7,74 (m,6 H) 7,74 - 7,86 (m, 2H); Calculado para C26H22F6O2 (M+H) 481,44, Encontrado 481.

Ejemplo 13

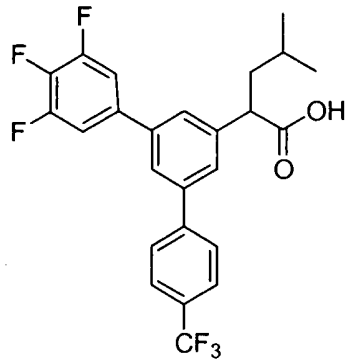
Ácido 2-(4-cloro-3-fluoro-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 4-cloro-3-fluoro-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,88 - 0,99 (m,6 H), 1,58 (dt, *J* = 13,21, 6,60 Hz, 1H), 1,77 (ddd, *J* = 13,69, 7,21, 6,97 Hz, 1H), 2,07 (ddd, *J* = 13,57, 7,83, 7,70 Hz, 1H), 3,82 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 7,52 - 7,58 (m, 2H), 7,61 - 7,69 (m, 1H), 7,71 (s, 4H); Calculado para C25H21ClF4O2 (M+H) 465,88, Encontrado 465.

Ejemplo 14

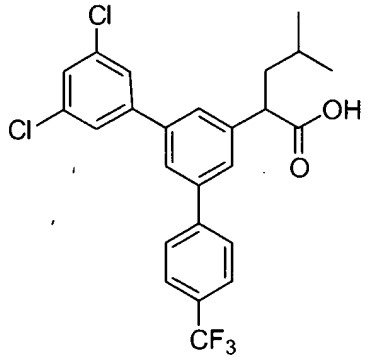
Ácido 4-metil-2-(3,4,5-trifluoro-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 3,4,5-trifluoro-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,92 (d, *J* = 6,60 Hz, 6H), 1,50 - 1,58 (m, 1H), 1,70 - 1,78 (m, 1H), 2,01 - 2,15 (m, 1H), 3,75 - 3,81 (m, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,52 - 7,58 (m, 2H), 7,63 - 7,73 (m, 4H); Calculado para C25H20F6O2 (M+Na) 489,42, Encontrado 488,4.

Ejemplo 15

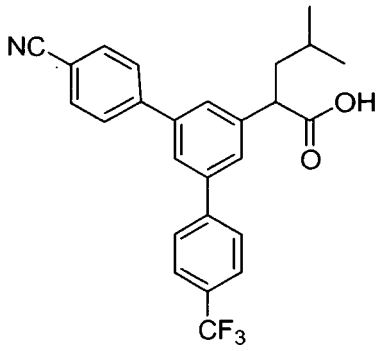
Ácido 2-(3,5-dicloro-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 3,5-dicloro-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,96 (d, *J* = 6,60 Hz, 6H), 1,58 (dt, *J* = 13,45, 6,72 Hz, 1H), 1,77 (ddd, *J* = 13,76, 7,34, 7,03 Hz, 1H), 2,09 (ddd, *J* = 13,45, 7,83, 7,58 Hz, 1H), 3,83 (t, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 1,83 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,71 Hz, 2 H), 7,52 (s, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 7,71 - 7,77 (m, 4H); Calculado para C25H21Cl2F3O2 (M+H) 482,33, Encontrado 482.

Ejemplo 16

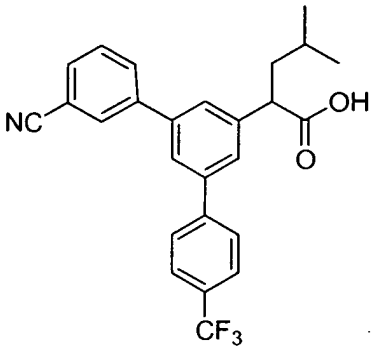
Ácido 2-(4-ciano-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 4-ciano-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,88 (dd, *J* = 6,60, 3,18 Hz, 6 H) 1,47 (dt, *J* = 13,45, 6,72 Hz, 1H) 1,66 (ddd, *J* = 13,63, 7,09, 6,91 Hz, 1 H) 1,91 - 2,00 (m, 1H) 3,77 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J* = 4,16, 1,71 Hz, 2 H) 7,68 (d, *J* = 8,31 Hz, 2 H) 7,73 - 7,81 (m, 7H).

Ejemplo 17

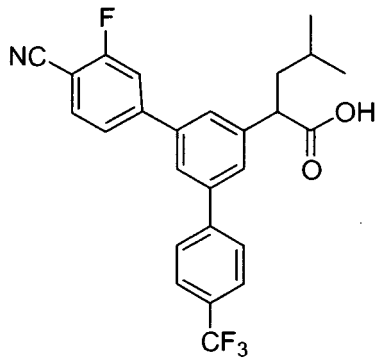
Ácido 2-(3-ciano-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 3-ciano-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,88 (dd, *J* = 6,60, 3,18 Hz, 6H), 1,47 (dt, *J* = 13,45, 6,72 Hz, 1H), 1,66 (ddd, *J* = 13,63, 7,09, 6,91 Hz, 1H), 1,91 - 2,00 (m, 1H), 3,77 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 4,16, 1,71 Hz, 2 H), 7,68 (d, *J* = 8,31 Hz, 2 H), 7,73 - 7,81 (m, 7H).

Ejemplo 18

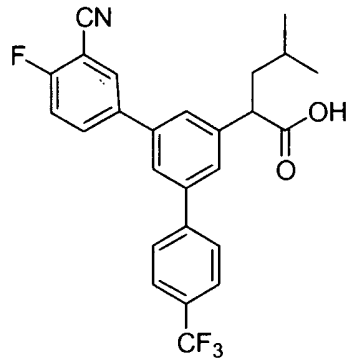
Ácido 2-(4-ciano-3-fluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4’-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 4-ciano-3-fluoro-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,88 (dd, *J* = 6,60, 2,93 Hz, 6H), 1,46 (dt, *J* = 13,45, 6,72 Hz, 1H), 1,66 (ddd, *J* = 13,69, 7,21, 6,97 Hz, 1H), 1,96 (ddd, *J* = 13,27, 7,95, 7,64 Hz, 1H), 3,78 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,59 - 7,70 (m,6 H) 7,72 - 7,82 (m, 4H); Calculado para C26H21F4NO2 (M+H) 456,44, Encontrado 456.

Ejemplo 19

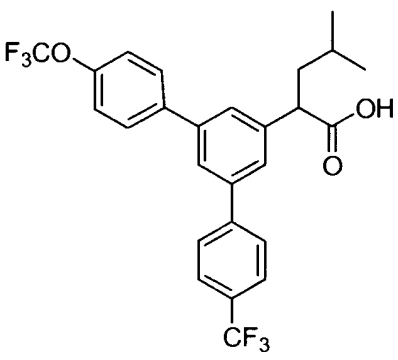
Ácido 2-(3-ciano-4-fluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4’-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 3-ciano-4-fluoro-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,87 (dd, *J* = 6,48, 2,81 Hz, 6H), 1,47 (dt, *J* = 13,39, 6,63 Hz, 1H), 1,65 (ddd, *J* = 13,63, 7,09, 6,91 Hz, 1H), 1,92 - 2,00 (m, 1H), 3,71 - 3,77 (m, 1H), 7,54 (td, *J* = 7,70, 1,47 Hz, 1H), 7,59 - 7,61 (m, 1H), 7,65 - 7,72 (m, 3H), 7,77 - 7,81 (m, 2H), 7,86 - 7,89 (m, 1H), 7,96 (ddd, *J* = 8,80, 5,14, 2,45 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 5,99, 2,32 Hz, 1 H); Calculado para C26H21F4NO2 (M+H) 456,44, Encontrado 456.

Ejemplo 20

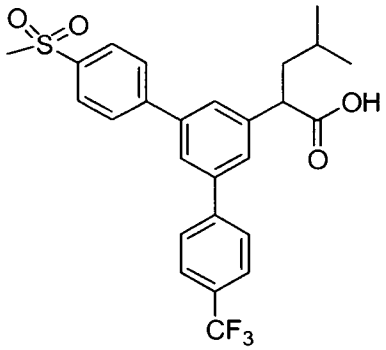
Ácido 4-metil-2-(4-trifluorometoxi-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 4-trifluorometoxi-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,87 - 0,98 (m,6 H), 1,56 (dt, *J* = 13,39, 6,63 Hz, 1H), 1,75 (dt, *J* = 13,76, 6,94 Hz, 1H), 1,98 - 2,08 (m, 1H), 3,84 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,56 Hz, 2 H), 7,64 (d, *J* = 5,62 Hz, 2 H), 7,70 - 7,80 (m, 5H), 7,84 - 7,89 (m, 2H).

Ejemplo 21

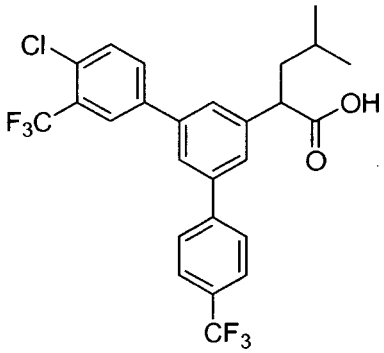
Ácido 2-(4-metanosulfonil-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 4-metilsulfonil-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,98 (dd, *J* = 6,60, 3,18 Hz, 6H), 1,57 (dt, *J* = 13,45, 6,72 Hz, 1H), 1,77 (ddd, *J* = 13,69, 7,21, 6,97 Hz, 1H), 2,06 (ddd, *J* = 13,57, 7,70, 7,58 Hz, 1H), 3,17 (s,3 H), 3,87 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,71 Hz, 2 H), 7,78 (d, *J* = 8,56 Hz, 2 H), 7,87 - 7,91 (m, 3H), 7,95 - 7,98 (m, 2H), 8,05 - 8,08 (m, 2H).

Ejemplo 22

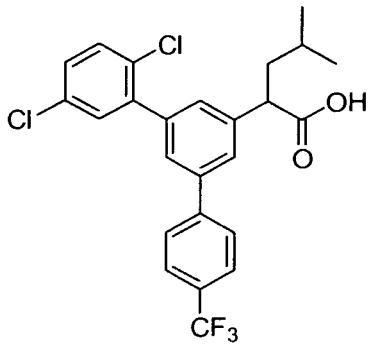
Ácido 2-(4-cloro-3,4"-bis-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 4-cloro-3-trifluorometil-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,85 - 0,96 (m,6 H), 1,42 - 1,54 (m, 1H), 1,65 (ddd, *J* = 13,82, 7,09, 6,97 Hz, 1H), 1,96 (dd, *J* = 1 3,57, 7,2 Hz, 1H), 3,76 (t, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,56 - 7,92 (m,10 H); Calculado para C26H21ClF6O2 (M+Na) 537,11, Encontrado 537.

Ejemplo 23

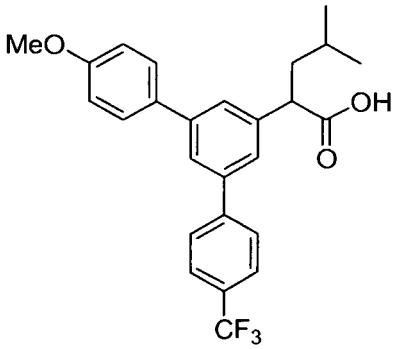
Ácido 2-(2,5-dicloro-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 2,5-dicloro-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,97 - 1,08 (m,6 H), 1,59 (dd, *J* = 13,33, 6,72 Hz, 1H), 1,78 (dt, *J* = 13,76, 6,94 Hz, 1H), 2,04 (dd, *J* = 13,45, 7,34 Hz, 1H), 3,85 (t, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,39 - 7,87 (m,10 H); Calculado para C25H21Cl2F3O2 (M+Na) 503,09, Encontrado 503.

Ejemplo 24

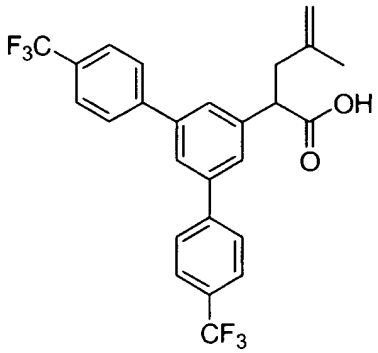
Ácido 2-(4-metoxi-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico



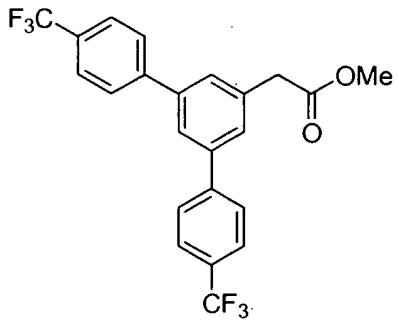
El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 4-metoxi-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,79 - 0,90 (m,6 H), 1,46 (ddd, *J* = 13,33, 6,85, 6,72 Hz, 1H), 1,64 (ddd, *J* = 13,63, 7,09, 6,91 Hz, 1H), 1,87 - 1,98 (m, 1H), 3,67 - 3,77 (m, 4H), 6,87 - 6,95 (m, 2H), 7,43 - 7,54 (m, 4H), 7,59 - 7,69 (m, 3H), 7,73 (d, *J* = 8,07 Hz, 2 H); Calculado para C26H25F3O3 (M+Na) 465,18, Encontrado 465.

Ejemplo 25

Ácido 2-(4,4"-bis-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pent-4-enoico



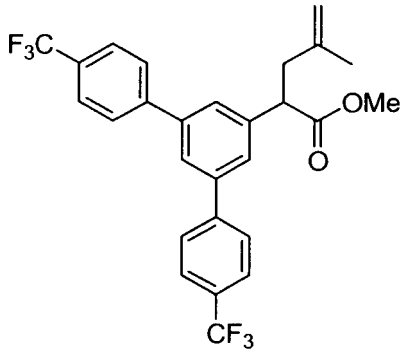
a) Éster metílico del ácido (4,4"-bis-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-acético



A una mezcla de éster metílico del ácido (3,5-dihidroxi-fenil)-acético (2 g, 11 mmol), N-fenil-bis-(trifluorometanosulfonimida) (8,6 g, 24,2 mmol) en THF (100 ml) bajo N_2 se añadió Et_3N (6,1 ml, 44 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 ℃ durante 48h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna dando bis-triflato intermedio.

