



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94574 (13) C2

(51) МПК

C07C 59/64 (2006.01)

C07D 295/22 (2006.01)

C07D 261/08 (2006.01)

C07D 309/06 (2006.01)

C07D 295/18 (2006.01)

C07C 235/34 (2006.01)

C07C 311/17 (2006.01)

C07C 317/22 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

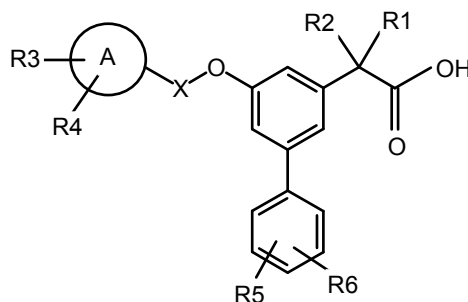
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) (БІФЕНІЛ) КАРБОНОВІ КИСЛОТИ ТА ЇХ ПОХІДНІ

1

(21) a200705555
(22) 21.10.2005
(24) 25.05.2011
(86) PCT/EP2005/011349, 21.10.2005
(31) 04025003.7
(32) 21.10.2004
(33) EP
(31) 04026125.7
(32) 04.11.2004
(33) EP
(31) 60/642,100
(32) 10.01.2005
(33) US
(46) 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.
(72) УІЛСОН ФРЕНСІС, GB, РІД ЕЛІСОН, GB, РІ-
ДЕР ВАЛЕРІ, FR/GB, ХАРРИСОН РІЧАРД ДЖОН,
GB, СУНОСЕ МІХІРО, JP/GB, ЕРНАНДЕС-ПЕРНІ
РЕМЕДИОС, ES/GB, МЕЙДЖОР ДЖЕРЕМІ, GB,
БУССАР СІРІЛЛ, FR/GB, СМЕЛТ КЕТРІН, GB,
ТЕЙЛОР ДЖЕСС, GB, ЛІФОРМЕЛ АДЕЛІН, GB,
КЕНСФІЛД ЕНДРЮ, GB, БУРКХАРДТ СВЕНЯ,
DE/GB
(73) ЦЕЛЛЬЗОМ ЛІМІТЕД, GB
(56) TAMURA Y: "NONSTEROIDAL
ANTIINFLAMMATORY AGENTS. 1. 5-ALKOXY-3-
BIPHENYLYLACETIC ACIDS AND RELATED
COMPOUNDS AS NEW POTENTIAL ANTIINFLAMMATORY AGENTS" JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY,
WASHINGTON, US, vol.20, no. 5, 1977, p.709-714
WO 2004/073705 A (CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.;
RAVEGLIA, LUCA; PERETTO, ILARIA; RADAELLI),
02.09.2004
(57) 1. Сполука загальної формули (I)

2



в якій

А є кільцем, що вибирають з групи, яка включає феніл; С₃₋₇-циклоалкіл і гетероциклі;Х є лінійною С₁₋₄-алкіленовою групою, що є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками з групи F, Cl, Br, I, і С₁₋₄-алкільними групами, необов'язково заміщеними одним або більше F, Cl, Br, I;R₁ і R₂ незалежно один від одного вибирають з групи, що включає H; алкіл, вибраний з групи CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, втор-C₄H₉, трет-C₄H₉; алкеніл, вибраний з C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, втор-C₄H₇; або R₁ і R₂, які є частиною кільця, або заміщеного або незаміщеного, яке має 3-6 атомів вуглецю і може містити в кільці один або більше гетероатомів з групи N, S або O і гетероатоми якого можуть бути однаковими або різними, якщо є присутнім більше ніж один гетероатом;R₃, R₄, R₅ і R₆ незалежно вибирають з групи, що включає H; F; Cl; Br; I; CN; OH; C(O)N(R₇R₈); S(O)₂R₇; SO₂N(R₇R₈); S(O)N(R₇R₈); N(R₇)S(O)₂R₈; N(R₈)S(O)₂R₇; S(O)₂R₇; N(R₇)S(O)₂N(R₈R_{8a}); SR₇; N(R₇R₈); N(R₇)C(O)R₈; N(R₇)C(O)N(R₈R_{8a}); N(R₇)C(O)OR₈; OC(O)N(R₇R₈); C(O)R₇; заміщений і

(13) C2

(11) 94574

(19) UA

незаміщений С₁-С₄-алкіл і заміщений і незаміщений С₁-С₄-алкокси, і де замісники обох груп С₁-С₄-алкільної і С₁-С₄-алкокси вибирають з F, Cl, Br, I, CF₃;

R₇, R₈, R_{8a} незалежно вибирають з групи, що включає H; С₁-С₄-алкіл; гетероциклілі і С₃-7-циклоалкілі, де С₁-С₄-алкілі, гетероциклілі і С₃-7-циклоалкілі є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає F, Cl, Br, I і CF₃;

і/або її фармацевтично прийнятна сіль або естер.

2. Сполука за п. 1, в якій А; Х; R₁ і R₂; і R₃, R₄, R₅ і R₆ незалежно один від одного мають наступні значення:

А є фенілом; циклопропілом; циклогексиллом або 6-членним ароматичним гетероциклом,

Х є СН₂-групою, яка є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками з групи F, Cl, Br, I, і С₁-С₄-алкільними групами, необов'язково заміщеними одним або більше F, Cl, Br, I; і/або

R₁ і R₂ є H; або R₁ є H, а R₂ є СН₃, С₂Н₅, С₃Н₇ або С₄Н₉ або їх ізомерами; або

R₁ і R₂ є СН₃, або R₁, R₂ утворюють разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані циклопропільне кільце; і/або

R₃, R₄, R₅ і R₆ незалежно вибирають з групи, що включає H; OH; С₁-С₄-алкілі або С₁-С₄-алкокси, частково або повністю заміщений F, Cl, Br, I; C(O)NH₂, S(O)₂-С₁-С₄-алкілом, S(O)₂-гетероциклілом;

і/або її фармацевтично прийнятна сіль або естер.

3. Сполука за п. 2, в якій А; Х; R₁ і R₂; і R₃, R₄, R₅ і R₆ всі мають значення, визначені у пункті 2, і/або її фармацевтично прийнятна сіль або естер.

4. Сполука за будь-яким з пунктів 1-3, в якій А; Х; R₁ і R₂; і R₃, R₄, R₅ і R₆ незалежно один від одного мають наступні значення:

А є фенілом; або

Х є СН₂ або СНСН₃; або

R₁ і R₂ є H; або R₁ є H, а R₂ є СН₃, С₂Н₅, С₃Н₇ або С₄Н₉ або їх ізомерами; або R₁ і R₂ є СН₃, або R₁, R₂ утворюють разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, циклопропільне кільце; або

R₃, R₄, R₅ і R₆ незалежно вибирають з групи, що включає H, OH, СН₃, ОСН₃, CF₃, OCF₃, C(O)NH₂, S(O)₂-С₁-С₄-алкілі, S(O)₂-гетероциклілі, F і Cl;

і/або її фармацевтично прийнятна сіль або естер.

5. Сполука за п. 4, в якій А; Х; R₁ і R₂; і R₃, R₄, R₅ і R₆ всі мають значення, визначені у пункті 4, і/або її фармацевтично прийнятна сіль або естер.

6. Сполука за п. 1, яку вибирають з групи, що включає

I) [5-(4-фторбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтову кислоту;

II) [5-(4-ізопропілбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтову кислоту;

III) [4'-трифторметил-5-(4-трифторметилбензилокси)біфеніл-3-іл]оцтову кислоту;

IV) [5-(4-метансульфонілбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтову кислоту;

V) (5-циклогексилметокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

VI) {5-[4-(піролідін-1-сульфоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл}оцтову кислоту;

VII) (5-бензилоксибіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

VIII) 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанову кислоту;

IX) (5-бензилокси-3',5'-дихлорбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

X) 5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XI) (5-бензилокси-3',5'-біс-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XII) (5-бензилокси-3',4'-дихлорбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XIII) (5-бензилокси-4'-трифторметоксибіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XIV) (5-бензилокси-3'-метоксибіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XV) (5-бензилокси-3'-карбамоїлбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XVI) (5-бензилокси-3'-гідроксибіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XVII) (5-бензилокси-4'-метансульфонілбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XVIII) (5-бензилокси-4'-сульфамоїлбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XIX) 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пропіонову кислоту;

XX) 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-2-метилпропіонову кислоту;

XXI) 1-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)циклопропанкарбонову кислоту;

XXII) (5-бензилокси-4'-фторбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXIII) (5-бензилокси-4'-хлорбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXIV) (4'-ацетиламіно-5-бензилоксибіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXV) (5-бензилокси-4'-гідроксибіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXVI) (5-бензилокси-4'-ізопропоксибіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXVII) (5-бензилокси-3',5'-дифторбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXVIII) (5-бензилокси-3'-ізопропоксибіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXIX) (5-бензилокси-4'-метоксибіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXX) (5-бензилокси-2'-метоксибіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXI) (5-бензилокси-2'-метилбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXII) (5-бензилокси-3'-метилбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXIII) (5-бензилокси-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXIV) (5-бензилокси-2'-фторбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXV) (5-бензилокси-4'-метилбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXVI) (5-бензилокси-3'-фторбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXVII) (5-бензилокси-3'-хлорбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXVIII) (5-бензилокси-3'-трифторметоксибіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXIX) 2-{5-[4-(піролідін-1-сульфоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл}пентанову кислоту;

XL) 2-(5-циклопропілметокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанову кислоту;
 XLI) [5-(4-хлорбензилокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 XLII) (5-циклопропілметокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;
 XLIII) [5-(5-метилізоксазол-3-ілметокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 XLIV) [5-(3,5-дихлорбензилокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 XLV) [5-(тетрагідропіран-4-ілметокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 XLVI) [5-(4-диметилсульфамоілбензилокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 XLVII) [5-(1-фенілетокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 XLVIII) {5-[4-(морфолін-4-карбоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбифеніл-3-іл}оцтову кислоту;
 XLIX) [4'-трифторметил-5-(3-трифторметилбензилокси)бифеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 L) [4'-трифторметил-5-(2-трифторметилбензилокси)бифеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 LI) (5-фенетилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;
 LII) [5-(тетрагідропіран-2-ілметокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 LIII) [5-(4-диметилкарбамоілбензилокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 LIV) [5-(4-метилкарбамоілбензилокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 LV) {5-[4-(піролідін-1-карбоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбифеніл-3-іл}оцтову кислоту;