El bis-triflato intermedio se sometió a procedimiento se sometió al mismo procedimiento de acoplamiento de Suzuki que en la preparación del **Ejemplo 1h** dando el compuesto del epígrafe **25a**; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,74 (s,3 H), 3,79 (s, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,69 - 7,78 (m,9 H); Calculado para C23H 16F6O2 (M+H) 439,11, Encontrado 439.

b) Éster metílico del ácido 2-(4,4”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pent-4-enoico



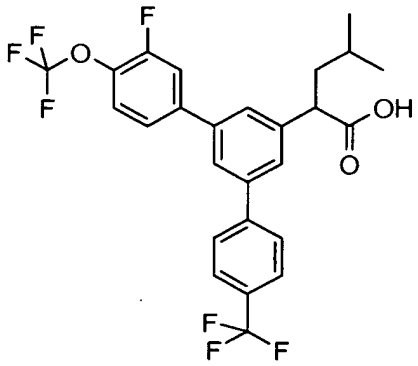
El intermedio anterior **25a** se sometió al mismo procedimiento de alquilación que se describe en la preparación del **Ejemplo 1e** dando el compuesto del epígrafe **25b**; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,68 (s,3 H), 2,46 (dd, *J* = 14,67, 6,36 Hz, 1H), 2,86 (dd, *J* = 14,55, 9,17 Hz, 1H), 3,60 (s,3 H), 3,90 (dd, *J* = 9,17, 6,48 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 16,38 Hz, 2 H), 7,51 (d, *J* = 1,47 Hz, 2 H), 7,58 - 7,68 (m,9 H); Calculado para C27H22F6O2 (M+H) 493,15, Encontrado 493.

c) Ácido 2-(4,4”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pent-4-enoico

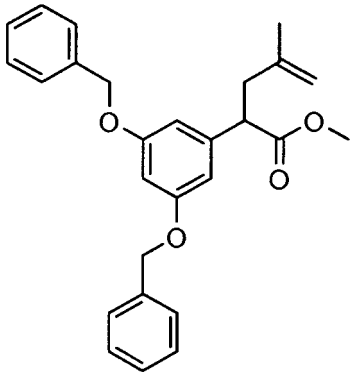
Una mezcla del intermedio **25b** (40 mg, 0,081 mmol) y NaOH (2N en H_2O, 0,121 ml, 0,243 mmol) en THF-MeOH (0,6 ml-0,6 ml) se agitó durante 18h y se concentró. Se añadieron CH_2Cl_2 y agua, y la mezcla se acidificó con HCl 1N. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna dando 33 mg (85%) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco; RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,77 (s,3 H), 2,59 (dd, *J* = 14,43, 7,09 Hz, 1H), 2,91 (dd, *J* = 14,55, 8,44 Hz, 1H), 4,01 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 7,70 (d, *J* = 1,47 Hz, 2 H), 7,77 (d, *J* = 8,31 Hz, 4 H), 7,82 - 7,90 (m, 5H); Calculado para C26H20F6O2 (M+H) 479,14, Encontrado 479.

Ejemplo 26

Ácido 2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

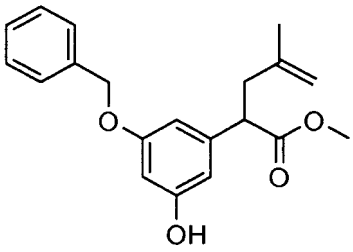


a) Éster metílico del ácido 2-(3,5-*bis*-benciloxi-fenil)-4-metil-pent-4-enoico



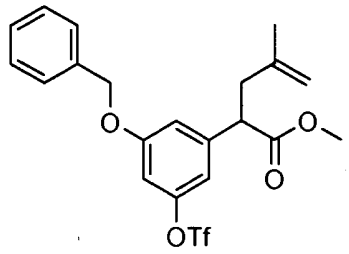
Se añadió gota a gota una solución 2M de LDA en THF-heptano-etilbenceno (21,5 ml, 43,0 mmol) durante 12 min a una solución agitada de éster metílico del ácido (3,5-*bis*-benciloxifenil)acético (preparado en el **Ejemplo 1**, etapa (a)) (13,0 g, 35,9 mmol) en THF (80 ml) a -78 ℃ bajo un a atmósfera de nitrógeno. La temperatura se mantuvo por debajo de -70 ℃ durante otros 50 min más, luego se añadió 3-bromo-2-metilpropeno (4,0 ml, 39,7 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó hasta 0 ℃. Después de 2 h la mezcla se concentró a vacío, se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$), se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc al 0-10% en éter de petróleo) proporcionando el producto del epígrafe como un aceite amarillo (14,1 g, 94 %). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,42-7,25 (m, 10H), 6,58 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,02 (s, 4H), 4,74 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,74 (t, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,79 (dd, 1H), 2,38 (dd, 1H), 1,70 (s,3H).

b) Éster metílico del ácido 2-(3-benciloxi-5-hidroxi-fenil)-4-metil-pent-4-enoico



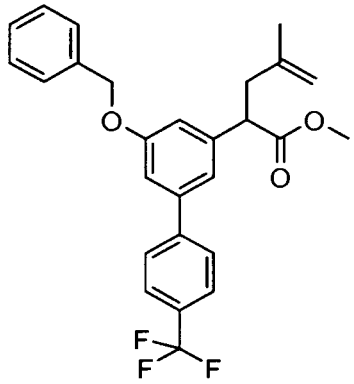
Se añadió Pd al 10%/C (Aldrich nº cat 205699, 0,55 g) a una solución agitada de éster metílico del ácido 2-(3,5-*bis*-benciloxifenil)-4-metil-pent-4-enoico (14,1 g, 33,8 mmol) y NaOH (1,50 g, 37,5 mmol) en MeOH (180 ml) a temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 1 h bajo H_2 (101,33 kPa) luego se filtró la mezcla a través de Celite, se concentró a vacío, se suspendió en agua (100 ml) y se ajustó hasta pH 2 con HCl 1M. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 180 ml); la fase orgánica reunida se lavó con salmuera (50 ml), se secó ($MgSO_4$), se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc al 0-30% en éter de petróleo) dando el producto del epígrafe como un aceite amarillo (7,40 g, 67 %) RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,41-7,25 (m, 5H), 6,54 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,01 (s, 3H), 4,74 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,70 (t, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,78 (dd, 1H), 2,38 (dd, 1H), 1,71 (s, 3H); Espectro de masas (IEP, m/z) 325 (M-1)

c) Éster metílico del ácido 2-(3-benciloxi-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-4-metil-pent-4-enoico



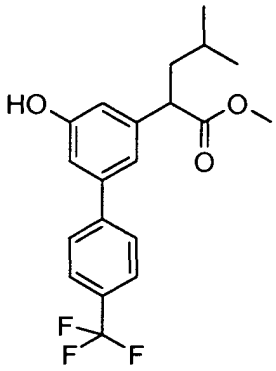
Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (3,3 ml, 10,1 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 2-(3-benciloxi-5-hidroxifenil)-4-metil-pent-4-enoico (4,5 g, 13,8 mmol) y piridina (3,0 ml, 38,7 mmol) en DCM (80 ml) a 0 ℃ y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se lavó con HCl 1 M (50 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío proporcionando el producto del epígrafe como un aceite naranja (6,10 g, 96 %). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,42-7,30 (m, 5H), 6,97 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,05 (s, 3H), 4,75 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,77 (t, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,77 (dd, 1H), 2,40 (dd, 1H), 1,69 (s,3 H).

d) Éster metílico del ácido 2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoico



Una mezcla de éster metílico del ácido 2-(3-benciloxi-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-4-metil-pent-4-enoico (4,3 g, 9,4 mmol), ácido 4-trifluorometilfenilborónico (2,6 g, 13,7 mmol), solución de K_2CO_3 (2M, 9,4 ml) y DME (50 ml) se purgó con N_2 tres veces antes de añadir $Pd(PPh_3)_4$ (400 mg, 0,3 mmol). La mezcla se calentó hasta 95 ℃ durante 5 h (seguido por HPLC). La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y luego se lavó sucesivamente con solución de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe como un aceite. El residuo se usó bruto en la etapa siguiente.

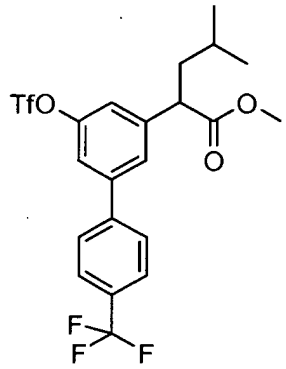
e) Éster metílico del ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico



Se añadió Pd al 10%/C (Aldrich nº cat 205699, 0,30 g) a una solución agitada de éster metílico del ácido 2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoico (2,71 g, 5,96 mmol) en MeOH (75 ml) a temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 2 días bajo H_2 (101,33 kPa). Seguidamente se filtró la mezcla a través de Celite, se concentró a vacío dando el compuesto (1,83 g, 84%) como un aceite amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3Cl): δ 7,70-7,60 (m, 4H), 7,08 (t, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 5,56 (s ancho, 1H), 3,73-3,65 min (m, 4H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,56-1,42 (m, 1H), 0,92 (d, 6H).

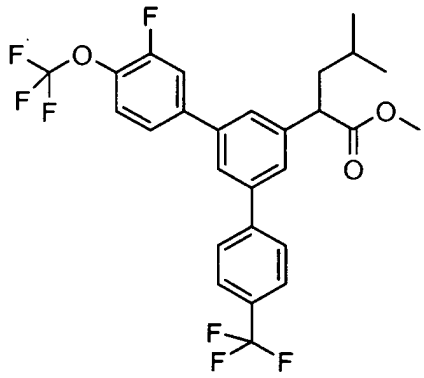
f) Éster metílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó con un 95 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en la etapa (c).

RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3Cl): δ 7,77-7,64 (m, 4H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 3,77 (t, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,07-1,95 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,54-1,40 (m, 1H), 0,93 (dd, 6H). Espectro de masas (IEP, m/z): 365 (M-H)

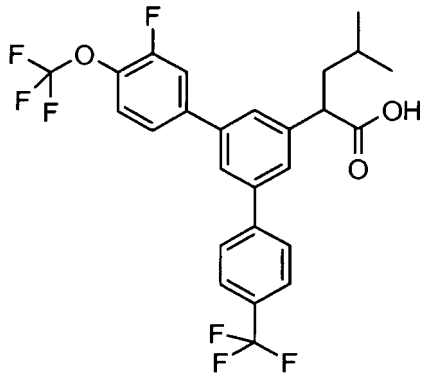
g) Éster metílico del ácido 2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-etil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó con un 53 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico y ácido 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilborónico en las condiciones descritas en la etapa (d).

RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3Cl): δ RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,73 (s ancho, 4H), 7,63 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 0,95 (d, 6H).

h) Ácido 2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-etil-pentanoico



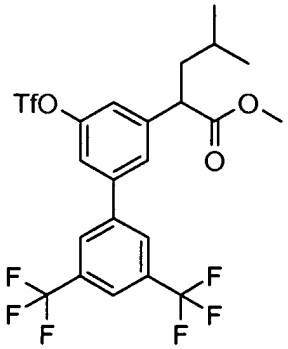
Una mezcla de éster metílico del ácido 2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-etil-pentanoico (2 mg) THF (1 ml), 10% LiOH en MeOH (0,3 ml) y H_2O (0,3 ml) se agitó a 30 ℃ durante 3 h. La solución se concentró a vacío y el residuo se diluyó con H_2O y luego se acidificó con HCl concentrado. La solución acuosa se extrajo con DCM y se filtró a través de un filtro de politetrafluoroetileno. La solución se concentró a vacío dando un

residuo sólido. El sólido se purificó usando HPLC preparativa de fase inversa (MeCN, H_2O dando el producto del epígrafe (11 mg, 44 %).

RMN de ^1H (CD_3Cl; 400 MHz): δ 7,70 (s ancho, 4H), 7,61 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 0,93 (d, 6H).

Intermedio A

Éster metílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico

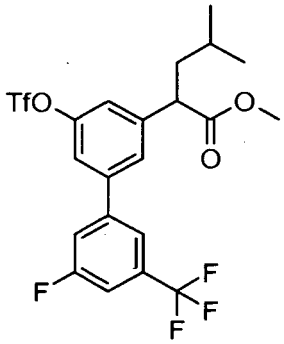


El compuesto del epígrafe se preparó con un 71 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 2-(3-benciloxi-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-4-metil-pent-4-enoico (preparado en el **Ejemplo 26**, etapa (c)) en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (d-f)) usando ácido 3,5-*bis*-trifluorometilfenilborónico en la etapa (d).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3Cl): δ 7,96 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 3,80 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 0,94 (d, 6H).

Intermedio B

Éster metílico del ácido 2-(3'-rluoro-5-trifluorometanosulfoniloxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico

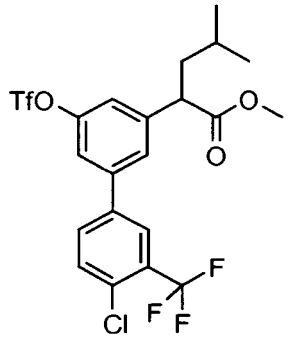


El compuesto del epígrafe se preparó con un 66% de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 2-(3-benciloxi-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-4-metil-pent-4-enoico (preparado en el **Ejemplo 26**, etapa (c)) en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (d-f)) usando ácido 3-fluoro-5-trifluorometilfenilborónico en la etapa (d).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3Cl): δ RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,58 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,44 (dm, 1H, J = 9,1Hz) 7,39 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 0,94 (d, 6H, J = 6,8Hz).

Intermedio C

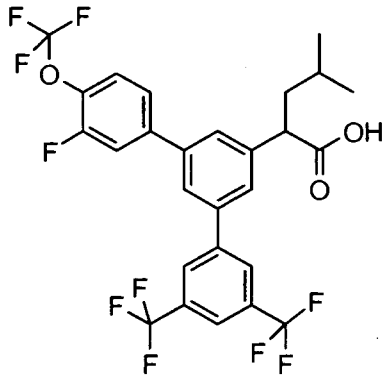
Éster metílico del ácido 2-(4'-cloro-5-trifluorometanosulfoniloxi-3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico



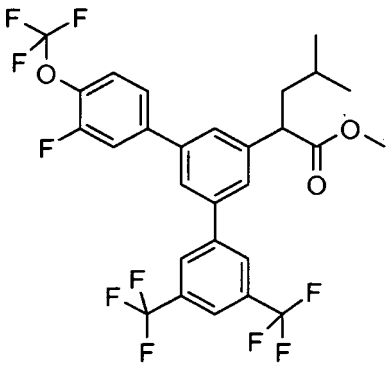
El compuesto del epígrafe se preparó con un 70 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 2-(3-benciloxi-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-4-metil-pent-4-enoico (preparado en el **Ejemplo 26**, etapa (c)) en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (d-f)) usando ácido 4-cloro-5-trifluorometilfenilborónico en la etapa (d).

Ejemplo 27

Ácido 2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-3”,5”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



a) Éster metílico del ácido 2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-3”,5”-bis-trifluorometil[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó con un 73 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-3’,5’-*bis*-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (preparado en el **Intermedio A**) y ácido 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (d).

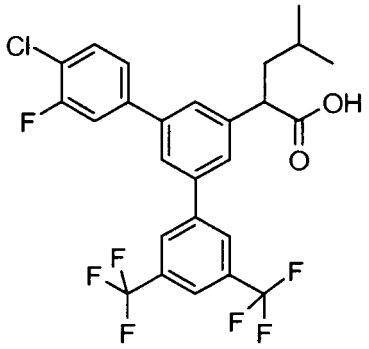
b) Ácido 2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-3”,5”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

El compuesto del epígrafe se preparó con un 45 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-3”,5”-bis-trifluorometil[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (h).

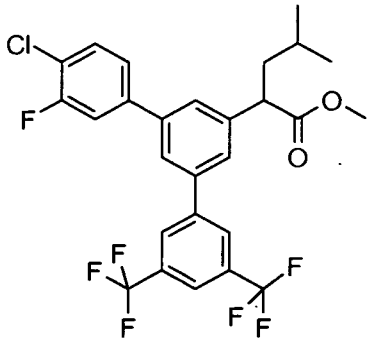
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,99 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,39(m, 2H), 3,81 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 0,96 (d, 6H).

Ejemplo 28

Ácido 2-(3-fluoro-4-cloro-3”,5”-bis-trifluorometil-[1,1 ‘;3’,1 “]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



a) Éster metílico del ácido 2-(3-fluoro-4-cloro-3”,5”-*bis*-trifluorometil[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó con un 65 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-3’,5’-*bis*-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (preparado en el **Intermedio A**) y ácido 3-fluoro-4-clorofenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (d).

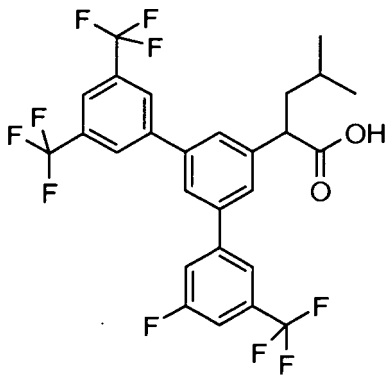
b) Ácido 2-(3-fluoro-4-cloro-3”,5”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

El compuesto del epígrafe se preparó con un 37 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 2-(3-fluoro-4-cloro-3”,5”-*bis*-trifluorometil[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (h).

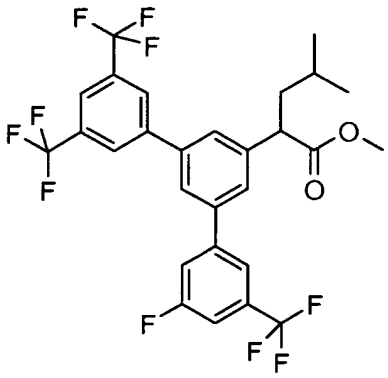
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 0,97 (d, 6H).

Ejemplo 29

Ácido 2-(3”-fluoro-3,5,5”-tris-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



a) Éster metílico del ácido 2-(3”-fluoro-3,5,5”-tris-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó con un 91 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 2-(3'-fluoro-5-trifluorometanosulfoniloxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **Intermedio B**) y ácido 3,5-*bis*-trifluorometilfenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (d).

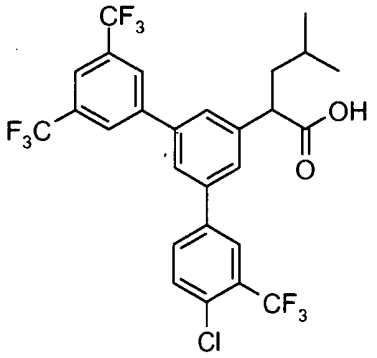
b) Ácido 2-(3"-fluoro-3,5,5"-tris-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico

El compuesto del epígrafe se preparó con un 33 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 2-(3"-Fluoro-3,5,5"-tris-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (h).

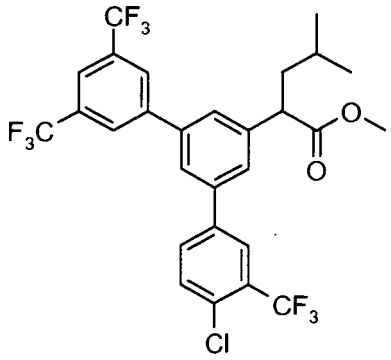
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01 (s ancho, 1H), 7,91 (s ancho, 1H), 7,63 (d ancho, 2H, J = 6,1Hz), 7,59 (s ancho, 2H), 7,50 (d ancho, 1H, J = 8,3Hz), 7,37 (d ancho, 1H, J = 8,1Hz)), 3,90 (s ancho, 1H), 2,14 (s ancho, 1H), 1,80 (s ancho, 1H), 1,60 (s ancho, 1H), 0,97 (s ancho, 6H).

Ejemplo 30

Ácido 2-(3,5-bis-trifluorometil-4"-cloro-3"-trifluorometil-[1,1';3',1"] terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico



a) Éster metílico del ácido 2-(3,5-bis-trifluorometil-4"-cloro-3"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó con un 50 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 2-(4'-cloro-5-trifluorometanosulfoniloxi-3'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **Intermedio C**) y ácido 3,5-*bis*-trifluorometilfenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (d).

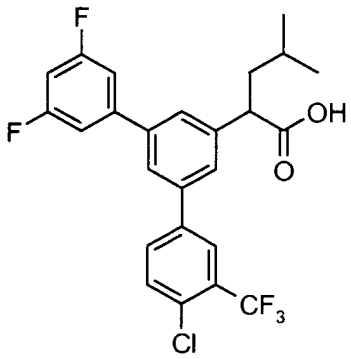
b) Ácido 2-(3,5-bis-trifluorometil-4"-cloro-3"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico

El compuesto del epígrafe se preparó con un 61 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 2-(3,5-*bis*-trifluorometil-4”-cloro-3”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (h).

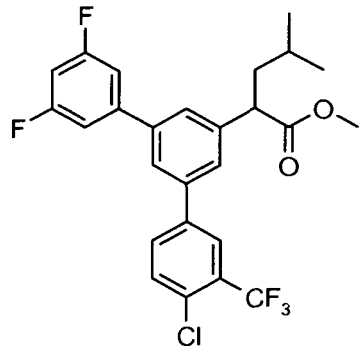
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,98 (s, 2H), 7,88 (1H), 7,85 (1H), 6,65 (d, 1H), 7,56-7,50 (m, 3H), 7,25 (1H), 3,73 (t, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 0,86 (m, 6H).

Ejemplo 31

Ácido 2-(3,5-difluoro-4”-cloro-3”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



a) Éster metílico del ácido 2-(3,5-difluoro-4”-cloro-3”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



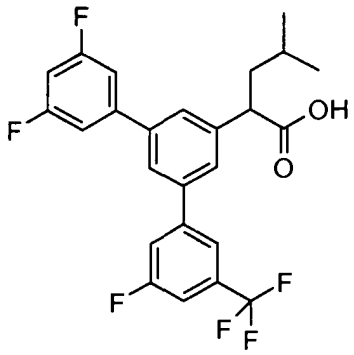
El compuesto del epígrafe se preparó con un 40 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 2-(4’-cloro-5-trifluorometanosulfoniloxi-3’-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **Intermedio C**) y ácido 3,5-difluorofenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (d). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,90 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,83 (t, 1H), 3,80 (t, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 0,95 (d, 6H).

b) Ácido 2-(3,5-difluoro-4”-cloro-3”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

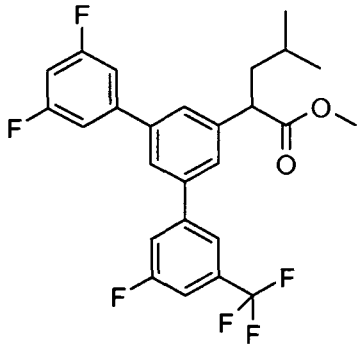
El compuesto del epígrafe se preparó con un 99 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 2-(3,5-difluoro-4”-cloro-3”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (h). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,89 (d, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,84 (tt, 1H), 3,84 (t, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,97 (d, 6H).

Ejemplo 32

Ácido 4-metil-2-(3,5,3”-trifluoro-5”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico



a) Éster metílico del ácido 4-metil-2-(3,5,3”-trifluoro-5”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó con un 95 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 2-(3’-fluoro-5-trifluorometanosulfoniloxi-5’-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoico (preparado en el **Intermedio B**) y ácido 3,5-difluorofenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (d).

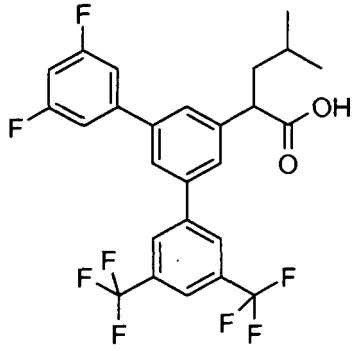
b) Ácido 4-metil-2-(3,5,3”-trifluoro-5”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico

El compuesto del epígrafe se preparó con un 36 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 4-metil-2-(3,5,3”-trifluoro-5”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (h).

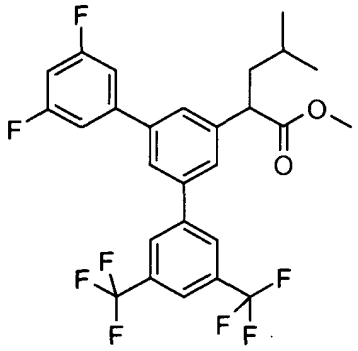
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,63 (s ancho, 1H), 7,60 (s ancho, 1H), 7,55 (s ancho, 1H), 7,49 (d ancho, 1H, J = 9,1Hz), 7,13 (dm, 2H, J = 6,3Hz), 6,84 (tm, 1H, J = 8,8Hz), 3,87 (s ancho, 1H,), 2,10 (s ancho, 1H), 1,80 (s ancho, 1H), 1,58 (s ancho, 1H), 0,96 (d, 6H, J = 6,1 Hz).

Ejemplo 33

Ácido 2-(3,5-difluoro-3”,5”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



a) Éster metílico del ácido 2-(3,5-difluoro-3”,5”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó con un 72 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-3',5'-*bis*-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (preparado en el **Intermedio A**) en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (d).

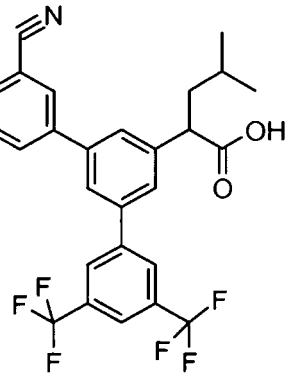
b) Ácido 2-(3,5-difluoro-3",5"-*bis*-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico

El compuesto del epígrafe se preparó con un 61 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 2-(3,5-difluoro-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (h).

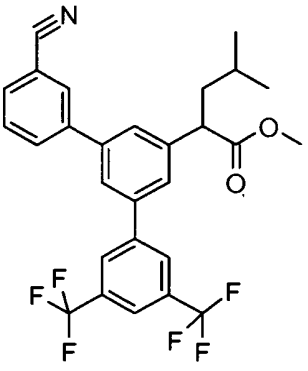
RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3Cl): δ 8,00 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,55 (m 1H), 7,14 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 0,97 (d, 6H).

Ejemplo 34

Ácido 2-(3-ciano-3",5"-bis-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico



a) Éster metílico del ácido 2-(3-ciano-3",5"-bis-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó con un 48 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-3',5'-*bis*-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (preparado en el **Intermedio A**) y ácido 3-cianofenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (d).

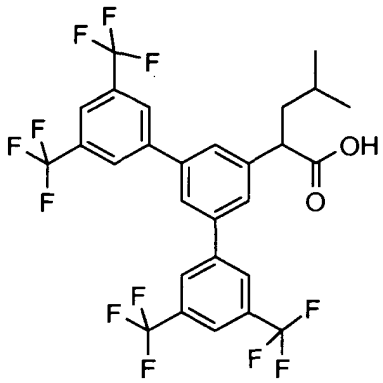
b) Ácido 2-(3-ciano-3",5"-*bis*-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico

El compuesto del epígrafe se preparó con un 68 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 2-(3-ciano-3”,5”-*bis*-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (h).

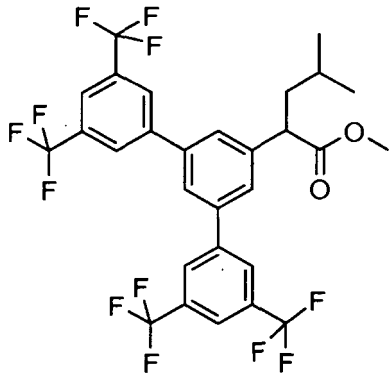
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,5-7,7 (m, 4H), 3,86 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 0,97 (d, 6H).

Ejemplo 35

Ácido 4-metil-2-(3,5,4”-tris-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico



a) Éster metílico del ácido 4-metil-2-(3,5,4”-tris-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó con un 68 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-3’,5’-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (preparado en el **Intermedio A**) y ácido 3,5-*bis*-trifluorometilfenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (d).

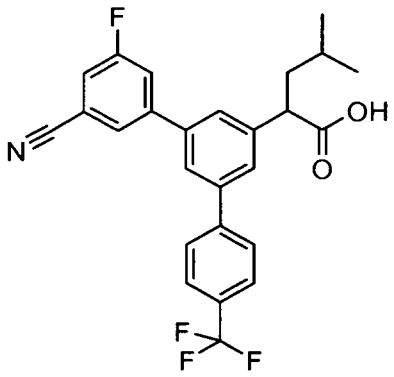
b) Ácido 2-(3,5-difluoro-3”,5”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico.

El compuesto del epígrafe se preparó con un 65 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 4-metil-2-(3,5,4”-tris-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (h).

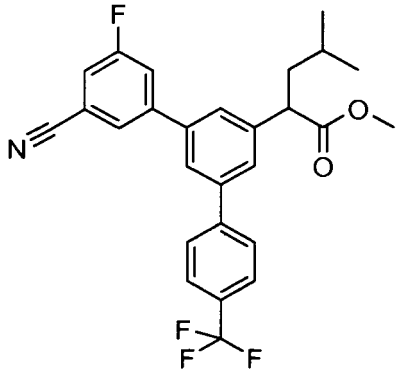
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (m, 4H), 7,92 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 3,88 (t, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,97 (d, 6H).