LVI) {5-[4-(морфолін-4-сульфоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбифеніл-3-іл}оцтову кислоту;
 LVII) [5-(4-трифторметоксибензилокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 LVIII) [5-(2-хлорбензилокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 LIX) [5-(3-хлорбензилокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 LX) [5-(4-метилбензилокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 LXI) 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пент-4-енову кислоту;
 LXII) (R)-2-(5-циклопропілметокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанову кислоту;
 LXIII) (S)-2-(5-циклопропілметокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанову кислоту;
 LXIV) (R)-2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанову кислоту;
 LXV) (S)-2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанову кислоту;
 і/або її фармацевтично прийнятна сіль або естер.
 7. Фармацевтична композиція, що містить сполуку згідно з будь-яким з пунктів 1-6 у суміші з інертним носієм.
 8. Спосіб лікування ссавця для модуляції γ -секретази, який **відрізняється** тим, що згаданому ссавцеві вводять сполуку згідно з будь-яким з пунктів 1-6.
 9. Спосіб лікування ссавця, який має захворювання, пов'язане з підвищеним рівнем продукування А β 42, який **відрізняється** тим, що згаданому ссавцеві вводять сполуку згідно з будь-яким з пунктів 1-6.
 10. Спосіб за п. 9, де захворюванням є хвороба Альцгеймера.

Представлений винахід стосується сполук, що мають загальну формулу (I) з визначеннями А, Х, R₁-R₆, наведеними нижче і/або їх солей або естерів.

Крім того, винахід стосується застосування згаданих сполук для лікування хвороби Альцгеймера і їх застосування для модуляції активності γ -секретази.

Хвороба Альцгеймера є найбільш поширеною формою пов'язаних з віком нейродегенеративних захворювань.

Вона в основному, але невинятково, пов'язана з старінням і клінічно присутня не тільки внаслідок прогресування втрати пам'яті, когнітивних здібностей, здатності до мислення і умовиводів, але також емоційної нестійкості і поступово приводить до тяжкого розумового погіршення і смерті.

Визначальними патологічними ознаками хвороби Альцгеймера є присутність нейрофібрилярних перекутів і амілоїдних бляшок у мозку, які, як припускають, також грають головну роль у патогенезі хвороби.

Ці бляшки в основному складаються з пептидів, що утворюються як продукти розщеплення

попередника амілоїдного білка (APP), білка, що складається з 695 амінокислотних залишків, функція якого до сих пір була всього лише предметом різноманітних гіпотез.

Процесінг APP відбувається у дві стадії; у першій стадії (каталізований β -секретазою) відбувається підсилення виділення пептиду і мембранозв'язаного C99-фрагмента.

C99 є субстратом для вторинної протеолітичної активності опосередкованої γ -секретазою, яка між іншим, приводить до продукування пептидів у діапазоні 37-42 залишків.

Кількість подовженої ізоформи, А β 42, є вибірково підвищеною у пацієнтів, які несуть певні мутації у конкретному протеїні (пресеніліні), і ці мутації були скорельовані з сімейною формою з раннім початком хвороби Альцгеймера.

Таким чином, багатьма спеціалістами вважається, що А β 42 є головною причиною патогенезу хвороби Альцгеймера.

Тепер стало відомо, що активність γ -секретази не можна приписувати одному конкретному протеїну, але встановлено, що вона пов'язана з групою різних протеїнів, що включають Aph1, Nicastrin,

Пресенілін і Реп-2 (розглянутих у De Strooper (2003) *Neuron* 38, 9).

Таким чином, хоча молекулярний механізм другої стадії розщеплення до сих пір залишається неясним, γ -секретазний комплекс стає однією з головних цілей у пошуку сполук для лікування хвороби Альцгеймера.

Інші підходи у пошуку нового лікування виходять з епідеміологічних досліджень, прикладом є виявлення того, що захоплення певних нестероїдних протизапальних препаратів ("NSAIDs"), як вважається, корелюється з зниженим ризиком розвитку хвороби Альцгеймера (Akiyama і інші (2000) *Neurobiol. Aging* 21, 383; McGeer і інші (1996) *Neurology* 47, 425; Rogers і інші (1993) *Neurology* 43, 1609; Anthony і інші (2004) *Neurology* 54, 2066; Stewart і інші (1997) *Neurology* 48, 626; In't Veld і інші (1999) *Neurobiol. Aging* 19, 607).

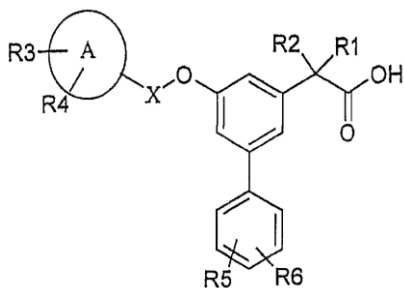
Дійсно, останнім часом, це відкриття було підтверджено біохімічними дослідженнями, в яких вплив певних NSAIDs на γ -секретазу був описаний у (Weggen і інші (2001) *Nature* 414, 6860, 212; Morihara і інші (2002) *J. Neurochem.* 4, 1009; Eriksen (2003) *J. Clin. Invest.* 112,440).

Розробка наступних сполук демонструє подібну дію, що до сих пір утруднювалася відсутністю розуміння молекулярного механізму описаних впливів.

Таким чином, існує велика потреба у нових сполуках, які моделюють активність γ -секретазу, таким чином відкриваючи нові шляхи для лікування хвороби Альцгеймера.

Цілью даного винаходу є забезпечення таких сполук.

Ціль досягається за допомогою сполуки загальної формули (I)



в якій

A є кільцем, що вибирають з групи, що включає феніл; C₃₋₇ циклоалкіл; і гетероциклі;

X є лінійною C₁-C₄ алкіленовою групою, що є необов'язково заміщеною одним а більше замісниками з групи F, Cl, Br, I і C₁-C₄ алкільними групами необов'язково заміщеними одним або більше F, Cl, Br, I;

R₁ і R₂ незалежно один від одного вибирають з групи, що включає H; алкіл, вибраний з групи CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, втор-C₄H₉, трет-C₄H₉; алкеніл, вибраний з C₂H₃, i-C₃H₅, n-C₃H₅, n-C₄H₇, i-C₄H₇, втор-C₄H₇; або R₁ і R₂, які є частиною кільця, або заміщеного або незаміщеного, яке має 3- 6 атомів вуглецю і може містити в кільці один або більше гетероатомів з групи N, S або O і, гетероатоми якого можуть бути однаковими

ми або різними, якщо є присутнім більше ніж один гетероатом;

R₃, R₄, R₅ і R₆ незалежно вибирають з групи, що включає H; F; Cl; Br; I; CN; OH; C(O)N(R₇R₈); S(O)₂R₇; SO₂N(R₇R₈); S(O)N(R₇R₈); N(R₇)S(O)₂R₈; N(R₈)S(O)R₈; S(O)₂R₇; N(R₇)S(O)₂N(R₈R_{8a}); SR₇; N(R₇R₈); N(R₇)C(O)R₈; N(R₇)C(O)N(R₈R_{8a}); N(R₇)C(O)OR₈; OC(O)N(R₇R₈); C(O)R₇; заміщений і незаміщений C₁-C₄-алкіл і заміщений і незаміщений C₁-C₄-алкокси, і де замісники обох груп C₁-C₄-алкіл і C₁-C₄-алкокси вибирають з F, Cl, Br, I, CF₃;

R₇, R₈, R_{8a} незалежно вибирають з групи, що включає H; C₁-C₄-алкіл; гетероциклі; і C₃₋₇ циклоалкіл, де C₁-C₄-алкіл; гетероциклі; і C₃₋₇ циклоалкіл є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками незалежно вибраними з групи, що включає F, Cl, Br, I і CF₃; і/або її солі або естеру.

Термін "заміщений", як використовується в даному контексті, означає як часткове так повне заміщення. Замісники можуть бути або заміщеними, або незаміщеними.

Естери є естерами згідно з формулою (I), в яких H карбоксильної групи замінений органічним залишком R_{7a}. Придатні органічні залишки відомі спеціалісту даної галузі. Переважні R_{7a} включають наступні:

Незаміщений або принаймні однозаміщений алкіл, переважно C₁-C₁₀ алкіл, алкеніл, переважно C₂-C₁₀-алкеніл, алкініл, переважно C₃-C₁₀-алкініл і незаміщене або принаймні однозаміщене, насичене або ненасичене, неароматичне або ароматичне кільце з 3-6 атомами вуглецю, і яке може містити в кільці один або більше гетероатомів з групи N, S або O, і в якому гетероатоми можуть бути однакови або різними, коли присутній більше ніж один гетероатом. Згадані замісники вибирають з групи, що включає галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, N, S, O, карбоксил, сульфоніл і їм подібні і, який може бути потім заміщений.

Приклади даних ароматичних груп включають арильні групи, наприклад, фенільні групи і гетероарильні групи, в яких арильні і гетероарильні групи можуть бути заміщені, переважно наведеними вище замісниками.

Термін "C₁-C₄-алкіл" означає метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил і трет-бутил.

"C₃₋₇ циклоалкільне" або "C₃₋₇ циклоалкільне кільце" означає циклічний алкільний ланцюг з 3- 7 атомами вуглецю, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил. Кожний атом вуглеводню циклоалкільного вуглецю може бути замінений замісником.