Ejemplo 36

Ácido 2-(5-ciano-3-fluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”] terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



a) Éster metílico del ácido 2-(5-ciano-3-fluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó con un 21 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4’-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (preparado en el **Ejemplo 26**, etapa (f)) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (d).

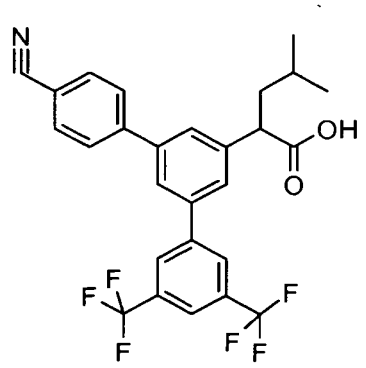
b) Ácido 2-(5-ciano-3-fluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

El compuesto del epígrafe se preparó con un 71 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 2-(5-ciano-3-fluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (h).

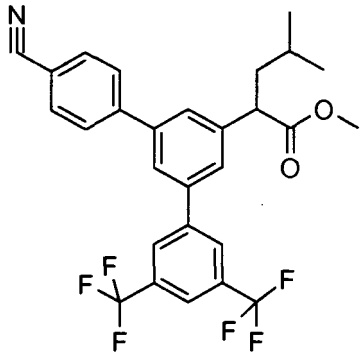
RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3Cl): δ 7,64 (q, 4H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,94-6,92 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 3,70 (t, 1H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,56-1,51 (m, 1H), 0,92 (d, 6H).

Ejemplo 37

Ácido 2-(4-ciano-3”,5”-*bis*-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico.



a) Éster metílico del ácido 2-(4-ciano-3”,5”-*bis*-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó con un 57 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-3',5'-*bis*-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (preparado en el **Intermedio A**) y ácido 4-cianofenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (d).

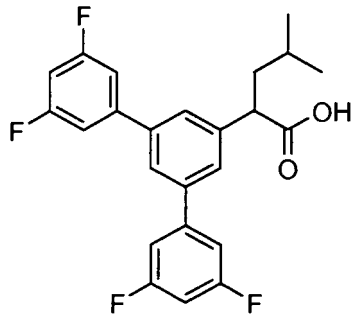
b) Ácido 2-(3-ciano-3",5"-*bis*-trifluorometil-[1,1 ';3',1 "]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico

El compuesto del epígrafe se preparó con un 37 % de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 2-(4-ciano-3",5"-*bis*-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26**, etapa (h).

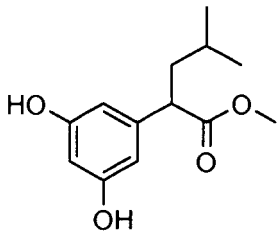
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,63(t, 1H), 7,58 (t, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,96 (d, 6H).

Ejemplo 38

Ácido 4-metil-2-(3,5,3",5"-tetrafluoro-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-pentanoico

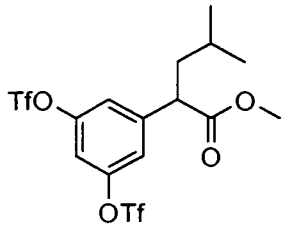


a) Éster metílico del ácido 2-(3,5-dihidroxi-fenil)-4-metil-pentanoico



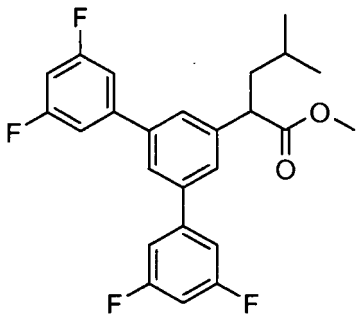
Se añadió Pd al 10%/C (Aldrich nº cat 205699, 214 mg) a una solución agitada de éster metílico del ácido 2-(3,5-*bis*-benciloxifenil)-4-metil-pent-4-enoico (2,14 g, 5,1 mmol) y NaOH (225 mg, 5,6 mmol) en MeOH (30 ml) a temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 2 h bajo H_2 (101,33 kPa), luego se filtró la mezcla a través de Celite, se concentró a vacío, se suspendió en agua (15 ml) y se ajustó hasta pH 2 con HCl 1M. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 60 ml); la fase orgánica reunida se lavó con salmuera (20 ml), se secó ($MgSO_4$), se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc al 0-20% en éter de petróleo) dando el producto del epígrafe como un jarabe blanco (1,1 g, 90 %).

b) Éster metílico del ácido 2-(3,5-*Bis*-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-4-metil-pentanoico



Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (208 µl, 1,26 mmol) se añadió a una solución agitada de éster metílico del ácido 2-(3,5-dihidroxi-fenil)-4-metil-pentanoico (50 mg, 0,21 mmol) y piridina (195 µl, 2,52 mmol) en DCM (5 ml) a 0 ℃ y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 1h, la mezcla se lavó con HCl 1M (2 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío proporcionando el producto del epígrafe como un aceite naranja (104 mg, 99 %). El producto se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente

c) Éster metílico del ácido 4-metil-2-(3,5,3”,5”-tetrafluoro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico



Se purgó una mezcla de éster metílico del ácido 2-(3,5-*bis*-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-4-metil-pentanoico (104 mg, 0,21 mmol), ácido 3,5-difluorofenilborónico (82 mg, 0,52 mmol), solución de K_2CO_3 (2M, 310 µl) y DME (2 ml) con N_2 tres veces antes de añadir $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0,01 mmol). La mezcla se calentó a 95 ℃ durante la noche (seguido por HPLC). La reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y luego se lavó sucesivamente con solución de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe como un aceite. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-15% en éter de petróleo) dando el compuesto del epígrafe (75 mg, 84%) como un aceite amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,58 (s ancho, 1H), 7,52 (s ancho, 2H), 7,26, (s ancho, H), 7,15-7,05 (m, 3H), 6,83, (m, 2H), 3,79 (s ancho, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,06 (s ancho, 1H), 1,73 (s ancho, 1H), 1,52 (s ancho, 1H), 0,94, (m, 6H).

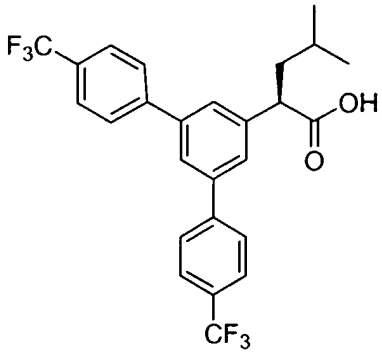
b) Ácido 4-metil-2-(3,5,3”,5”-tetrafluoro-(1,1’;3’,1”)terfenil-5’-il)-pentanoico

El compuesto del epígrafe se preparó con un 74% de rendimiento a partir de éster metílico del ácido 4-metil-2-(3,5,3”,5”-tetrafluoro-[1,1;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 26** etapa (h).

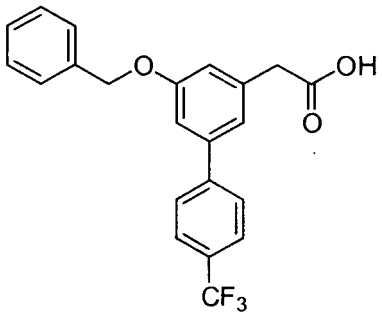
RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,58 (s ancho, 1H), 7,52 (s ancho, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (s ancho, 3H), 6,82 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 0,95 (m, 6H).

Ejemplo 39

Ácido (R)-2-(4,4”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



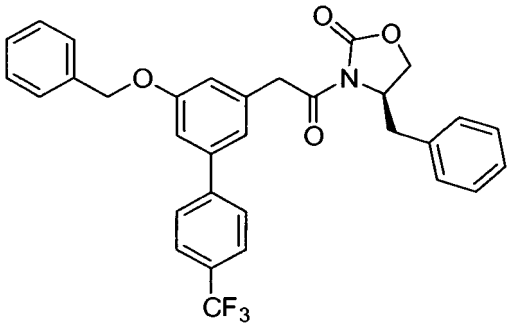
a) Ácido 5-benciloxi-4’-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético



A una solución de éster etílico del ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (120 g, 0,29 mol) en THF (1,2 l) se añadió agua (240 ml), LiOH-H_2O (16 g, 0,32 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se filtró y se concentró a vacío para eliminar el THF. El líquido denso resultante se acidificó hasta pH 2 añadiendo solución acuosa 2N de HCl y la suspensión se agitó mecánicamente 1 h a temperatura ambiente. El producto blanco húmedo se recuperó después de filtración y se disolvió en EtOAc (500 ml). La fase orgánica se separó del agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío obteniendo ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (105 g, 94%).

^{1}H-NN4R (d_6-DMSO): δ 3,64 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,34-7,50 (m, 5H), 7,81 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 12,25 (s ancho, 0,6H); Calculado para C22H17F3O3 (M+H) 387,11, Encontrado 387,1.

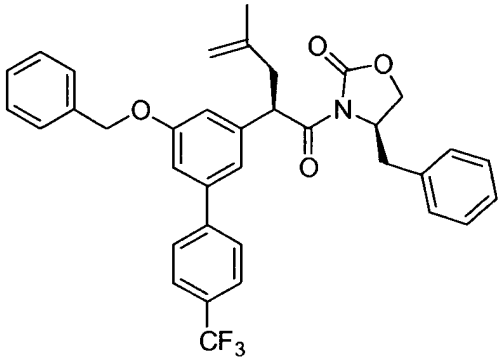
b) 4-Bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetil]-oxazolidin-2-ona



A una solución agitada mecánicamente de ácido (5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (20 g, 52 mmol) en THF (104 ml) a -78 ℃ se añadió N-metil morfolina (6,3 ml, 57 mmol) y cloruro de trimetilacetilo (7,0 ml, 57 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de -70 ℃. Se agitó esta mezcla a -78 ℃ durante 15 minut os y a 0 ℃ durante 1h. El sólido blanco se separó por filtración para obtener el anhídrido en el filtrado que se enfrió de nuevo hasta -78 ℃. En un matraz separado, a una solución de (R)-(+)-4-bencil-2-oxazolidinona (9,6 g, 54,4 mmol) en THF (109 ml) a -78 ℃ se añadió nBuLi (1,6M en hexanos, 34 ml, 54,4 mol), gota a gota, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70 ℃ y se agitó a -78 ℃ du rante 45 min. Este auxiliar quiral metalado se añadió mediante cánula al anhídrido a -78 ℃ y se calentó hasta 0 ° C durante 1,5h. La mezcla resultante se agitó adicionalmente a 0 ℃ durante 30 minutos y se inactivó añadiendo exc eso de solución acuosa saturada de NH_4Cl. La solución se diluyó con EtOAc (200 ml) y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). La solución se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ISCO obteniendo 20,3 g (72%) de 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetil]-oxazolidin-2-ona como un sólido blanco.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,76 (dd, 1H), 3,26 (dd, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,35 (q, 2H), 4,69 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,04-7,46 (m,13H), 7,67 (s, 4H); Calculado para C32H26F3NO4 (M+H) 546,18, Encontrado 546,3.

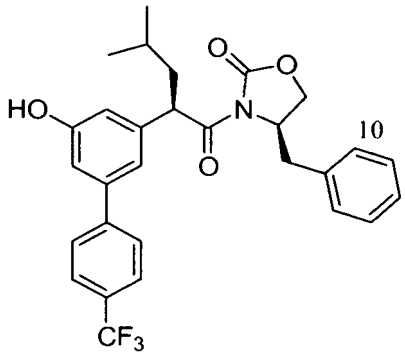
c) 4-Bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona



A una solución incolora de 4-bencil-3-(2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetil]-oxazolidin-2-ona (6,0 g, 11,00 mmol) en THF seco (22 ml) a -78 ℃ se añadió NaHMDS (1M en solución de THF, 12,1 ml, 12,1 mmol), gota a gota, manteniendo la temperatura interna por debajo de -75 ℃. La solución roja resultante se agitó a -78 ℃ durante 30 minutos. A esta se añadió 3-bromo-2-metil propeno (4,44 ml, 44 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -75 ℃. Cuando la adición llegó casi a completarse, el sistema viró a color verde. En este punto, se retiró rápidamente el baño de hielo seco y se volvió a colocar en un baño de hielo húmedo y se completó la adición. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 0 ℃ durante 30 min y se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl. El sistema se diluyó con EtOAC (100 ml) y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 50 ml) y se secó ($MgSO_4$). El disolvente se eliminó a vacío y la mezcla bruta se purificó por una columna de gel de sílice ISCO proporcionando 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (6,3 g, 95 %).

RMN de ^1H ($CDCl_3$): δ 1,80 (s, 3H), 2,46 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H), 3,32 (dd, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,80 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,48 (dd, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,21-7,49 (m,11H), 7,67 (s, 4H); Calculado para C36H32F3NO4 (M+H) 600,23, Encontrado 600,3.

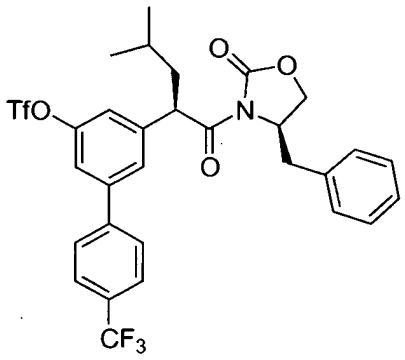
d) 4-Bencil-3-[2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona



A una solución de 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (6,7 g, 11,2 mmol) en MeOH (150 ml) se añadió Pd al 10%/C (670 mg, 10 % en peso). La suspensión negra se sometió a hidrogenación a 310,25-310,26 kPa durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó a vacío obteniendo 4-bencil-3-[2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona relativamente pura (5,4 g, 93 %).

RMN de ^1H ($CDCl_3$): δ 0,94 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 5,25 (t, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,21-7,37 (m, 6H), 7,67 (s, 4H); Calculado para C29H28F3NO4 (M+H) 512,20, Encontrado 512,3.

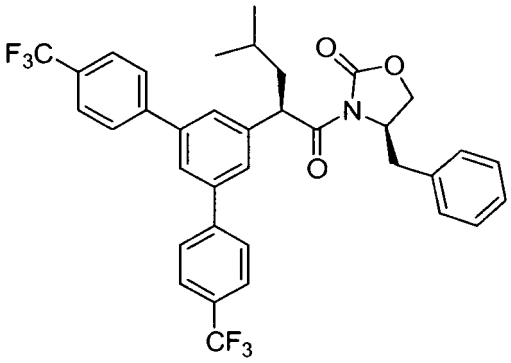
e) Éster 5-[1-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-carbonil)-3-metil-butil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-ílico del ácido trifluorometanosulfónico



A una solución de 4-bencil-3-[2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona (32 g, 62,6 mmol) en diclorometano (170 ml) se añadió piridina (15,0 ml). El sistema se enfrió hasta 0 ℃. A esta solución fría se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (16 ml, 94 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 ℃ y se agitó durante otras 0,5 h a 0 ℃. Esta mezcla de reacción se vertió en una mezcla de HCl 1N (100 ml), y hielo húmedo (25 g) y se agitó durante 0,5 h. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fracciones reunidas se lavaron con agua (2 x 100 ml), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). Los orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se concentró a vacío obteniendo un líquido rojizo que se purificó por cromatografía en columna ISCO obteniendo éster 5-[1-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-carbonil)-3-metilbutil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (34 g, 84%).