"Гетероциклі" або "гетероцикл" означає циклопентанове, циклогексанове або циклогептанове кільце, яке може містити до максимальної кількості подвійних зв'язків (ароматичне або неароматичне кільце, яке є повністю, частково або ненасиченим), в якому принаймні від одного атому вуглецю до 4 атомів вуглецю замінені гетероатомами, вибраними з групи, що включає сірку (включно з -S(O)-, -S(O)₂-), кисень і азот (включно з =N(O)-) і, де кільце зв'язане з залишком молекули через атом вуглецю або азоту. Приклади гетероциклу включають, але не обмежуються, фуран, тіофен, пірол, піролін, імідазол, імідазолін, піразол, піразолін,

оксазол, оксазолін, ізоксазол, ізоксазолін, тiazол, тiazолін, ізотiazол, ізотiazолін, тiадiazол, тiодiazолін, тетрагiдрoфурaн, тетрагiдрoтiофeн, пiрoлiдiн, iмiдaзoлiдiн, пiрaзoлiдiн, oкcaзoлiдiн, iзoкcaзoлiдiн, тiаzолiдiн, iзoтiаzолiдiн, тiаdiazолiдiн, сульфoлaн, пiрaн, дигiдрoпiрaн, тетрагiдрoпiрaн, iмiдaзoлiдiн, пiридин, пiридaзин, пiрaзин, пiримидин, пiпepaзин, пiпepидин, мopфoлiн, тетpазол, тpиaзoл, тpиaзoлiдiн, тетpазoлiдiн, aзeпiн aбo гoмoпi-пepaзин. "Гетepoцикл" oзнaчae тaкoж aзeтидин.

В переважних втіленнях, винахід стосується сполуки загальної формули (I), в якій А; Х; R₁ і R₂; і R₃, R₄, R₅ і R₆ незалежно один від одного мають наступні значення:

А є фенілом; циклопропілом; циклогексиллом; або 6-членним ароматичним гетероциклом.

Х є CH₂ групою, яка є необов'язково заміщеною одним або більше замісниками з групи F, Cl, Br, I і C₁-C₄ алкільними групами необов'язково заміщеними одним або більше F, Cl, Br, I; і/або

R₁ і R₂ є H; або R₁ є H, а R₂ є CH₃, C₂H₅, C₃H₇ або C₄H₉ або їх ізомерами; або R₁ і R₂ є CH₃ або R₁, R₂ утворюють разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані циклопропільне кільце; і/або

R₃, R₄, R₅ і R₆ незалежно вибирають з групи, що включає H; OH; C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкокси, частково або повністю заміщений F, Cl, Br, I; C(O)NH₂, S(O)₂-C₁-C₄-алкілом, S(O)₂-гетероциклілом; і/або її солі або естеру.

Серед цієї групи втілень, ще більш переважним є, коли всі групи А; Х; R₁ і R₂; і R₃, R₄, R₅ і R₆ мають значення визначені раніше.

Більш переважним є, коли А; Х; R₁ і R₂; і R₃, R₄, R₅ і R₆ незалежно одна від одної мають наступні значення:

А є фенілом; і/або

Х є CH₂ або CHCH₃; і/або

R₁ і R₂ є H; або R₁ є H, а R₂ є CH₃, C₂H₅, C₃H₇ або C₄H₉ або їх ізомерами; або R₁ і R₂ є CH₃ або R₁, R₂ утворюють разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, циклопропільне кільце; і/або

R₃, R₄, R₅ і R₆ незалежно вибирають з групи, що включає H, OH, CH₃, OCH₃, CF₃, OCF₃, C(O)NH₂, S(O)₂-C₁-C₄-алкіл, S(O)₂-гетероцикліл, F, і Cl;

і/або її солі або естеру.

Серед цієї групи втілень, ще більш переважним є, коли всі групи А; Х; R₁ і R₂; і R₃, R₄, R₅ і R₆ мають значення визначені раніше.

У найбільш переважному втіленні, винахід стосується сполук, що вибирають з групи, яка включає

I) [5-(4-Фторбензилокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтову кислоту;

II) [5-(4-Ізопропілбензилокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтову кислоту;

III) [4'-Трифторметил-5-(4-трифторметилбензилокси)бифеніл-3-іл]оцтову кислоту;

IV) [5-(4-Метансульфонілбензилокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтову кислоту;

V) (5-Циклогексилметокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

VI) {5-[4-(Піролідін-1-сульфоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбифеніл-3-іл}оцтову кислоту;

VII) (5-Бензилоксибифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

VIII) 2-(5-Бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанову кислоту;

IX) (5-Бензилокси-3',5'-дихлорбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

X) 5-Бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XI) (5-Бензилокси-3'5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XII) (5-Бензилокси-3',4'-дихлорбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XIII) (5-Бензилокси-4'-трифторметоксибифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XIV) (5-Бензилокси-3'-метоксибифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XV) (5-Бензилокси-3'-карбамоїлбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XVI) (5-Бензилокси-3'-гідроксибифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XVII) (5-Бензилокси-4'-метансульфонілбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XVIII) (5-Бензилокси-4'-сульфамоїлбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XIX) 2-(5-Бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пропіонову кислоту;

XX) 2-(5-Бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-2-метилпропіонову кислоту;

XXI) 1-(5-Бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)циклопропанкарбонову кислоту;

XXII) (5-Бензилокси-4'-фторбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXIII) (5-Бензилокси-4'-хлорбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXIV) (4'-Ацетиламіно-5-бензилоксибифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXV) (5-Бензилокси-4'-гідроксибифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXVI) (5-Бензилокси-4'-ізопропоксибифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXVII) (5-Бензилокси-3',5'-дифторбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXVIII) (5-Бензилокси-3'-ізопропоксибифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXIX) (5-Бензилокси-4'-метоксибифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXX) (5-Бензилокси-2'-метоксибифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXI) (5-Бензилокси-2'-метилбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXII) (5-Бензилокси-3'-метилбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXIII) (5-Бензилокси-3'-трифторметилбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXIV) (5-Бензилокси-2'-фторбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXV) (5-Бензилокси-4'-метилбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXVI) (5-Бензилокси-3'-фторбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXVII) (5-Бензилокси-3'-хлорбифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXVIII) (5-Бензилокси-3'-трифторметоксибифеніл-3-іл)оцтову кислоту;

XXXIX) 2-{5-[4-(Піролідин-1-сульфоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл}пентанову кислоту;
 XL) 2-(5-Циклопропілметокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанову кислоту;
 XLI) [5-(4-Хлорбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 XLII) (5-Циклопропілметокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;
 XLIII) [5-(5-Метилізоксазол-3-ілметокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 XLIV) [5-(3,5-Дихлорбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 XLV) [5-(Тетрагідропіран-4-ілметокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 XLVI) [5-(4-Диметилсульфамойлбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 XLVII) [5-(1-Фенілетокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 XLVIII) {5-[4-(Морфолін-4-карбоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл}оцтову кислоту;
 XLIX) [4'-Трифторметил-5-(3-трифторметилбензилокси)біфеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 L) [4'-Трифторметил-5-(2-трифторметилбензилокси)біфеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 LI) (5-Фенетилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту;
 LII) [5-(Тетрагідропіран-2-ілметокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 LIII) [5-(4-Диметилкарбамоїлбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 LIV) [5-(4-Метилкарбамоїлбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 LV) {5-[4-(Піролідин-1-карбоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл}оцтову кислоту;
 LVI) {5-[4-(Морфолін-4-сульфоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл}оцтову кислоту;
 LVII) [5-(4-Трифторметоксибензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 LVIII) [5-(2-Хлорбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 LIX) [5-(3-Хлорбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 LX) [5-(4-Метилбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтову кислоту;
 LXI) 2-(5-Бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-пент-4-енову кислоту;
 LXII) (R)-2-(5-Циклопропілметокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанову кислоту;
 LXIII) (S)-2-(5-Циклопропілметокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанову кислоту;
 LXIV) (R)-2-(5-Бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанову кислоту;
 LXV) (S)-2-(5-Бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанову кислоту;
 і/або їх солі або естери.

Деякі з сполук винаходу і/або їх солі або естери будуть існувати у різноманітних стереоізомерних формах. Всі з цих форм є об'єктами винаходу.

Надалі описані типові солі сполук згідно з винаходом, які включені в цей документ. Перелік різноманітних солей заявлених нижче не означає, що він ними завершується і обмежується.

Сполуки, згідно з винаходом, які містять одну або більше кислотних груп можуть використовуватися згідно з винаходом, наприклад, у вигляді їх солей лужних металів, солей лужноземельних металів або амонієвих солей. Більш конкретні приклади таких солей включають солі натрію, солі калію, солі кальцію, солі магнію або солі з амонієм або органічними амінами такими як, наприклад, етиламін, етаноламін, триетаноламін або амінокислоти.

Сполуки, згідно з винаходом, які містять одну або більше основних груп, тобто груп, які можуть бути протоновані, можуть використовуватися згідно з винаходом у формі їх адитивних солей з неорганічними або органічними кислотами.

Приклади придатних кислот включають хлорводень, бромоводень, фосфорну кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, метансульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, нафталіндисульфонову кислоту, щавелеву кислоту, оцтову кислоту, винну кислоту, молочну кислоту, саліцилову кислоту, бензойну кислоту, мурашину кислоту, пропіонову кислоту, півалінову кислоту, діетилоцтову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, пімелінову кислоту, фумарову кислоту, малеїнову кислоту, яблучну кислоту, сульфамінову кислоту, фенілпропіонову кислоту, глюконову кислоту, аскорбінову кислоту, ізонікотинову кислоту, лимонну кислоту, адипінову кислоту та інші кислоти, відомі спеціалісту цієї галузі.

Термін "фармацевтично прийнятний" означає схвалений агенством по оцінці медичної продукції таким як EMEA (Європа) і/або FDA (США) і/або будь-яким іншим національним агенством по оцінці медичної продукції для застосування у тварин, переважно у людей.

Сполуки, згідно з винаходом, які містять декілька основних груп можуть одночасно утворювати різноманітні солі.

Коли сполука, згідно з винаходом, одночасно містить кислотні і основні групи в молекулі, винахід також включає, крім згаданих солевих форм, внутрішні солі або бетаїни.

Відповідні солі сполук, згідно з винаходом, можуть одержуватися стандартними способами, які відомі спеціалісту цієї галузі, наприклад, шляхом взаємодії їх з органічною або неорганічною кислотою або основою у розчиннику або диспергувальному агенті, або за допомогою аніонообміну або катіонообміну з іншими солями.

Крім того, винахід включає всі солі сполук, згідно з винаходом, які внаслідок низької фізіологічної сумісності, не придатні для безпосереднього застосування у фармацевтиці, але які можуть використовуватися, наприклад, як проміжні сполуки для хімічних реакцій або для одержання фармацевтично придатних солей, або які могли б бути придатними для вивчення сполуки, що модулює активність γ -секретази, згідно з винаходом, в будь-який прийнятний спосіб, такий як будь-яке дослідження *in vitro*.

Представлений винахід, крім того, включає всі сольвати сполук, згідно з винаходом.

Представлений винахід, крім того, включає похідні/проліки (включаючи їх солі) сполук, згідно з

винаходом, які містять фізіологічно прийнятні і здатні до розщеплення групи і які метаболізуються у тварин, переважно ссавців, найбільш переважно у людей у сполуку, згідно з винаходом.

Представлений винахід, крім того, включає метаболіти сполук, згідно з винаходом.

Термін "метаболіти" стосується всіх молекул, утворених з будь-якої сполуки, згідно з винаходом, в клітині або організмі, переважно ссавця.

Переважно термін "метаболіти" стосується молекул, які відрізняються від будь-якої молекули, що присутня в будь-якій такій клітині або організмі при фізіологічних умовах.

Структура метаболітів сполук згідно з винаходом, може бути очевидна будь-якому спеціалісту даної галузі, використовуючи різноманітні придатні способи.

Сполуки згідно з загальною формулою (I) можуть одержуватися відповідно до способів, опублікованих в літературі або за допомогою аналогічних способів.

Способи синтезу сполук описані, наприклад, у Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, and Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York.

У залежності від обставин конкретного випадку, для уникнення побічних реакцій під час синтезу сполуки загальної формули (I), може бути необхідним або переважним тимчасово заблокувати функціональні групи шляхом введення захисних груп і зняти з них захист на пізнішій стадії синтезу, або ввести функціональні групи у формі груп попередників і на пізнішій стадії перетворити їх на бажані функціональні групи. Придатні стратегії синтезу, захисні групи і групи попередники відомі спеціалісту даної галузі.

Якщо бажано, сполуки формули (I) можуть бути очищені за допомогою стандартних способів очищення, наприклад, шляхом перекристалізації або хроматографією. Вихідні матеріали для одержання сполук формули (I) є доступні в продажу або можуть одержуватися відповідно до або аналогічно способам, наведеним у літературі.

Вищезазначене може використовуватися як основа для одержання інших сполук, згідно з винаходом, за допомогою деяких способів добре відомих спеціалісту даної галузі.

Особливо, сполуки згідно з винаходом, є придатними для лікування хвороби Альцгеймера.

Деталізація щодо згаданого використання буде розкрита надалі.

Сполуки можуть використовуватися для модуляції активності γ -секретази.

Термін "модуляція активності γ -секретази", як використовується в даному контексті, стосується впливу γ -секретазним комплексом на процесінг APP. Переважним чином він стосується впливу, при якому загальна інтенсивність процесінгу APP залишається суттєвою, як і у випадку без застосування згаданих сполук, але при якому співставні кількості продуктів процесінгу змінювалися, більш переважно таким чином, що зменшувалася кількість продукованого A β 42-пептиду.

Попередньо було продемонстровано, що комплексна γ -секретаза також залучена у процесінг Notch-білка. Notch є сигнальним білком, який відіграє ключову роль у процесах, розвиваються (наприклад, розглянутих у Schweisguth F (2004) Curr. Biol. 14, R1 29).

Що стосується застосування згаданих сполук для модуляції активності γ -секретази в лікуванні, вважається особливо корисним не впливати на активність Notch-процесінгу активності γ -секретази для того, щоб уникнути очікуваних небажаних побічних ефектів. Таким чином, перевага надається сполукам, які не виявляють впливу на активність Notch-процесінгу комплексної γ -секретази.

Згідно з винаходом, "вплив на активність Notch процесінгу" включає як інгібування так і активацію активності Notch-процесінгу за допомогою певного фактору.

Сполуку визначають, як та, що не має впливу на активність Notch процесінгу, якщо згаданий фактор є менше ніж 20, переважно менше ніж 10, більш переважно менше ніж 5, найбільш переважно менше ніж 2 у порівняльному аналізі, як описано у Shimizu і інші (2000) Mol. Cell. Biol. 20: 6913 при концентрації 30 мкМ.

Така модуляція γ -секретази може бути проведена, наприклад, у тварин таких як ссавці. Прикладами таких ссавців є миші, щури, морські свинки, мавпи, собаки, коти. Модуляція може бути також проведена у людей.

В конкретному втіленні винаходу, згадану модуляцію здійснювали in vitro або у культурі клітин.

Як відомо спеціалісту даної галузі, деякі дослідження in vitro і у культурі клітин є відомими.

Приклад такого дослідження описаний у WO-03/008635.

Концентрації різноманітних продуктів розщеплення γ -секретази (A β -пептидів) можуть бути визначені різноманітними способами відомими спеціалісту даної галузі. Приклади таких способів включають визначення пептидів за допомогою маспектрометрії або виявлення за допомогою антитіл.

Придатні антитіла є наявні у продажу, наприклад, від фірми The Genetics Company, Inc., Switzerland.

Подальша інформація розкрита, наприклад, у N. Ida і інші (1996) J. Biol. Chem. 271, 22908, і M. Jensen і інші (2000) Mol. Med. 6, 291. Набори на основі антитіл також наявні у продажу від фірми Innogenetics, Belgium.

Клітини, які можуть використовуватися в таких дослідженнях, включають клітини, які фізіологічно експресують комплексну γ -секретазу і клітини, які тимчасово або стабільно експресують деякі або всі interactors (складові) комплексної γ -секретази.

Численні доступні клітинні лінії прийнятні для таких досліджень відомі спеціалісту цієї галузі.

Клітини і клітинні лінії нейронного або гліального походження є особливо придатними. Крім того, можуть використовуватися клітини і тканини мозку також, як можуть використовуватися і їх гомогенати і мембранні препарати.

Такі дослідження могли б бути проведені, наприклад, для вивчення впливу сполук, згідно з ви-

находом, в різноманітних експериментальних умовах і формах.

Крім того, такі дослідження могли б бути проведені як частина функціональних досліджень на комплексній γ -секретазі.

Наприклад, або одну або більше interactors (складових) (або в їх формі дикого типу або, що несуть певні мутації і/або модифікації) комплексної γ -секретазі тварини, переважно ссавця, більш переважно людей, могли б бути експресовані в певні лінії клітин і вплив сполук, згідно з винаходом, міг би бути досліджений.

Мutowані форми використовуваної(их) interactor(s) (складової(их)) можуть бути або мutowаними, які були описані у певних тварин, переважно ссавців, більш переважно людей або мutowаними формами, які не були раніше описані у згаданих тварин.

Модифікації interactors (складових) комплексної γ -секретазі включають і будь-яку фізіологічну модифікацію згаданих interactors (складових) і інші модифікації, які були описані як модифікації білків у біологічній системі.

Приклади таких модифікацій включають, але не обмежуються ними, глікозилювання, фосфорилювання, пренілювання, миристилювання і фарнезилювання.

Крім того, сполуки, згідно з винаходом, можуть використовуватися для виготовлення лікарського препарату для модуляції активності γ -секретазі.

Винахід також стосується застосування згаданих сполук для виготовлення лікарського препарату для модуляції активності γ -секретазі.

Активність γ -секретазі може бути модульована різними шляхами, тобто, що приводять в результаті до різних профілів різноманітних А β -пептидів.

Перевага надається використанням сполуки для модуляції активності γ -секретазі, що приводять в результаті до зменшення відносної кількості виробленого А β 42-білка.

Відповідні дозування, шляхи введення, рецептури і т.п. розкриті нижче.

Крім того, винахід стосується використання сполук, згідно з винаходом, для лікування захворювання, пов'язаного з підвищенням рівнем продукування А β 42.

Термін "лікування", як використовується в даному контексті, стосується всіх процесів, при яких може бути призупинено, затримано або припинено розвинення захворювання, але не означає обов'язкове усунення всіх симптомів.

Термін "підвищений рівень продукування А β 42", як використовується в даному контексті, стосується умови, при якій інтенсивність продукування А β 42-пептиду підвищується внаслідок загального підсилення процесінгу APP або, переважно, він стосується умови, при якій продукування А β 42 пептиду підвищується внаслідок модифікації профілю процесінгу APP в порівнянні з ситуацією дикого типу/непатологічною. Як наведено вище, такий підвищений рівень А β 42 є ознакою пацієнтів, у яких розвивається або які страждають від хвороби Альцгеймера.

Крім того, винахід стосується композиції, яка містить сполуку, згідно з винаходом, у суміші з інертним носієм.

В переважному втіленні винаходу, винахід стосується композиції, що містить сполуку, згідно з винаходом, у суміші з інертним носієм, де згаданим носієм є фармацевтичний носій.

Термін "носій" стосується розбавника, ад'юванта, ексціпієнта або інертного розчинника, з яким призначається сполука. Такі фармацевтичні носії можуть бути стерильними рідинами, такими як вода і масла, включаючи масла, тваринного, рослинного або синтетичного походження, включаючи, але не обмежуючись ними арахісове масло, соєве масло, мінеральне масло, кунжутне масло і їм подібні. Вода є переважним носієм, при призначенні фармацевтичної композиції оральним шляхом введення. Сольовий розчин і водний розчин декстрази є переважними носіями, якщо фармацевтичну композицію призначають внутрішньовенно. Сольові розчини і водні розчини декстрази і гліцерину переважно використовують як рідинні носії для введення розчинів ін'єкцією. Придатні фармацевтичні ексціпієнти включають крохмаль, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, крейду, силікагель, стеарат натрію, гліцеролмоностеарат, тальк, хлорид натрію, сухе збиране молоко, гліцерин, пропілен, гліколь, воду, етанол і їм подібні. Композиція, при необхідності, може також містити незначні кількості змочувальних або емульгуювальних агентів, або агентів рН буферизації. Ці композиції можуть застосовуватися у формі розчинів, суспензій, емульсій, таблеток, пігулок, капсул, порошків, рецептур довготривалого вивільнення і їм подібних. Композиція може бути сформована у вигляді супозиторію, з стандартними зв'язувальними речовинами і носіями такими як тригліцериди. Оральна рецептура може включати стандартні носії такі як фармацевтичних якостей маніт, лактозу, крохмаль, стеарат магнію, сахарин натрію, целюлозу, карбонат магнію і т.п.. Приклади придатних фармацевтичних носіїв описані у E.W. Martin "Remington's Pharmaceutical Sciences". Такі композиції будуть містити терапевтично ефективну кількість сполуки, переважно в очищеній формі, разом з придатною кількістю носія так, щоб забезпечити форму придатну для введення пацієнту. Рецептура, повинна узгоджуватися з способом введення.