RMN de ^1H ($CDCl_3$): δ 0,96 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,33 (t, 1H), 7,20-7,38 (m, 7H), 7,70 (m, 5H); Calculado para C30H27F6NO6S (M+H) 644,15, Encontrado 644,2.

f) 4-Bencil-3-[2-(4,4"-bis-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona



Una mezcla de éster 5-[1-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-carbonil)-3-metil-butil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (4,03 g, 6,27 mmol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (1,34 g, 7,05 mmol), 1,2-dimetoxietano (24 ml) y Na_2CO_3 acuoso (2 M, 3,2 ml , 6,4 mmol) se filtró mientras se purgaba con N_2 a temperatura ambiente durante 10 min. A este sistema se añadió $Pd(Ph_3)_4$ (1,45 g, 1,25 mmol) y se calentó hasta reflujo (95 ℃) durante 1h. La mezcla rojo-pardo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). La fracción orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna ISCO obteniendo 4-bencil-3-[2-(4,4"-bis-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona (3,2 g, 79%).

RMN de ^1H ($CDCl_3$): δ 0,97 (d, 3H), 0,99 (d, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 3,39 (dd, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 5,35 (t, 1H), 7,22-7,37 (m, 5H), 7,68-7,76 (m,11H); Calculado para C36H31F6NO3 (M+H) 640,22, Encontrado 640,3.

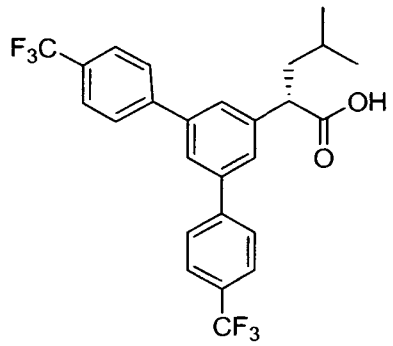
g) Ácido (R)-2-(4,4"-bis-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico

A una solución de 4-bencil-3-[2-(4,4"-bis-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona (3,66 g, 5,7 mmol) en THF (24 ml) se añadió agua (8 ml). El sistema se enfrió hasta 0 ℃. A esta solución fría se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (240 mg, 5,7 mmol) y H_2O_2 al 30% (1,95 ml, 17,2 mmol,) y se agitó a 0 ℃ durante 15 min. El exceso de H_2O_2 se inactivó añadiendo solución acuosa 1,5 M de Na_2SO_3 (11,5 ml, 17,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El disolvente orgánico se eliminó a vacío. El líquido resultante se acidificó hasta pH = 2 añadiendo solución acuosa 1 N de HCl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y se secó ($MgSO_4$). La mezcla se concentró a vacío obteniendo una mezcla bruta que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ISCO proporcionando ácido (R)-2-(4,4"-bis-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico (2,5 g, 92 %).

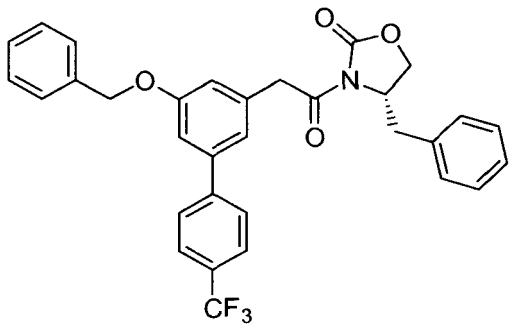
RMN de ^1H ($CDCl_3$): δ 0,96 (d, 6H), 1,59 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 3,83 (t, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,72 (s,8H); Calculado para C26H22F6O2 (M+H) 481,15, Encontrado 481,2.

Ejemplo 40

Ácido (S)-2-(4,4”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



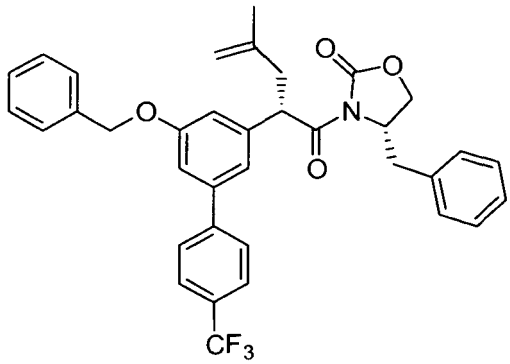
a) 4-Bencil-3-[2-(5-benciloxi-4’-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetil]-oxazolidin-2-ona



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de ácido (5-benciloxi-4’-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético ácido y (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del compuesto **39a**.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,76 (dd, 1H), 3,26 (dd, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,35 (q, 2H), 4,69 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,04-7,46 (m,13H), 7,67 (s, 4H); Calculado para C32H26F3NO4 (M+H) 546,18, Encontrado 546,3.

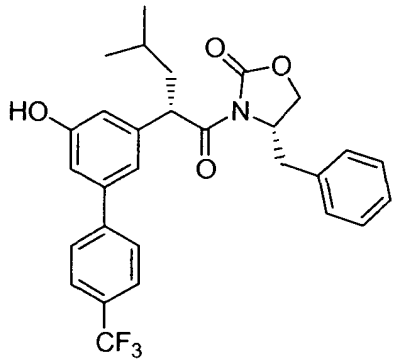
b) 4-Bencil-3-[2-(5-benciloxi-4’-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4’-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetil]-oxazolidin-2-ona (**40a**) siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del compuesto **39b**.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,80 (s, 3H), 2,46 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H), 3,32 (dd, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,80 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,48 (dd, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,21-7,49 (m,11H), 7,67 (s, 4H); Calculado para C36H32F3NO4 (M+H) 600,23, Encontrado 600,3.

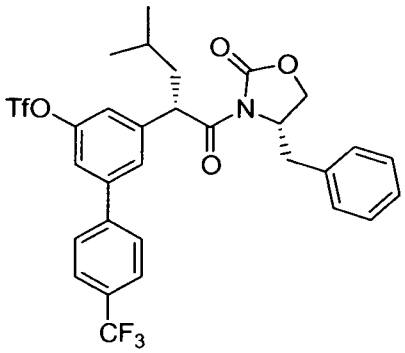
c) 4-Bencil-3-[2-(5-hidroxi-4’-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-bencil-3-[2-(5-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (**40b**) siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del compuesto **39c**.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,94 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 5,25 (t, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,21-7,37 (m, 6H), 7,67 (s, 4H); Calculado para C29H28F3N04 (M+H) 512,20, Encontrado 512,3.

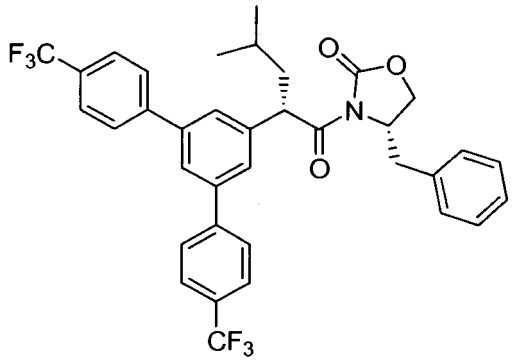
d) Éster 5-[1-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-carbonil)-3-metil-butil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-ílico del ácido trifluorometanosulfónico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-bencil-3-[2-(5-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona (**40c**) siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del compuesto **39d**.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,96 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,33 (t, 1H), 7,20-7,38 (m, 7H), 7,70 (m, 5H); Calculado para C30H27F6NO6S (M+H) 644,15, Encontrado 644,2.

e) 4-Bencil-3-[2-(4,4"-bis-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de éster 5-[1-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-carbonil)-3-metil-butil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (**40d**) siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del compuesto **39e**.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,97 (d, 3H), 0,99 (d, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 3,39 (dd, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 5,35 (t, 1H), 7,22-7,37 (m, 5H), 7,68-7,76 (m, 1H); Calculado para C36H31F6NO3 (M+H) 640,22, Encontrado 640,3.

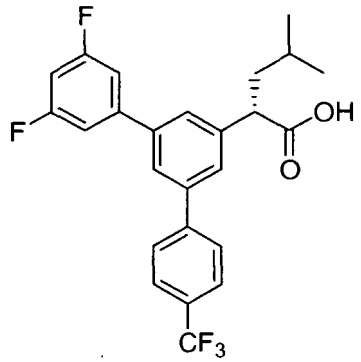
f) Ácido (S)- 2-(4,4”-bis-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-bencil-3-[2-(4,4”-bis-trifluorometil-[1,1;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona (**40e**) siguiendo el mismo procedimiento que para la síntesis del compuesto **39**.

RMN de $^{1}H(CDCl_3)$: δ 0,96 (d, 6H), 1,59 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 3,83 (t, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,72 (s,8H); Calculado para C26H22F6O2 (M+H) 481,15, Encontrado 481,2.

Ejemplo 41

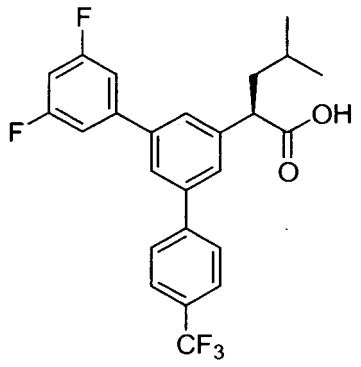
Ácido (S)-2-(3,5-difluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster 5-[1-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-carbonil)-3-metil-butil]-4’-trifluorometil-bifenil-3-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (intermedio Ejemplo **40c**) con ácido 3,5-difluoro-fenil-borónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 40**; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,96 (d, *J* = 6,60 Hz, 6H), 1,53 - 1,64 (m, 1H), 1,78 (ddd, *J* = 3,88, 7,21, 7,03 Hz, 1H), 2,04 - 2,12 (m, 1H), 3,83 (t, *J* = 7,70 Hz, 1H), 6,80 - 6,86 (m, 1H), 7,11 - 7,16 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,64 (t, *J* = 1,59 Hz, 1H), 7,71 (s, 4H).

Ejemplo 42

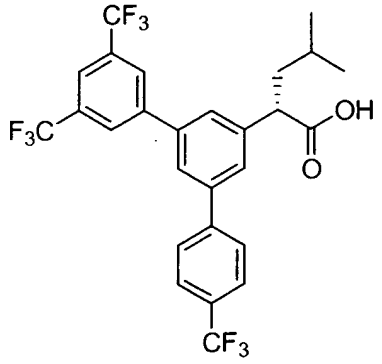
Ácido (R)-2-(3,5-difluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster 5-[1-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-carbonil)-3-metil-butil]-4’-trifluorometil-bifenil-3-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (intermedio **Ejemplo 39d**) con ácido 3,5-difluoro-fenil-borónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo** 39; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,96 (d, *J* = 6,60 Hz, 6H), 1,53 - 1,80 (m, 2H), 1,78 (dt, *J* = 14,00, 7,06 Hz, 1H), 2,08 (dd, *J* = 14,55, 7,46 Hz, 1H), 3,83 (t, *J* = 7,70 Hz, 1H), 6,80 - 6,86 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,14 - 7,16 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,22 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 7,72 (s, 4H).

Ejemplo 43

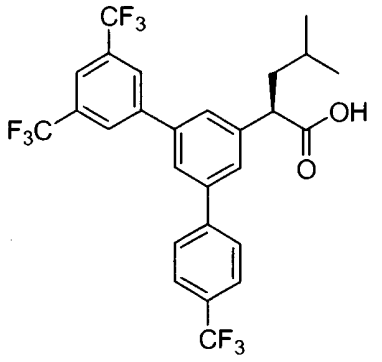
Ácido (S)-4-metil-2-(3,5,4”-tris-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster 5-[1-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-carbonil)-3-metil-butil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (intermedio **Ejemplo 40c**) con ácido 3,5-bis-trifluorometil-fenil-borónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 40**; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,94 - 0,99 (m,6 H), 1,60 (dt, *J* = 113,45, 6,72 Hz, 1H), 1,79 (ddd, *J* = 13,82, 7,09, 6,97 Hz, 1H), 2,11 (dt, *J* = 13,76, 7,67 Hz, 1H), 3,86 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H), 7,63 - 7,68 (m, 2H), 7,73 (s, 4H), 7,90 (s, 1H), 8,02 (s, 2H).

Ejemplo 44

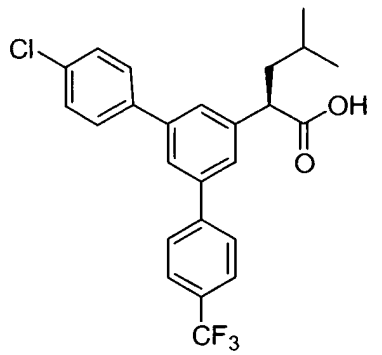
Ácido (R)-4-metil-2-(3,5,4"-tris-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster 5-[1-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-carbonil)-3-metil-butil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (intermedio **Ejemplo 39d**) con ácido 3,5-bis-trifluorometil-fenil-borónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 39**; RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,97 (d, *J* = 6,60 Hz, 6H), 1,60 (ddd, *J* = 13,33, 6,60, 6,48 Hz, 1H), 1,79 (ddd, *J* = 13,88, 7,21, 7,03 Hz, 1H), 2,07-2,15 (m, 1H), 3,86 (t, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 13,69 Hz, 2 H), 7,73 (s, 4H), 7,90 (s, 1H), 8,02 (s, 2H).

Ejemplo 45

Ácido (R)-2-(4-cloro-4"-trifluorometil-[1,1';3'1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico

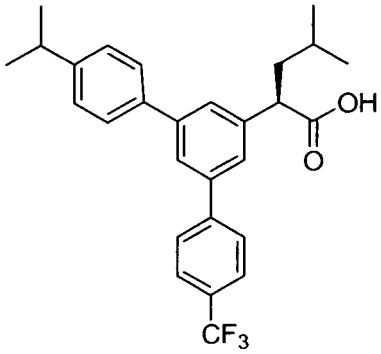


El compuesto del epígrafe se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del compuesto **39** usando ácido 4-clorofenilborónico en el **Ejemplo 39e**.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,95 (d, 6H), 1,58 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 3,81 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,64 (t, 1H), 7,71 (s, 4H); Calculado para C25H22ClF3O2 (M+H) 447,13, Encontrado 447.