Крім того, винахід стосується способу одержання сполуки, згідно з винаходом, який включає стадії конденсування похідної фенілоцтової кислоти, при необхідності, згадана похідна є захищеною відповідною ароматичною сполукою і необов'язково подальше модифікування і зняття захисту, з одержаної таким чином біфенільної сполуки.

В першому втіленні винаходу похідна дигідроксифенілоцтової кислоти може бути алкільована за допомогою галоїдного бензилу, типово, бромистого бензилу, з використанням неорганічної основи такої як карбонат лужного металу, типово, карбонату калію в придатному розчиннику такому як ацетонітрил. Одержаний спирт може бути перетворений на трифлат, з використанням, наприклад, ангідриду трифторметансульфонової кислоти,

органічної основи, такої як піридин і в придатному розчиннику такому як дихлорметан. Одержаний трифлат потім може бути приконденсований до борної кислоти при різноманітних умовах, відомих спеціалістам даної галузі, таких як реакція конденсування Сузукі, типово, з використанням розчинника такого як 1,2-диметоксигетан, галогеніду лужного металу такого як фторид селену і палладієвої сполуки такої як тетракіс(трифенілфосфін)палладій (0).

При необхідності, спосіб для одержання сполуки, згідно з представленим винаходом, крім того, включає стадію взаємодії біфенільної сполуки з придатним галогенідом або дигалогенідом, з одержанням в результаті чого сполуки, згідно з представленим винаходом, в якій, принаймні, один з R_1 , R_2 є іншим ніж H.

Перетворення естеру на кислоту може бути здійснено, використовуючи основу таку як гідроксид лужного металу, типово, гідроксид літію, у присутності води і інших придатних розчинників таких як тетрагідрофуран і метанол.

В іншому втіленні винаходу, для одержання сполуки, згідно з представленим винаходом, дибромфторбензол може бути оброблений бензиловим спиртом у присутності гідриду лужного металу, типово, гідриду натрію, в придатному апротонному розчиннику такому як тетрагідрофуран. Продукт може бути оброблений за допомогою придатної похідної маленової кислоти, такої як трет-бутиловий естер етиловий естер маленової кислоти, у присутності гідриду лужного металу, типово, гідриду натрію і металгалогеніду, типово, галогеніду міді, переважно броміду міді. Подальшою обробкою у кислотному розчиннику такому як оцтова кислота при підвищеній температурі одержували естер бензилоксибромфенілоцтової кислоти. Одержана речовина може бути приконденсована до борної кислоти при різноманітних умовах, відомих спеціалістам даної галузі, таких як реакція конденсування Сузукі, типово, з використанням розчинників таких як 1,2-диметоксигетан і вода, карбонат лужного металу такий як карбонат калію і палладієвої сполуки такої як тетракіс(трифенілфосфін)палладій (0).

Перетворення естеру на кислоту може бути здійснено, з використанням основи такої як гідроксид лужного металу, типово, гідроксид літію у присутності води і інших придатних розчинників таких як тетрагідрофуран і метанол.

При необхідності, біфенілкарбонова кислота може бути алкільована шляхом обробки у придатному апротонному розчиннику такому як тетрагідрофуран за допомогою придатної основи такої як гексаметилдисилазид металу, типово, LiHMDS і придатного галогеніду при придатній температурі, типово, при -15°C .

В іншому втіленні винаходу така група може бути введена шляхом обробки естеру в придатному розчиннику такому як ДМФ за допомогою основи такої як гідрид лужного металу, типово, гідрид натрію при придатній температурі, такий як -4°C і за допомогою придатного галогеніду.

Перетворення естеру на кислоту може бути здійснено з використанням основи такої як гідрок-

сид лужного металу, типово, гідроксид літію у присутності води і інших придатних розчинників таких як тетрагідрофуран і метанол.

Крім того, винахід стосується способу для виготовлення лікарського препарату, який включає:

а) одержання сполуки, згідно з винаходом

б) виготовлення лікарського препарату, що містить згадану сполуку.

Сполуки, згідно з винаходом, і їх фармацевтично прийнятні солі, при необхідності, в комбінації з іншими фармацевтично активними сполуками придатними для лікування або попередження хвороби Альцгеймера такими як Арісепт (Eisai), Доппенезил (Pfizer), Когнекс (Warner-Lambert), Такрин (Warner-Lambert), Акскура (Merz), Мемантин (Merz) або з будь-якими лікарськими препаратами, відомими спеціалісту в даній галузі, придатними для лікування або попередження хвороби Альцгеймера, можуть бути введені тваринам, переважно ссавцям і, зокрема людині як лікарські засоби самі по собі, у сумішах один з іншим або у формі фармацевтичних препаратів.

Різнноманітні системи доставки є відомими і можуть бути застосовані для введення сполуки, згідно з винаходом, для лікування хвороби Альцгеймера/для модуляції активності γ -секретази, наприклад, інкапсуляція в ліпосоми, мікрочастинки і мікрокапсули

Якщо не має необхідності в прямій доставці до центральної нервової системи, переважно мозку, корисно вибрати і/або змінити способи доставки таким чином, щоб забезпечити можливість фармацевтичній сполуці подолати гемато-енцефалічний бар'єр.

Способи введення включають, але не обмежуються ними, інтрадермальний, внутрішньом'язовий, внутрішньочеревинний, внутрішньовенний, підшкірний, інтраназальний, перидуральний і оральний шляхи. Сполуки можуть бути введені будь-яким стандартним шляхом, наприклад, вливанням, болюсною ін'єкцією, абсорбцією через епітеліальні або слизовошкірні вистілки і може бути введений разом з іншими біологічно активними агентами.

Введення може бути системним або місцевим. Крім того, може бути бажаним введення фармацевтичних композицій, згідно з винаходом, до центральної нервової системи будь-яким придатним шляхом, включаючи інтравентрикулярну і інтратекальну ін'єкцію; введення інтравентрикулярною ін'єкцією може бути полегшено за допомогою інтравентрикулярного катетера, наприклад, приєднаного до резервуару, такого як резервуар Ом-майя. Легеневе введення може також застосовуватися, наприклад, шляхом застосування інгалятора або розпилювача і складу з агентом для розпилення.

В іншому втіленні винаходу, сполука може доставлятися у везикулі, зокрема, ліпосоми (Langer (1990) Science 249, 1527; Treat і інші (1989) Liposomes y the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler, eds., Liss, New York, 353; Lopez-Berestein, ibid., 317).

Ще в одному втіленні винаходу, сполука може доставлятися за допомогою системи контролюваного вивільнення. Ще в одному втіленні винаходу,

може використовуватися насос (Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14, 201; Buchwald і інші (1980) Surgery 88, 507; Saudek і інші (1989) N. Engl. J. Med. 321, 574). В іншому втіленні винаходу, можуть використовуватися полімерні матеріали (Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise, eds., CRC Press, Boca Raton, Florida (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball, eds., Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas (1983) Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23, 61; Levy і інші (1985) Science 228, 190; During і інші (1989) Ann. Neurol. 25, 351; Howard і інші (1989) J. Neurosurg. 71, 858). В іншому втіленні винаходу, система контрольованого вивільнення може бути розміщена поблизу терапевтичної мішені, тобто, мозку, в такому випадку необхідна тільки частина загальної дози (наприклад, Goodson, 1984, у: Medical Applications of Controlled Release, supra, Vol. 2, 115). Інші системи контрольованого вивільнення описані в огляді у Langer (1990, Science 249, 1527).

Для вибору придатного шляху введення, спеціаліст даної галузі, повинен також розглянути шляхи введення, які були вибрані для інших відомих лікарських засобів проти хвороби Альцгеймера. Наприклад, Арицепт/Донепезил і Когнекс/Такрин (всі інгібітори ацетилхолінестерази) приймаються орально, Аксура/Мемантин (антагоніст NMDA-рецептора) вводяться і у вигляді таблеток/рідини і у вигляді розчину для внутрішньовенного введення.

Крім того, спеціаліст даної галузі, повинен враховувати корисні дані щодо шляхів введення членів NSAID-родини в клінічних випробуваннях і інших дослідженнях, що вивчають їх вплив на хворобу Альцгеймера.

Для вибору придатного дозування, спеціаліст даної галузі повинен підібрати дозування, яке буде виявляти себе нетоксичним у передклінічних і/або клінічних дослідженнях і яке буде узгоджуватися з наданими раніше оцінками або, яке може відхилятися від них.

Точна доза, що буде застосовуватися в рецептурі, буде також залежати від шляху введення і серйозності захворювання або розладу і повинна вирішуватися відповідно до оцінки лікаря, який практикує, і обставин кожного пацієнта. Однак, придатні діапазони доз для внутрішньовенного введення, як правило, складають приблизно 20-500 мікрограмів активної сполуки на кілограм маси тіла. Придатні діапазони доз для інтраназального введення, як правило, складають приблизно від 0,01 мг/кг маси тіла до 1 мг/кг маси тіла. Ефективні дози можуть бути екстрапольовані по кривих залежності доза-відповідь, одержаних з системних досліджень in vitro або експериментальна модель на тварині.

Типовою експериментальною моделлю на тварині є штам трансгенної миши "Tg2576", включаючи APP695-форму з подвійною мутацією KM670/671NL. Для посилення дивіться, наприклад, патент США 5877399 і Hsiao і інші (1996) Science 274, 99 і також Kawarabayashi T (2001) J. Neurosci. 21, 372; Frautschy і інші (1998) Am. J. Pathol. 152,

307; Irizarry і інші (1997) J. Neuropathol. Exp. Neurol. 56, 965; Lehman і інші (2003) Neurobiol. Aging 24, 645.

Суттєві дані від деяких досліджень, доступні спеціалісту даної галузі, які є корисними спеціалісту для підбору дозування для вибору схеми лікування.

Були опубліковані численні дослідження, в яких описані впливи молекул на активність γ -секретази. Типові дослідження описані у Lim і інші (2001) Neurobiol. Aging 22, 983; Lim і інші (2000) J. Neurosci. 20, 5709; Weggen і інші (2001) Nature 414, 212; Eriksen і інші (2003) J. Clin Invest. 112, 440; Yan і інші (2003) J. Neurosci. 23, 7504.

Загальні методики

Всі реакції проводили в умовах інертної атмосфери. ЯМР спектри одержували на Bruker drx400. РХМС здійснювали на Agilent 1100, з використанням колонки ZORBAX® SB-C 18, 4,6 × 150 мм, 5 мікронів для способів А і В і колонки ZORBAX® SB-C18, 4,6 × 75 мм, 3,5 мікронів для способу С. Продуктивність колонки становила 1 мл/хв і використовуваними розчинниками були вода і ацетонітрил (0,1%TFA) з об'ємом впорскування 10 мкл. Довжина хвиль становила 254 і 210 нм. Способи описані далі:

Спосіб	Швидкість потоку	Розчинник
A	1 мл/хв	0 - 1,5 хв. 5% - 95%MeCN 1,5-6 хв. 95%MeCN 6 - 6,5 хв. 95% - 5% MeCN
B	1 мл/хв	0 - 11 хв. 5% - 95% MeCN 11 - 13 хв. 95% MeCN 13 - 14 хв. 95% - 5% MeCN
C	1 мл/хв	0 - 1,5 хв. 30% - 95% MeCN 1,5 - 4,5 хв. 95% MeCN 4,5 - 5 хв. 95% - 5% MeCN

Абревіатури

Ac	Ацетил
Д	Дуплет
ДХМ	Дихлорметан
ДМЕ	1,2-диметоксиетан
ДМФ	N,N-диметилформамід
ДМСО	Диметилсульфоксид
е.е.	енантіомерний надлишок
екв.	Еквіваленти
Et	Етил
EtOAc	Етилацетат
Г	Грам
г.	Година
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
K ₂ CO ₃	Карбонат калію
Л	Літр
PXMC	Мас-спектрометрія рідинної хроматографії
LDA	діізопропіламід літію
М	Молярний
м	Мультиплет
Mes	Метил
хв.	Хвилина

моль	Моль
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
к	Квартет
RT	Час утримання
с	Синглет
нас.	Насичений
т	Триплет
ТФА	Трифтороцтова кислота
ТГФ	Тетрагідрофуран

Приклади:

Приклад 1: Одержання [5-(4-фторбензилокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтової кислоти (I)

Метилловий естер (3,5-Дигідроксифеніл)оцтової кислоти (0,500 г, 2,75 ммоль) у MeCN (5 мл) обробляли за допомогою K_2CO_3 (0,095 г, 6,88 ммоль) і 4-фторбензилброміду (0,520 г, 2,75 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш безпосередньо очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (EtOAc : ізогексан), одержуючи метилловий естер [3-(4-фторбензилокси)-5-гідроксифеніл]оцтової кислоти (0,15 г).

Метилловий естер [3-(4-Фтор-бензилокси)-5-гідроксифеніл]оцтової кислоти (0,14 г) у ДХМ (5 мл) обробляли за допомогою піридину (116 мкл, 1,44 ммоль) і додавали порціями ангідрид трифторметансульфонові кислоти (0,16 г, 0,58 ммоль). Суміш перемішували протягом 3 г. при кімнатній температурі. Суміш розводили наступною кількістю ДХМ, промивали за допомогою розчину HCl (1 М водним), сушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі, одержуючи метилловий естер [3-(4-фторбензилокси)-5-трифторметансульфонілоксибеніл]оцтової кислоти у вигляді оранжево-коричневого масла (0,16 г).

Метилловий естер [3-(4-Фторбензилокси)-5-трифторметансульфонілоксибеніл]оцтової кислоти (0,15 г) об'єднували у ДМЕ (4 мл) з CsF (0,13 г, 0,83 ммоль), 4-трифторметилбензолборною кислотою (0,086 г, 0,45 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (0,013 г, 0,011 ммоль). Суміш нагрівали до 90°C протягом 10 хв. у мікрохвильовій СЕМ. Суміш розводили за допомогою EtOAc, промивали водою і розчином $NaHCO_3$ (Нас. водним), сушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (EtOAc : ізогексан), одержуючи метилловий естер 5-(4-фторбензилокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтової кислоти (0,035 г) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Метилловий естер 5-(4-Фторбензилокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтової кислоти (0,035 г) у ТГФ (2 мл) обробляли за допомогою розчину LiOH (210 мкл, 1М водний) і кількох крапель MeOH. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. і потім розводили водою, підкислювали за допомогою розчину HCl (2М водного) і екстрагували за допомогою EtOAc (×3). Екстракти об'єднували, сушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищували за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи 5-(4-фторбензилокси)-4'-трифторметилбифеніл-3-іл]оцтову кислоту у вигляді твердої речовини біло-

го кольору (0,012 г, 0,03 ммоль). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,65 (к, 4H), 7,41 (к, 2H) 7,07 (м, 4H), 6,94 (с, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,68 (с, 2H); РХМС спосіб (А), 5,2 хв.

Приклад 2: Скринінг сполук винаходу для модуляції активності γ -секретази

Скринінг проводили, використовуючи клітини лінії нейробластоми SKN, що несуть APP-"шведський мутант" (точка мутації у положенні 595 і 596, нумерація, що базується на APP695), вирощені у суміші DMEM/NUT F12 (HAM), придбані у Gibco (кат. № 31330-38), що містять 5% Сироватку/Fe доповнену 1% неесенціальними амінокислотами, 100 О/мл Pen/Strep.

Клітини вирощували майже конфлуентно.

Скринінг здійснювали, використовуючи випробування, описані у Citron і інші (1997) Nature Medicine 3: 67.

Значення IC50 вибраних сполук винаходу на активність γ -секретази.

Діапазони активності: A = <1 мкМ; B = 1-10 мкМ; C = 10-100 мкМ; D = 100-300 мкМ.

Сполука №	Діапазон активності
I	B
II	B
III	A
IV	C
V	A
VI	B
VII	B
VIII	A
IX	B
X	B
XI	B
XII	B
XIII	B
XIV	C
XV	C
XVI	C
XVII	C
XVIII	C
XIX	B
XX	B
XXI	B
XXII	C
XXIII	B
XXIV	D
XXV	D
XXVI	C
XXVII	C
XXVIII	C
XXIX	C
XXX	C
XXXI	C
XXXII	C
XXXIII	C
XXXIV	C
XXXV	C
XXXVI	C
XXXVII	D
XXXVIII	B
XXXIX	B
XL	B

XLI	B
XLII	B
XLIII	C
XLIV	B
XLV	C
XLVI	B
XLVII	B
XLVIII	C
XLIX	B
L	B
LI	B
LII	D
LIII	D
LIV	D
LV	C
LVI	C
LVII	B
LVIII	B
LIX	B
LX	B

Приклад 3: Визначення впливу сполук .згідно з винаходом, на циклооксигеназу -1 і циклооксигеназу -2 (Cox-1, Cox-2)

Інгібування Cox-1 і Cox-2 визначали, використовуючи Colorimetric Cox інгібітор для скринінгових досліджень, придбаний у Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, USA. (Кат. № 760111), відповідно до інструкцій виробника.

Наступні сполуки демонструють <50% інгібування при 100 мкМ:

[5-(4-Фторбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтова кислота;
[4'-Трифторметил-5-(4-трифторметилбензилокси)біфеніл-3-іл]оцтова кислота;

(5-Циклогексилметокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтова кислота;
{5-[4-(Піролідін-1-сульфоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтова кислота;
2-(5-Бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанова кислота;
(5-Бензилокси-3',5'-дихлорбіфеніл-3-іл)оцтова кислота;

5-Бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтова кислота;
(5-Бензилокси-4'-трифторметоксибіфеніл-3-іл)оцтова кислота;

2-(5-Бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пропіонова кислота;

2-(5-Бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-2-метилпропіонова кислота;

1-(5-Бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)циклопропанкарбонова кислота;

2-{5-[4-(Піролідін-1-сульфоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл}пентанова кислота;

2-(5-Циклопропілметокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанова кислота;

(5-Циклопропілметокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтова кислота;

[5-(3,5-Дихлорбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтова кислота;

[5-(4-Диметилсульфамойлбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтова кислота;

[5-(1-Фенілетокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтова кислота.

Приклад 4: Одержання [5-(4-ізопропілбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іліоцтової кислоти (II)

Процедура, як для прикладу 1, з заміною 4-фторбензилброміду на 4-ізопропілбензилбромід. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,66 (м, 4H), 7,38 (д, 2H), 7,27 (д, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,93 (м, 1H), 1,26 (д, 6H); РХМС спосіб (A), RT = 5,0 хв.

Приклад 5: Одержання [4'-трифторметил-5-(4-трифторметилбензилокси)біфеніл-3-іліоцтової кислоти (III)]

Процедура, як для прикладу 1, з заміною 4-фторбензилброміду на 4-трифторметилбензилбромід. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,60-7,70 (м, 6H), 7,56 (д, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,70 (с, 2H); РХМС спосіб (A), RT = 4,5 хв.

Приклад 6: Одержання [5-(4-метансульфонілбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іліоцтової кислоти (IV)]

Процедура, як для прикладу 1, з заміною 4-фторбензилброміду на 1-бромометил-4-метансульфонілбензол. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,93 (д, 2H), 7,55-7,65 (м, 6H), 7,11 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,03 (с, 3H); РХМС спосіб (A), (M-H⁺) 462,9, RT = 3,9 хв.

Приклад 7: Одержання (5-циклогексилметокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти(V)

Процедура, як для прикладу 1, з заміною 4-фторбензилброміду на бромометилциклогексан. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,67 (с, 4H), 7,07 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 3,78 (д, 2H), 3,69 (с, 2H), 1,80-1,67 (м, 6H), 1,38-1,15 (м, 3H), 1,14-1,00 (м, 2H); РХМС спосіб (A), RT = 5,5 хв.