Ejemplo 46

Ácido (R)-2-(4-isopropil-4”-trifluorometil-[1,1’;3’1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

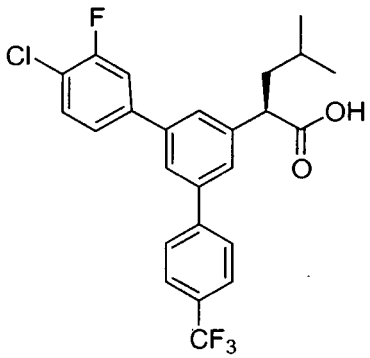


El compuesto del epígrafe se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del compuesto **39** usando ácido 4-isopropilfenilborónico en el **Ejemplo 39e.**

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,94 (d, 6H), 1,30 (d, 6H), 1,58 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,80 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,70 (m, 5H); Calculado para C28H29F3O2 (M+H) 455,21, Encontrado 455,3.

Ejemplo 47

Ácido (R)-2-(4-cloro-3-fluoro-4”-trifluorometil-[1,1’;3’1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico

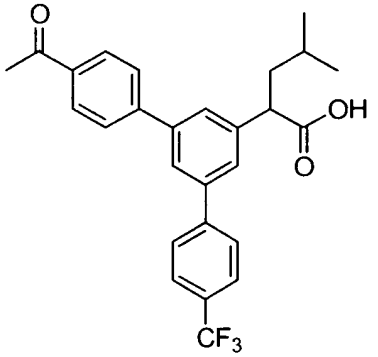


El compuesto del epígrafe se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del compuesto **39** usando ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico en el **Ejemplo 39e.**

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,96 (d, 6H), 1,58 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 3,83 (t, 1H), 7,33-7,64 (m, 6H), 7,71 (s, 4H); Calculado para C25H21ClF4O2 (M+H) 465,12, Encontrado 465.

Ejemplo 48

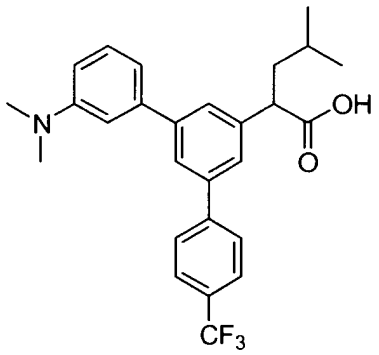
Ácido 2-(4-acetil-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 4-acetil-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (300 MHz, MeOD) δ ppm 0,88 (dd, *J* = 6,78, 2,26 Hz, 6H), 1,42 - 1,52 (m, 1H), 1,67 (ddd, *J* = 13,75, 7,16, 6,97 Hz, 1H), 1,91 - 2,01 (m, 1H), 2,55 (s,3 H), 3,76 (t, *J* = 7,72 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 5,84 Hz, 2 H), 7,66 - 7,81 (m,7 H,) 8,01 (d, *J* = 8,29 Hz, 2 H); Calculado para C27H25F3O3 (M+H) 455,18, Encontrado 455.

Ejemplo 49

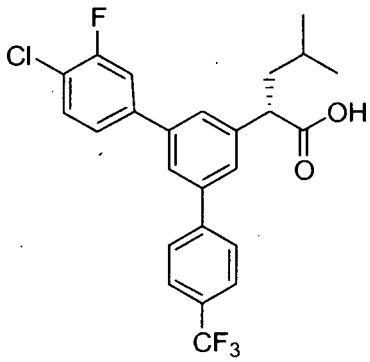
Ácido 2-(3-dimetilamino-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster etílico del ácido 4-metil-2-(5-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-pentanoico (intermedio **Ejemplo 1g**) con ácido 3-dimetilamino-fenilborónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 1**; RMN de ^{1}H (300 MHz, MeOD) δ ppm 0,99 (dd, *J* = 6,59, 2,45 Hz, 6H), 1,58 (dt, *J* = 13,28, 6,73 Hz, 1H), 1,78 (ddd, *J* = 13,75, 7,16, 6,97 Hz, 1H), 2,03 - 2,13 (m, 1H), 3,32 (s,6 H), 3,88 (t, *J* = 7,72 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H), 7,68 - 7,83 (m, 7H), 7,86 - 7,94 (m, 3H); Calculado para C27H28F3NO2 (M+H) 456,21, Encontrado 456.

Ejemplo 50

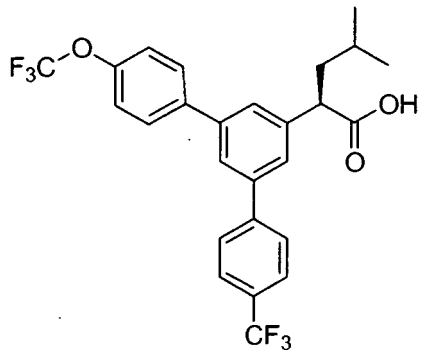
Ácido (S)-2-(4-cloro-3-fluoro-4"-trifluorometil-[1,1';3'1"]terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico



El compuesto del epígrafe se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del compuesto **40** usando ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico en el **Ejemplo 40e.** RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,96 (d, 6H), 1,58 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 3,83 (t, 1H), 7,33-7,64 (m, 6H), 7,71 (s, 4H); Calculado para C25H21ClF4O2 (M+H) 465,12, Encontrado 465.

Ejemplo 51

Ácido (R)-4-metil-2-(4-trifluorometoxi-4"-trifluorometil-[1,1';3',1"]terfenil-5'-il)-pentanoico

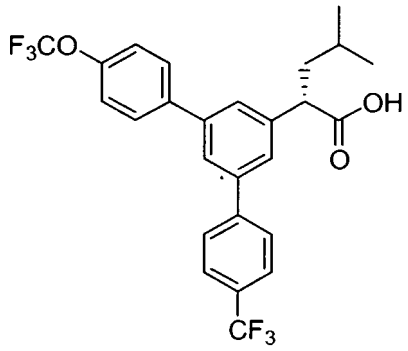


El compuesto del epígrafe se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del compuesto **39** usando ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico y el intermedio en **Ejemplo 39**e.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,96 (d, 6H), 1,59 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 3,82 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,71 (s, 4H); Calculado para C26H22F6O3 (M+H) 497,15, Encontrado 497,2.

Ejemplo 52

Ácido (S)-4-metil-2-(4-trifluorometoxi-4”-trifluorometil-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-pentanoico



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de un acoplamiento de Suzuki de éster 5-[1-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-carbonil)-3-metil-butil]-4’-trifluorometil-bifenil-3-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (intermedio **Ejemplo 40c**) con ácido 4-trifluorometoxi-fenil-borónico en las condiciones descritas en el **Ejemplo 40**; RMN de ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,87 - 0,98 (m,6 H), 1,56 (dt, *J* = 13,39, 6,63 Hz, 1H), 1,75 (dt, *J* = 13,76, 6,94 Hz, 1H), 1,98 - 2,08 (m, 1H), 3,84 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,56 Hz, 2 H), 7,64 (d, *J* = 5,62 Hz, 2 H), 7,70 - 7,80 (m, 5H), 7,84 - 7,89 (m, 2H).

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

Se determinó la inhibición de Cox-1 y Cox-2 utilizando el ensayo de cribado de inhibidores Cox Colorimétrico proporcionado por Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, EE.UU. (Nº de Cat. 760111) de acuerdo con las instrucciones de fabricante.

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

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

Se realizó el rastreo utilizando células de neuroblastoma SKN portadoras del tipo salvaje APP 695, cultivadas en DMEM/NUT-mezcla F12 (HAM), proporcionado por Gibco (Nº de cat. 31330-38), que contenía un 5% de Suero/Fe suplementado con un 1% de aminoácidos no esenciales.

Se cultivaron las células hasta cerca de la confluencia.

Se realizó el rastreo utilizando el ensayo descripto en Citron *et al*.(1997), Nature Medicine 3: 67.

Valores de la CI_{50} de los compuestos seleccionados de la invención sobre la actividad de γ-secretasa

Rango de actividad: 10-100 uM

Ácido (4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-il)-acético; (ejemplo v)

Ácido 4,4”-dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil-5’-carboxílico; (ejemplo xvi)

5-(4,4”-Dicloro-[1,1’;3’,1”]terfenil)-5’-il)-1H-tetrazol; (ejemplo xvii)

Valores de CI_{50} adicionales de compuestos seleccionados de la invención para la actividad γ-secretasa

Compuesto nº	WTAPP SKNBE2 Aβ 42 CE_{50}, μM	WTAPP SKNBE2 Aβ 42 % Inhibición a 3 μM
1	0,19	
2	-	53
3	0,44	
4	0,55	
5	0,19	
6	-	65
7	0,08	
8	-	-1
9	0,95	
10	0,99	
11	-	68
12	-	86
13	0,17	
14	0,19	
15	0,14	
16	0,36	
17	0,30	
18	0,17	
19	0,26	
20	0,25	
21	-	46
22	0,15	
23	-	84
24	-	53
25	-	82
26	0,25	
27	0,09	
28	0,28	
29	0,12	
30	0,08	
31	0,16	
32	-	80
33	0,21	

(continuación)

Compuesto nº	WTAPP SKNBE2 Aβ 42 CE_{50}, μM	WTAPP SKNBE2 Aβ 42 % Inhibición a 3 μM
34	-	73
35	0,14	
36	-	0
37	-	84
38	-	53
39	0,14	
40	0,09	
41	0,51	
42	0,33	
43	0,21	
44	0,15	
45	0,22	
46	0,45	
47	0,18	
48	-	18
49	-	-17
50	0,25	
51	0,38	
52	0,24	

Demostración de la eficacia *in vivo*

Los agentes reductores de Aβ42 de la invención se pueden utilizar para tratar la EA en mamíferos, tales como seres humanos, o alternativamente en un modelo animal validado, tal como el ratón, la rata o la cobaya.

El mamífero puede no estar diagnosticado con EA, o puede no tener una predisposición genética para la EA, pero puede ser transgénico, de manera tal que sobreproduzca y deposite eventualmente Aβ de un modo similar al observado en los seres humanos afectados con la EA.

Los agentes reductores de Aβ42 se pueden administrar de cualquier forma estándar utilizando cualquier procedimiento estándar. Por ejemplo, pero sin limitarse a, los agentes reductores de Aβ42 pueden estar en forma de líquido, comprimidos o cápsulas que se ingieren oralmente o por inyección. Los agentes reductores de Aβ42 se pueden administrar en cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de Aβ42 en la sangre, el plasma sanguíneo, el suero, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o el cerebro.

Para determinar si la administración aguda de un agente reductor de Aβ42 reduciría los niveles de Aβ42 *in vivo*, se pueden utilizar ratones Tg2576 de dos o tres meses de edad que expresen APP695 que contiene la variante “Sueca” o alternativamente un modelo de ratón transgénico desarrollado por el Dr. Fred Van Leuven (K.U.Leuven, Bélgica) y colaboradores, con expresión específica neuronal de un mutante clínico de la proteína precursora de amiloide humana [V717I] (Moechars *et al*., 1999 J. Biol. Chem. 274, 6483). Solo el ratón transgénico exhibe acumulación progresiva espontánea de β-amiloide (Aβ) en el cerebro, dando lugar eventualmente a placas amiloides en el subiculum, el hipocampo y la corteza. Los animales de esta edad tienen altos niveles de Aβ en el cerebro, pero ninguna deposición detectable de Aβ. Los ratones tratados con el agente reductor de Aβ42 serán examinados y comparados con aquellos no tratados o tratados con vehículo y los niveles cerebrales de Aβ42 soluble y Aβ total serán cuantificados mediante técnicas estándar, por ejemplo utilizando ELISA. Los períodos de tratamiento pueden variar de horas a días y se ajustarán sobre la base de los resultados de la reducción de Aβ42 una vez que se pueda establecer un la temporalización de la aparición del efecto.

Se muestra un protocolo típico para medir la reducción de Aβ42 *in vivo*, pero es sólo una de las muchas variaciones que se podrían utilizar para optimizar los niveles de Aβ detectables. Por ejemplo, se pueden disolver las alícuotas de

los compuestos en DMSO (volumen igual a 1/10 del volumen de formulación final), mezclarlas en un vortex y diluirlas adicionalmente (1:10) con un 10% (p/v) de solución de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HBC, Aldrich, Ref. N° 33,260-7) en PBS, después de lo cual se sonican durante 20 segundos.

Los agentes reductores de Aβ42 se pueden administrar como una sola dosis oral dada de tres a cuatro horas antes del sacrificio y del análisis, o alternativamente se podrían administrar a lo largo de un curso de días y los animales se sacrifican de tres a cuatro horas después de administrar la dosis final.

Se recoge sangre en el momento del sacrificio. Se realiza la recolección de sangre mediante punción cardíaca bajo anestesia con una mezcla de Ketalar (Ketamina), Rompun (Xilazina al 2%) y Atropina (2:1:1) y se recoge en tubos de recolección tratados con EDTA. Se centrifuga la sangre a 4.000 g durante 5 minutos a 4 ºC y se recupera el plasma para análisis.

Los ratones se anestesian con una mezcla de Ketalar (Ketamina), Rompun (Xilazina 2%) y Atropina (2:1:1) y se realiza un enjuague transcardíaco con suero fisiológico a 4 ºC.

Se extrae el cerebro del cráneo y se separan el cerebro posterior y el cerebro anterior con un corte en el plano coronal/frontal. Se retira el cerebelo. Se divide el cerebro anterior uniformemente en los hemisferios izquierdo y derecho utilizando un corte sagital por la línea media.

Se sumerge inmediatamente un hemisferio en nitrógeno líquido y se mantiene a -70 ºC hasta la homogeneización para los ensayos bioquímicos.

Se homogeneizan los cerebros utilizando un Potter, un tubo de vidrio (libre de detergente, 2 cm^3) y un homogeneizador mecánico (650 rpm). Se utiliza un volumen de 6,5 x ½ peso del cerebro de tampón Tris/HCl 20 mM (pH 8,5) recién preparado con Inhibidores de Proteinasas (1 comprimido por 50 ml de tampón Tris/HCl, CompleteTM, Roche, Mannheim, Alemania) como tampón de homogeneización.

Se transfieren las muestras de -70 ºC a un soporte de muestras con nitrógeno líquido y se precalienta cada muestra individual mediante incubación sobre el banco durante unos cuantos segundos antes de la homogeneización. Se recogen los homogenados en tubos de centrífuga Beckman TLX y se recogen sobre hielo antes de la centrifugación. Entre dos muestras, se enjuagan cuidadosamente el Potter y el tubo de vidrio con agua destilada sin detergentes y se secan con papel de absorción.