Приклад 8: Одержання {5-Г4-(піролідін-1-сульфоніл)бензилокси-1-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл}оцтової кислоти (VI)

Процедура, як для прикладу 1 з заміною 4-фторбензилброміду на 4-(піролідін-1-сульфоніл)бензилбромід. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,85 (д, 2H), 7,58-7,72 (м, 6H), 7,14 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,20-3,30 (м, 4H), 1,70-1,80 (м, 4H); РХМС спосіб (A), RT = 4,2 хв.

Приклад 9: Одержання (5-бензилоксибіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (VII)

Одержання 1-бензилокси-3,5-дибромбензолу Бензиловий спирт (9,7 мл, 94 ммоль) додавали частинами до суспензії NaH (4,0 г 60% суспензії у мінеральному маслі, 100 ммоль) у ТГФ (150 мл) при кімнатній температурі і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. перед додаванням 1,3-дибром-5-фторбензолу (15,9 г, 62,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г. Обережно додавали воду і випаровували ТГФ при пониженному тиску. Залишок екстрагували за допомогою ізогексану (×3) і об'єднані органічні екстракти промивали за допомогою розчину NaOH (1М водного), води, насиченого сольового розчину, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували при пониженному тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової

флеш-хроматографії (EtOAc : петролейний етер), одержуючи 1-бензилокси-3,5-дибромбензол (14,7 г, 65 ммоль) у вигляді безбарвної рідини з 69% виходом. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,45-7,33 (м, 5H), 7,30-7,28 (м, 1H), 7,10-7,08 (м, 2H), 5,02 (с, 2H).

Одержання етилового естеру (3-бензилокси-5-бромфеніл)оцтової кислоти Трет-бутиловий естер етиловий естер маленової кислоти (10,2 мл, 53,8 ммоль) додавали частинами до суспензії NaH (2,2 г 60% суспензії у мінеральному маслі, 53,8 ммоль) у діоксані (200 мл) при кімнатній температурі і суміш перемішували при цій температурі протягом 1 г. перед додаванням CuBr (7,7 г, 53,8 ммоль) і 1-бензилокси-3,5-дибромбензолу (9,2 г, 26,9 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кипіння протягом 5 г. Обережно додавали розчин HCl (1M водний, 100 мл) і суміш екстрагували за допомогою ізогексану ($\times 3$). Об'єднані органічні екстракти промивали за допомогою розчину HCl (1M водного), води, насиченого сольового розчину, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували при пониженному тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (EtOAc : петролейний етер), одержуючи, у порядку елювання, відновлений 1-бензилокси-3,5-дибромбензол (3,2 г, 9,4 ммоль) з 35% виходом і трет-бутиловий естер етиловий естер 2-(3-бензилокси-5-бромфеніл)маленової кислоти (7,2 г, містить 1,4 еквівалентів трет-бутилового естеру етилового естеру маленової кислоти, 10 ммоль) у вигляді безбарвної рідини з 37% виходом.

Трет-бутиловий естер етиловий естер 2-(3-Бензилокси-5-бромфеніл)маленової кислоти (7,2 г, містить 1,4 еквівалентів трет-бутилового естеру етилового естеру маленової кислоти, 10 ммоль) розчиняли у льодяному AcOH (50 мл) і нагрівали до кипіння протягом 12 г. AcOH видаляли при пониженному тиску. Залишок виливали у розчин Na_2CO_3 (нас. водний) і суміш екстрагували за допомогою EtOAc ($\times 3$). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували при пониженному тиску, одержуючи етиловий естер (3-бензилокси-5-бромфеніл)оцтової кислоти (6,8 г, 9,7 ммоль) у вигляді рідини жовтого кольору з 97% виходом. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,44-7,30 (м, 5H), 7,07-7,03 (м, 2H), 6,87-6,84 (м, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,15 (к, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,26 (т, 3H).

Одержання етилового естеру (5-бензилоксибіфеніл-3-іл)оцтової кислоти Етиловий естер (3-Бензилокси-5-бромфеніл)оцтової кислоти (0,250 г, 0,2 моль), бензолборної кислоти (0,10 г, 0,86 моль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,04 г, 0,04 ммоль) суспендували у суміші розчину K_2CO_3 (0,72 мл, 1,44 ммоль, 2M водний) і ДМЕ (2 мл). Одержану реакційну суміш опромінювали у мікрохвильовій СЕМ при 120°C протягом 30 хв. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували за допомогою Et_2O ($\times 3$). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували при пониженному тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (EtOAc : петролейний етер), одержуючи етиловий естер (5-бензилоксибіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (0,12 г, 0,35 ммоль) у вигляді

безбарвної смоли з 48% виходом. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,59-7,54 (м, 2H), 7,48-7,30 (м, 8H), 7,13-7,11 (м, 2H), 6,94-6,91 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,16 (к, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,27 (т, 3H).

Одержання (5-бензилоксибіфеніл-3-іл)оцтової кислоти Розчин NaOH (1 мл, 1M водний) додавали до розчину етилового естеру (5-бензилоксибіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (0,12 г, 0,35 ммоль) у EtOH (2 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г. Реакційну суміш розводили за допомогою розчину HCl (2M водного) і екстрагували за допомогою EtOAc ($\times 3$). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували при пониженному тиску, одержуючи (5-бензилоксибіфеніл-3-іл)оцтову кислоту (0,12 г, 0,31 ммоль) у вигляді безбарвної твердої речовини з 90% виходом. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,57-7,56 (м, 2H), 7,48-7,30 (м, 8H), 7,15-7,10 (м, 2H), 6,94-6,90 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,69 (с, 2H); PXMC спосіб (A), RT = 4,2 хв.

Приклад 10: Одержання 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (VIII)

(5-Бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтову кислоту (0,09 г, 0,23 ммоль) у ТГФ (1,2 мл) додавали частинами до розчину LHMDS у гексанах (0,49 мл, 0,49 ммоль, 1,0 M) при -15°C . Через 30 хв. додавали йодпропан (0,08 мл, 0,82 моль) у ТГФ (0,3 мл) і суміш перемішували протягом наступних 30 хв. при -15°C . Суміш потім гасили шляхом виливання її на суміш льоду і розчину HCl (2M водний). Одержану суміш потім екстрагували за допомогою EtOAc ($\times 2$), промивали за допомогою розчину NaHSO_3 (10% водного) і органічні екстракти сушили (MgSO_4) і потім концентрували у вакуумі, одержуючи масло жовтого кольору. Масло очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (EtOAc : петролейний етер), одержуючи 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанову кислоту (0,016 г, 0,04 ммоль) з 18% виходом. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,69-7,63 (м, 4H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,40 (т, 2H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,13-7,09 (м, 2H), 7,01-6,99 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,63-3,59 (м, 1H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,36-1,26 (м, 2H), 0,92 (т, 3H); PXMC спосіб (A), (M-N) 385, RT = 4,9 хв.

Приклад 11: Одержання (5-бензилокси-3',5'-дихлорбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (IX)

Процедура, як для прикладу 9, з заміною бензолборної кислоти на 3,5-дихлорбензолборну кислоту. ^1H ЯМР δ 7,30-7,55 (м, 8H), 7,05 (с, 2H), 6,92 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,69 (с, 2H); PXMC спосіб (A), RT = 5,0 хв.

Приклад 12: Одержання 5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти

Процедура, як для прикладу 9, з заміною бензолборної кислоти на 4-трифторметилбензолборну кислоту. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,66 (м, 4H), 7,30-7,48 (м, 5H), 7,11 (с, 2H), 6,97 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,71 (с, 2H); PXMC спосіб CA), RT = 4,3хв.

Приклад 13: Одержання (5-бензилокси-3',5'-біс-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (XI)

Процедура, як для прикладу 9, з заміною бензолборної кислоти на 3,5-бистрифторметилбензолборну кислоту. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,96 (ш с, 2H), 7,85 (ш с, 1H), 7,48-7,32 (м, 5H), 7,13-7,09 (м, 2H), 7,02-7,00 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,72 (с, 2H); PXMC спосіб (A), RT = 4,6 хв.

Приклад 14: Одержання (5-бензилокси-3',4'-дихлорбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (XII)

Процедура, як для прикладу 9, з заміною бензолборної кислоти на 3,4-дихлорбензолборну кислоту. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,63 (д, 1H), 7,50-7,30 (м, 7H), 7,08-7,03 (м, 2H), 6,96-6,93 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,68 (с, 2H); PXMC спосіб (A), RT = 4,6 хв.

Приклад 15: Одержання (5-бензилокси-4'-трифторметоксибіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (XHI)

Процедура, як для прикладу 9, з заміною бензолборної кислоти на 4-трифторметоксибензолборну кислоту. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,58-7,53 (м, 2H), 7,47-7,31 (м, 5H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 6,95-6,92 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,67 (с, 2H); PXMC спосіб (A), RT = 4,4 хв.

Приклад 16: Одержання (5-бензилокси-3'-метоксибіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (XIV)

Процедура, як для прикладу 9, з заміною бензолборної кислоти на 3-метоксибензолборну кислоту. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,47-7,32 (м, 6H), 7,12-7,07 (м, 4H), 6,93-6,89 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,69 (с, 2H); PXMC спосіб (A), RT = 4,2 хв.

Приклад 17: Одержання (5-бензилокси-3'-карбамоїлбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (XV)

Процедура, як для прикладу 9, з заміною бензолборної кислоти на бензамід-3-борну кислоту. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 12,30-12,45 (ш, 1H), 8,13 (с, 2H), 7,87-7,79 (м, 2H), 7,56-7,22 (м, 8H), 6,97 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,63 (с, 2H); PXMC спосіб (A), RT = 3,6 хв.

Приклад 18: Одержання (5-бензилокси-3'-гідроксидіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (XVI)

Процедура, як для прикладу 9, з заміною бензолборної кислоти на 3-гідоксибензолборну кислоту. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,45-7,28 (м, 6H), 7,13-7,08 (м, 3H), 7,01 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,82-6,08 (м, 1H) 5,09 (с, 2H), 3,67 (с, 2H); PXMC спосіб (A), RT = 3,8 хв.

Приклад 19: Одержання (5-бензилокси-4'-метансульфонілбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (XVII)

Процедура, як для прикладу 9, з заміною бензолборної кислоти на 4-метансульфонілбензолборну кислоту. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,98 (д, 2H), 7,74-7,72 (д, 2H), 7,46-7,35 (м, 5H), 7,13-7,12 (м, 2H), 7,00 (с, 1H) 5,12 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,09 (с, 3H); PXMC спосіб (A), RT = 3,8 хв.