Se centrifugan las muestras en una ultracentrífuga preenfriada (Beckman, Mannheim, Alemania) durante 1 hora y 20 minutos a 48.000 rpm (135.000 x g) a 4℃. Se separa el sobrenadante (fracción soluble que contiene APP segregada y péptidos amiloides) del precipitado (fracción de membrana que contiene fragmentos de APP unidos a membranas y péptidos amiloides asociados a placas en caso de ratones de edad avanzada).

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

Para cuantificar la cantidad de Aβ-42 humano en la fracción soluble de los homogenados de cerebro, se utilizan kits de Ensayo Inmunosorbente Ligado a Enzimas (ELISA) comercialmente disponibles (h Amyloid β42 ELISA high sensitive, The Genetics Company, Zurich, Suiza). Se realiza el ELISA de acuerdo con el protocolo del fabricante. Resumiendo, se preparan el patrón (una dilución de Aβ1-42 sintético) y las muestras en una placa de polipropileno de 96 pocillos sin capacidad de unión a proteínas (Greiner bio-one, Frickenhausen, Alemania). Se preparan las diluciones estándar con concentraciones finales de 1.000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3 y 15,6 pg/ml y las muestras en el diluyente de muestra, proporcionado con el kit de ELISA, a un volumen final de 60 µl. Se añadian las muestras, los patrones y los blancos (50 µl) a la placa de poliestirol revestida de anti-Aβ (el anticuerpo de captura reconoce selectivamente el extremo C-terminal del antígeno), además de un conjugado anti-anticuerpo Aβ selectivo (anticuerpo de detección biotinilado) y se incuba durante la noche a 4℃ para permitir la formación del complejo anticuerpo-Amiloide-anticuerpo. Al día siguiente, se añadia un conjugado de Estreptavidina-Peroxidasa, seguido 30 minutos después de una adición de la mezcla TMB/peróxido, dando lugar a la conversión del sustrato en un producto coloreado. Se detiene esta reacción por la adición de ácido sulfúrico (1M) y se mide la intensidad del color por medio de fotometría con un lector de ELISA con un filtro de 450 nm. Se obtiene la cuantificación del contenido en Abeta de las muestras comparando la absorbancia con una curva estándar hecha con Aβ1-42 sintético.

En dicho modelo, sería ventajosa una reducción del al menos el 20% en Aβ42 en comparación con los animales no tratados.

Datos in vivo de dosis oral 30 mpk en el momento temporal 4 h

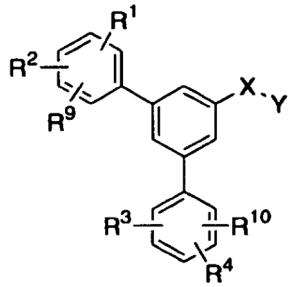
Compuesto n º	Eficacia en ratón, % de reducción Aβ42	Eficacia en rata, % de reducción Aβ42
4	30	nd
5	48	29
14	58	20

(continuación)

Compuesto n º	Eficacia en ratón, % de reducción Aβ42	Eficacia en rata, % de reducción Aβ42
16	10	nd
20	50	20
39	50	27
40	40	40
41	58	nd
42	48	nd
43	40	nd
44	40	-10
47	45	nd
50	48	28
51	50	nd
52	48	nd

REIVINDICACIONES

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



en la que

X es un enlace o un grupo $-CR_5R_6$, en el que R_5 y R_6 se seleccionan independientemente el uno del otro del grupo que consiste en H; alquilo seleccionado del grupo CH_3, C_2H_5, i-C_3H_7, n-C_3H_7, i-C_4H_9, n-C_4H_9, sec-C_4H_9 y terc-C_4H_9; alquenilo seleccionado de C_2H_3, i-C_3H_5, n-C_3H_5, n-C_4H_7, i-C_4H_7 y sec-C_4H_7; en el que en cualquiera de los grupos alquilo y alquenilo uno o más átomos H opcionalmente pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I y CF_3; o R_5 y R_6 son parte de un anillo, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, de 3 a 6 átomos de C, y que pueden contener en el anillo uno o más heteroátomos del grupo N, S u O, y cuyos heteroátomos pueden ser idénticos o diferentes si está presente más de un heteroátomo;

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; F; Cl; Br; I; CN; OH; $C(O)N(R_7R_8)$; $S(O)_2R_7$; $SO_2N(R_7R_8)$; $S(O)N(R_7R_8)$; $N(R_7)S(O)_2R_8$; $N(R_8)S(O)R_8$; $S(O)_2R_7$; $N(R_7)S(O)_2N(R_8R_{8a})$; SR_7; $N(R_7R_8)$; $N(R_7)C(O)R_8$; $N(R_7)C(O)N(R_8R_{8a})$; $N(R_7)C(O)OR_8$; $OC(O)N(R_7R_8)$; $C(O)R_7$; alquilo C_1-C_4 sustituido y no sustituido y alcoxi C_1-C_4 sustituido y no sustituido, y donde los sustituyentes de ambos grupos alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4 se seleccionan de OH, F, Cl, Br, I, CF_3;

R_7, R_8, R_{8a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C_1-C_4; heterociclilo; y cicloalquilo C_{3-7}, donde el alquilo C_1-C_4; el heterociclilo; y el cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, F, Cl, Br, I y CF_3;

R_9 y R_{10} son independientemente H, F o CF_3;

Y es un grupo carboxi -C(O)OH o un grupo tetrazol sustituido o no sustituido y sus solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

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

X es un grupo $-CR_5R_6$, en el que R_5 y R_6 se seleccionan, independientemente el uno del otro, del grupo que consiste en H; alquilo seleccionado del grupo CH_3, C_2H_5, i-C_3H_7, n-C_3H_7, i-C_4H_9, n-C_4H_9, sec-C_4H_9 o terc-C_4H_9; donde, en cualquiera de los grupos alquilo, uno o más átomos de H pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en OH, F, Cl, Br y I; o R_5, R_6 forman conjuntamente junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopropilo;

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; OH; alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4, $-N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$, CN, OCF_3, $-C(O)CH_3$, OCH_3, CF_3, F y Cl; donde dicho alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4 opcionalmente pueden estar sustituidos de forma independiente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, I, Br, F y Cl;

Y es un grupo carboxi;

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

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

X es un grupo $-CR_5R_6$, siendo R_5 y R_6 H; o R_5 es H y R_6 es CH_3, C_2H_5, C_3H_7 o C_4H_9 o sus isómeros; y/o

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

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

X es un grupo $-CR_5R_6$, siendo R_5 y R_6 H; o R_5 es H y R_6 es CH_3, C_2H_5, C_3H_7 o C_4H_9 o sus isómeros;

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OH; alquilo C_1-C_4, $-N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$, CN, OCF_3, $-C(O)CH_3$, OCH_3, CF_3, F y Cl;

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

5. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

(i) Ácido 4''-cloro-4-trifluorometil[1,1';3,1'']terfenil-5'-il)-acético

(ii) Ácido (4"-trifluorometil-[1,1';3',1'']terfenil-5'-il)-acético

(iii) Ácido (3-cloro-4''-trifluorometil[1,1';3',1'']terfenil-5'-il)-acético

(iv) Ácido (4-hidroxi-4''-trifluorometil-[1,1';3',1'']terfenil-5'-il)-acético

(v) Ácido (4,4''-dicloro-[1,1';3',1'']terfenil-5'-il)-acético

(vi) Ácido [1,1';3',1'']terfenil-5'-il-acético

(vii) Ácido (4,4''-bis-trifluorometil-[1,1';3',1'']terfenil-5'-il)-acético

(viii) Ácido (4,4''-dicloro-[1,1';3',1'']terfenil-5'-il)-acético

(ix) Ácido (3,3''-dicloro-[1,1';3',1'']terfenil-5'-il)-acético

(x) Ácido (3,3''-bis-trifluorometil-[1,1';3',1'']terfenil-5'-il)-acético

(xi) Ácido (4,4''-dimetil-[1,1';3',1'']terfenil-5'-il)-acético

(xii) Ácido (4,4''-dimetoxi-[1,1';3',1'']terfenil-5'-il)-acético

(xiii) Ácido 2-(4,4''-dicloro-[1,1';3',1'']terfenil-5'-il)-pentanoico

(xiv) Ácido (R)-2-(4,4''-dicloro-[1,1';3',1'']terfenil-5'-il)-pentanoico

(xv) Ácido (S)-2-(4,4''-dicloro-[1,1';3',1'']terfenil-5'-il)-pentanoico

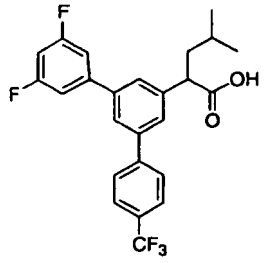
(xvi) Ácido 4,4''-dicloro-[1,1';3',1'']terfenil-5'-carboxílico

(xvii) 5-(4,4''-Dicloro-[1,1';3',1'']terfenil-5'-il)-1H-tetrazol

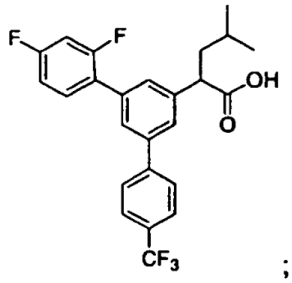
(xviii) Ácido 2-(4,4''-bis-trifluorometil-[1,1';3',1'']terfenil-5'-il)-4-metil-pentanoico

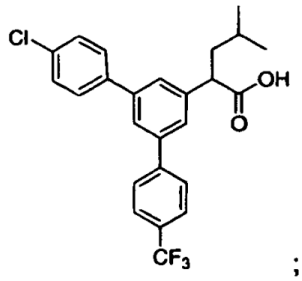
y sus solvatos, hidratos, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

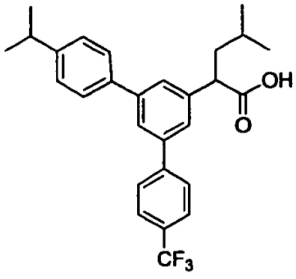
6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

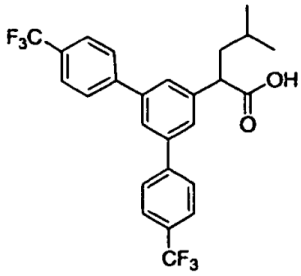


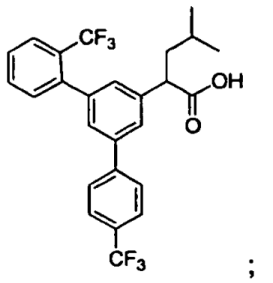
;

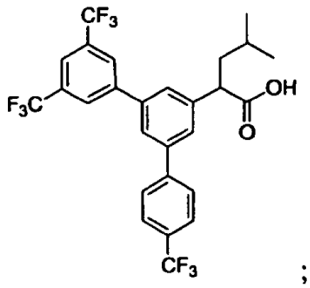

F
F
OH
O
CF3
;


Cl
OH
O
CF3
;

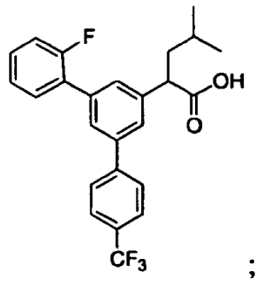

OH
O
CF3
;


F3C
OH
O
CF3
;

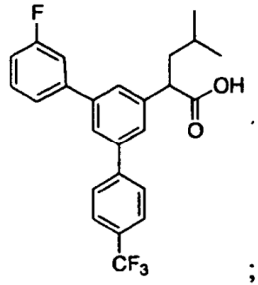

CF3
OH
O
CF3
;


CF3
F3C
OH
O
CF3

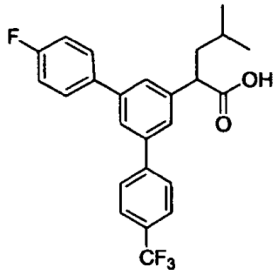
;


F
OH
O
CF3

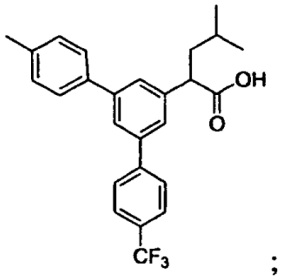
;


F
OH
O
CF3

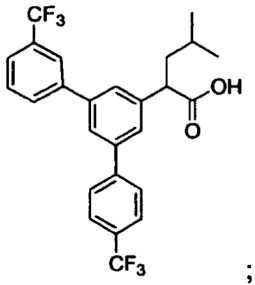
;

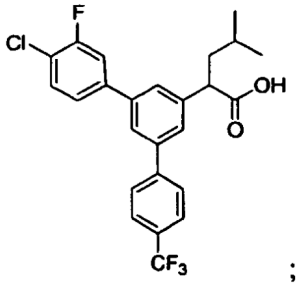

F
OH
O
CF3

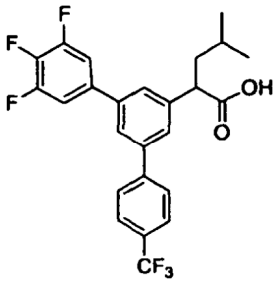
;

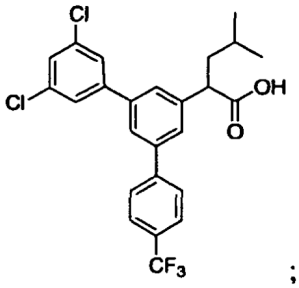

OH
O
CF3

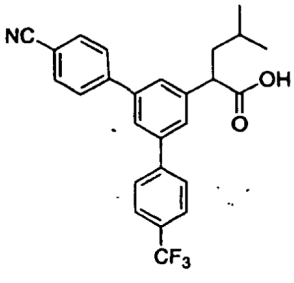
;

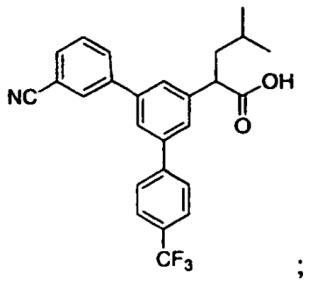

CF3
OH
O
CF3
;

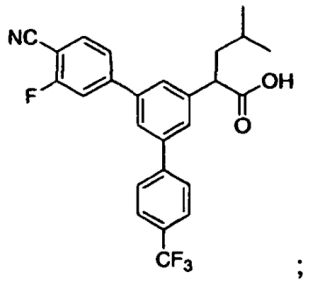

F
Cl
OH
O
CF3
;

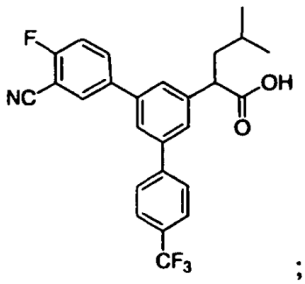

F
F
F
OH
O
CF3
;

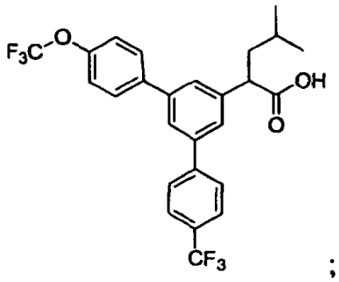

Cl
Cl
OH
O
CF3
;

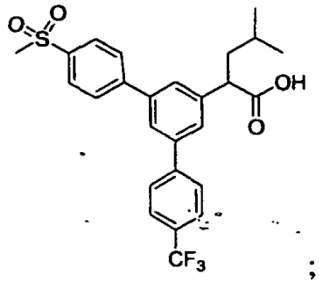

NC
OH
O
CF3
;

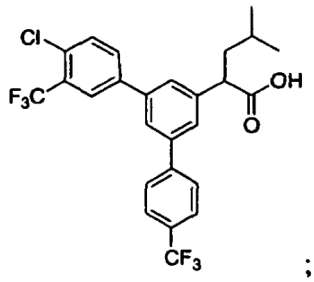

NC
OH
O
CF3
;


NC
F
OH
O
CF3
;

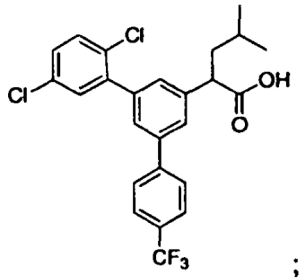

F
NC
OH
O
CF3
;


F3C
O
OH
O
CF3
;

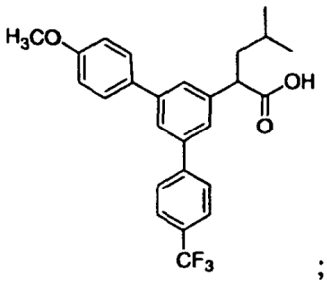

O
O
S
OH
O
CF3
;


Cl
F3C
OH
O
CF3

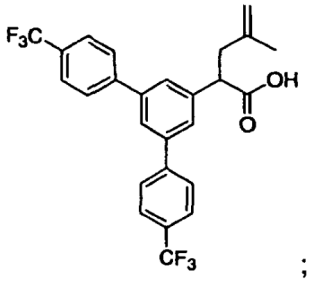
;


Cl
Cl
OH
O
CF3

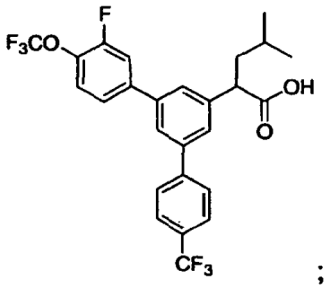
;


H3CO
OH
O
CF3

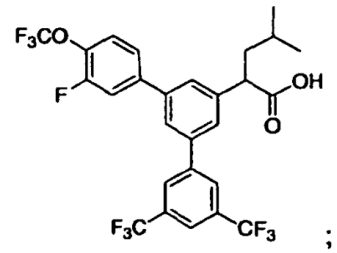
;


F3C
OH
O
CF3

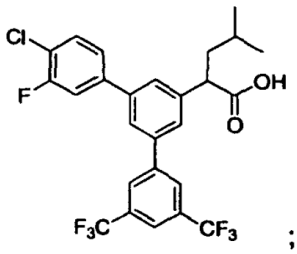
;


F
F3CO
OH
O
CF3

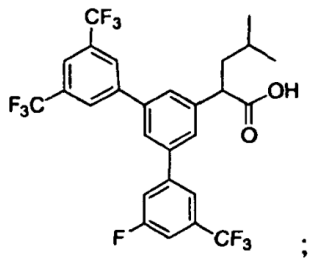
;


F3CO
F
OH
O
F3C
CF3

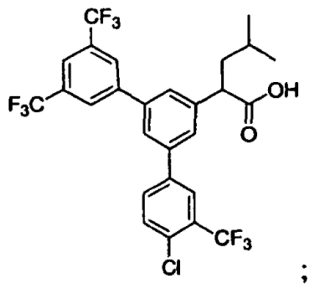
;


Cl
F
OH
O
F3C
CF3

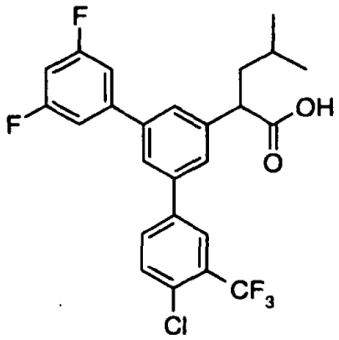
;


CF3
F3C
OH
O
F
CF3

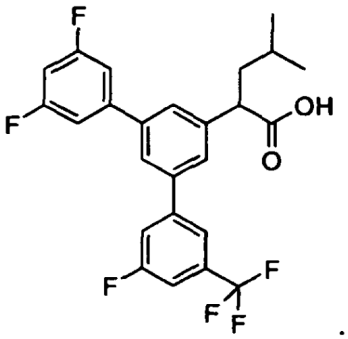
;


CF3
F3C
OH
O
CF3
Cl

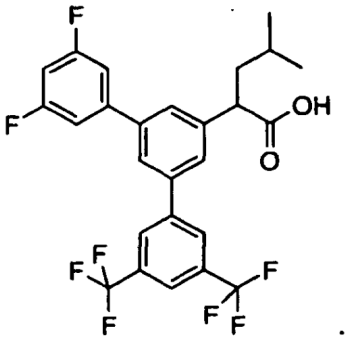
;


F
F
OH
O
CF3
Cl

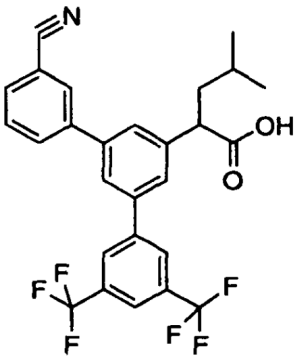
;


F
F
OH
O
F
F
F
F

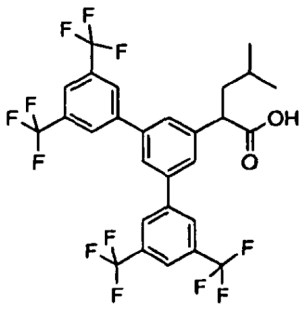
;


F
F
OH
O
F
F
F
F
F
F

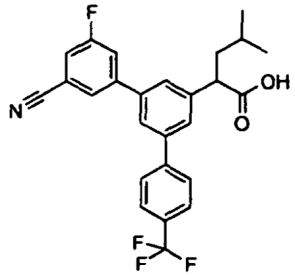
;

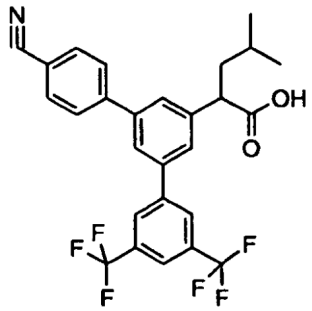

N
OH
O
F
F
F
F
F

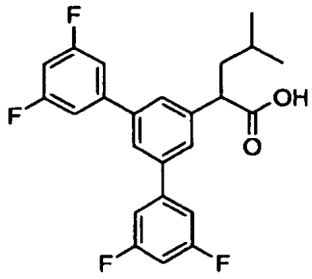
;

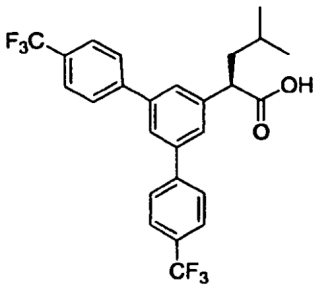

F
F
F
F
F
F
OH
O
F
F
F
F
F

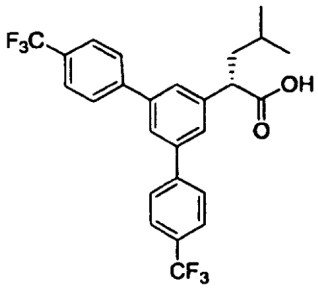
;

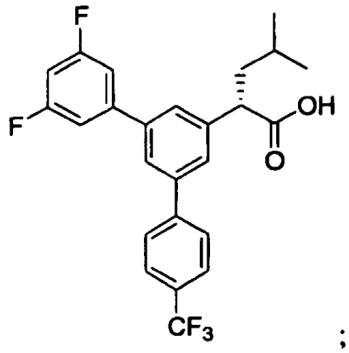

;

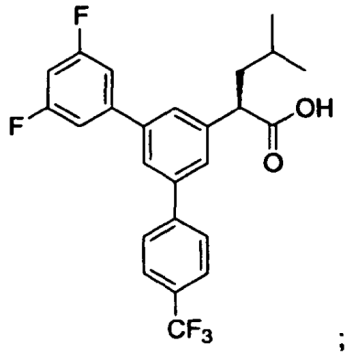

;

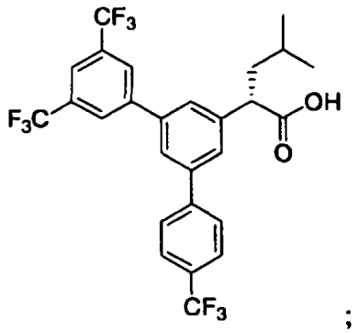

;

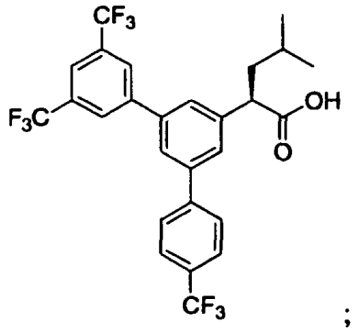

;

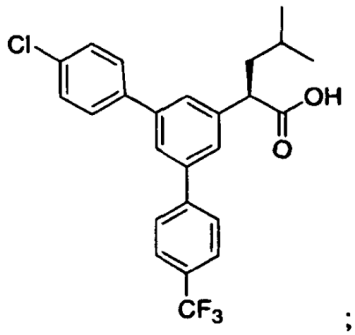

;

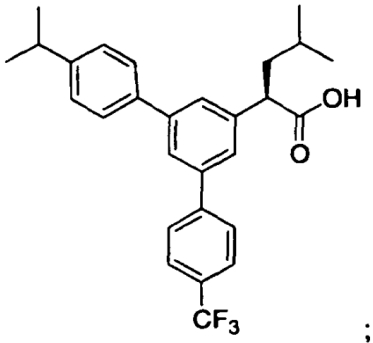

F
F
OH
O
CF3
;

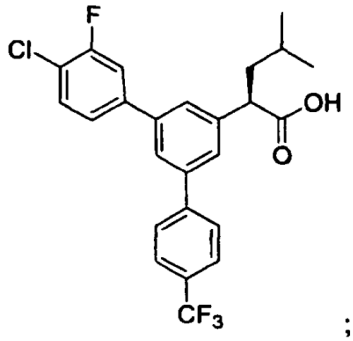

F
F
OH
O
CF3
;

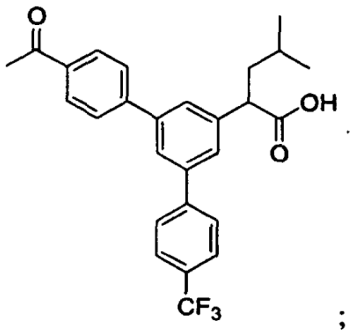

CF3
F3C
OH
O
CF3
;

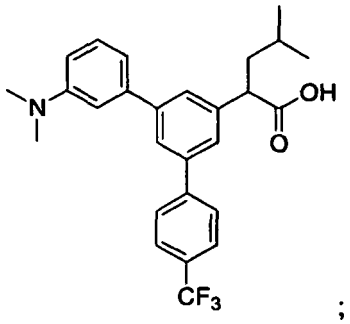

CF3
F3C
OH
O
CF3
;


Cl
OH
O
CF3
;

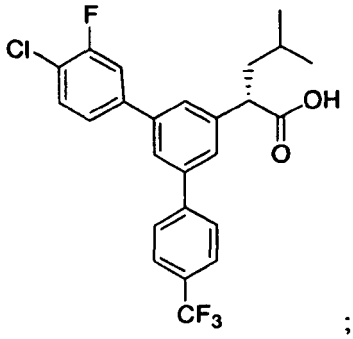

OH
O
CF3
;


F
Cl
OH
O
CF3
;

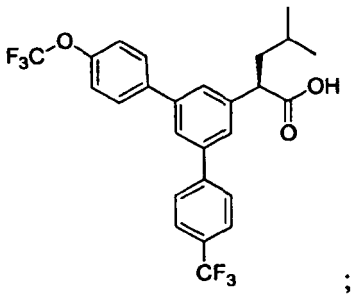

O
OH
O
CF3
;



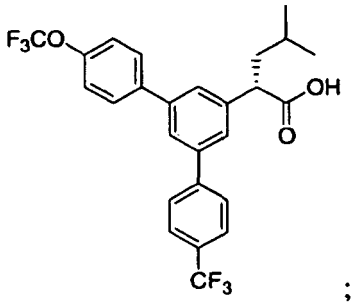
;



;



;



;

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

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como medicamento.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en un procedimiento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 mezclado con un vehiculo inerte.

10. Un procedimiento de la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las siguientes etapas:

a) tratar un compuesto dihalurofluorobenceno, preferentemente dibromofluorobenceno, con un alcohol bencílico en presencia de un hidruro de metal alcalino;

b) tratar el producto con un derivado de éster malónico adecuado en presencia de un hidruro de metal alcalino y de un haluro metálico;

c) tratar en un disolvente ácido;

d) acoplar con un derivado de ácido borónico;

e) retirar el grupo protector éter bencílico;

f) convertir el hidroxicompuesto resultante en un triflato y acoplar con un ácido borónico;

g) opcionalmente alquilar el compuesto de trifenilo resultante;

h) convertir el éster en el ácido;

11. Un procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las siguientes etapas:

a) convertir un derivado de ácido dihidroxifenilacético en un bis-triflato;

b) acoplar el bis-triflato con un ácido borónico;

c) opcionalmente alquilar el compuesto de trifenilo resultante;

d) convertir el éster en el ácido.

e) resolver la mezcla racémica en enantiomeros

12. Un procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las siguientes etapas:

a) convertir un dihidroxibenzonitrilo en un bis-triflato;

b) acoplar el bis-triflato con un ácido borónico;

c) hidrolizar del nitrilo; o

d) convertir el nitrilo en tetrazol.

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

a) preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; y

b) formular un medicamento que contiene dicho compuesto.