Приклад 20: Одержання (5-бензилокси-4'-сульфамойлбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (XVIII)

Процедура, як для прикладу 9, з заміною бензолборної кислоти на пінаколіновий естер бензолсульфонамід-4-борної кислоти. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,89-7,83 (м, 4H), 7,49-7,21 (м, 9H), 7,00 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,62 (с, 2H); PXMC спосіб (A), RT = 3,6 хв.

Приклад 21: Одержання 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пропіонової кислоти (XIX)

Процедура, як для прикладу 10, з заміною пропілйодиду на метилйодид. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,70-7,62 (м, 4H), 7,48-7,30 (м, 5H), 7,15-7,09 (м, 2H), 7,02-7,00 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,80 (к, 1H), 1,56 (д, 3H); PXMC спосіб (B), RT = 12,3 хв.

Приклад 22: Одержання 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-2-метилпропіонової кислоти (XX)

Одержання метил-2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-2-метилпропіонату Метилловий естер (5-Бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (0,15 г, 0,37ммоль) у ДМФ (1,5 мл) додавали частинами до суспензії NaH (0,072 г 60% суспензії у мінеральному маслі, 1,79 ммоль) у ДМФ (1,5 мл) при -4°C і суміш перемішували протягом 1 г. перед додаванням метилйодиду (0,12 мл, 1,86 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -4°C - 0°C протягом 2,5 г., розводили за допомогою ДМФ і нагрівали до кімнатної температури протягом ночі.

Обережно додавали розчин NH_4Cl (нас. водний) і суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували при пониженному тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (EtOAc : петролейний етер), одержуючи метиловий естер 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-2-метилпропіонової кислоти (0,12 г, 0,28), у вигляді безбарвного масла з 76% виходом. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,67 (м, 4H), 7,47 (м, 2H), 7,41 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 1,13 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 1,61 (с, 6H); PXMC спосіб (3), RT = 5,6 хв.

Одержання 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-2-метилпропіонової кислоти

Розчин метилового естеру 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-2-метилпропіонової кислоти (0,12 г, 0,28 ммоль) у ТГФ (4 мл) обробляли при кімнатній температурі за допомогою розчину KOH (0,17 г, 3,00 ммоль) у метанолі і воді (3 мл, 6:1). Через два дні суміш підкислювали за допомогою лимонної кислоти і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали за допомогою розчину NaHCO_3 (нас. водний), насиченого сольового розчину, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували при пониженному тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (EtOAc : петролейний етер), одержуючи 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-2-метилпропіоновою кислоту (0,045 г, 0,11 ммоль) у вигляді твердої речовини білого кольору з 39% виходом. ^1H ЯМР ($d_4\text{-MeOD}$) 7,79-7,71 (м, 4H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 1H), 7,25-7,23 (м, 1H), 7,17-7,14 (м, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 5,17 (с, 2H), 1,59 (с, 6H); PXMC спосіб (A), RT = 4,8 хв.

Приклад 23: Одержання 1-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)циклопропанкарбонової кислоти (XXI)

Процедура, як для прикладу 22, з заміною метилйодиду на 1,2-диброметан. Одержували 1-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)циклопропанкарбонову кислоту у вигляді твер-

дої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) 7,90 (д, 2H), 7,80 (д, 2H), 7,49 (д, 2H), 7,41 (т, 2H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,27-7,23 (м, 2H), 7,07-7,02 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 1,49-1,43 (м, 2H), 1,25-1,20 (м, 2H); РХМС спосіб (А), RT = 4,7 хв.

Способом аналогічним до прикладу 9, з заміною бензолборної кислоти на відповідну борну кислоту, були синтезовані наступні сполуки:

№ Прикладу	Назва	РХ метод	Час утримання
24	(5-Бензилокси-4'-фторбіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XXII)	А	4,2
25	(5-Бензилокси-4'-хлорбіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XXIII)	А	4,4
26	(4'-Ацетиламіно-5-бензилоксибіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XXIV)	В	9,1
27	(5-Бензилокси-4'-гідроксибіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XXV)	В	9,4
28	(5-Бензилокси-4'-ізопропоксибіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XXVI)	В	11,9
29	(5-Бензилокси-3',5'-дифторбіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XXVII)	С	3,2
30	(5-Бензилокси-3'-ізопропоксибіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XXVIII)	А	4,4
31	(5-Бензилокси-4'-метоксибіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XXIX)	В	10,9
32	(5-Бензилокси-2'-метоксибіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XXX)	В	11,0
33	(5-Бензилокси-2'-метилбіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XXXI)	В	11,5
34	(5-Бензилокси-3'-метилбіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XXXII)	В	11,6
35	(5-Бензилокси-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XXXIII)	В	11,8
36	(5-Бензилокси-2'-фторбіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XXXIV)	А	4,2
37	(5-Бензилокси-4'-метилбіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XXXV)	С	3,2
38	(5-Бензилокси-3'-фторбіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XXXVI)	С	3,1
39	(5-Бензилокси-3'-хлорбіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XXXVII)	С	3,3
40	(5-Бензилокси-3'-трифторметоксибіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XXXVIII)	С	3,3

Приклад 41: Одержання 2-{5-[4-(піролідін-1-сульфоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл}пентанової кислоти (XXXIX)

Процедурою, як для прикладу 10, з заміною (5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти на 5-[4-(піролідін-1-сульфоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл-оцтову кислоту, що відбувалася відповідно до процедури прикладу 9, з заміною бензилового спирту на 4-(піролідін-1-сульфоніл)бензиловий спирт, одержували 2-{5-[4-(піролідін-1-сульфоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл}пентанову кислоту, РХ спосіб В, час утримання 12,6 хв.

Приклад 42: Одержання 2-(5-циклопропілметокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (XL)

Процедурою, як для прикладу 10, з заміною (5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти на 5-циклопропілметокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл-оцтову кислоту, яка відбувалася відповідно до процедури прикладу 9, з заміною бензилового спирту на циклопропілметиловий спирт, одержували 2-(5-циклопропілметокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанову кислоту, РХ спосіб В, час утримання 12,8 хв.

Приклад 43: Одержання [5-(4-хлорбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтової кислоти (XLI)

До розчину (5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (2,5 г,

5,5 ммоль) у EtOH (50 мл) додавали 10% Pd/C (5% мас.) і одержану чорну суспензію перемішували в атмосфері H_2 протягом 5 годин. Одержану суміш фільтрували крізь целіт і випаровували до сухого залишку. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (EtOAc : петролейний етер), одержуючи 2,3 г (93%) етилового естеру (5-гідрокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору.

Суспензію етилового естеру (5-гідрокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (70 мг, 0,22 ммоль), K_2CO_3 (60 мг, 2,0 еквівалентів), 4-хлорбензилброміду (50 мг, 1,1 еквівалентів) у MeCN (2 мл) нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Одержану суспензію фільтрували і випаровували до сухого залишку. Залишок очищували за допомогою колонкової флеш-хроматографії (EtOAc : петролейний етер), одержуючи 85 мг (83%) етилового естеру [5-(4-хлорбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтової кислоти у вигляді прозорого масла.

Етиловий естер [5-(4-Хлорбензокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтової кислоти (3) (85 мг, 0,19 ммоль) гідролізували, як описано у прикладі 9, одержуючи 71 мг (90%) [5-(4-Хлорбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. РХ спосіб С, час утримання 3,4 хв.

Аналогічним способом, використовуючи придатний галогенід як алкілувальний агент, одержували наступні сполуки:

№ Прикладу	Назва	PX метод	Час утримання (хв.)
44	(5-Циклопропілметокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтова кислота (XLII)	A	4,3
45	[5-(5-Метилізоксазол-3-ілметокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтова кислота (XLIII)	A	4,0
46	[5-(3,5-Дихлорбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтова кислота (XLIV)	A	5,0
47	[5-(Тетрагідропіран-4-ілметокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтова кислота (XLV)	A	4,2
48	[5-(4-Диметилсульфамойлбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтова кислота (XLVI)	A	4,1
49	[5-(1-Фенілетокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтова кислота (XLVII)	A	4,5
50	{5-[4-(Морфолін-4-карбоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл}оцтова кислота (XLVIII)	C	2,9
51	[4'-Трифторметил-5-(3-трифторметилбензилокси)біфеніл-3-іл]оцтова кислота (XLIX)	C	3,4
52	[4'-Трифторметил-5-(2-трифторметилбензилокси)біфеніл-3-іл]оцтову кислота (L)	C	3,4
53	(5-Фенетилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтова кислота (LI)	C	3,3
54	[5-(Тетрагідропіран-2-ілметокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтова кислота (LII)	C	3,1
55	[5-(4-Диметилкарбамоїлбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтова кислота (LIII)	C	2,9
56	[5-(4-Метилкарбамоїлбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтова кислота (LIV)	C	2,8
57	{5-[4-(Піролідін-1-карбоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл}оцтова кислота (LV)	C	3,0
58	{5-[4-(Морфолін-4-сульфоніл)бензилокси]-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл}оцтова кислота (LVI)	C	3,1
59	[5-(4-Трифторметоксибензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтова кислота (LVII)	C	3,2
60	[5-(2-Хлорбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтова кислота (LVIII)	C	3,4
61	[5-(3-Хлорбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтова кислота (LIX)	C	3,4
62	[5-(4-Метилбензилокси)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]оцтова кислота (LX)	C	3,4

Приклад 63: Одержання 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пент-4-енової кислоти (LXI)

Процедурою відповідно до прикладу 10, з заміною йодопропану на алілійодид, одержували 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пент-4-енову кислоту, PX спосіб C, час утримання 3,5 хв.

Приклад 64: Одержання (R)-2-(5-циклопропілметокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (LXII) і (S)-2-(5-циклопропілметокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (LXIII)

Енантіомери 2-(5-циклопропілметокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти розділяли на колонці Chiralpak AD, 5 см, за допомогою суміші 70/30 гептан/ізопропанол з 0,1% оцтовою кислотою як елюенту з швидкістю потоку 80 мл/хв. Вихід з колонки першого піку позначали R*, а другого піку S*.

Приклад 65: Одержання (R)-2-(5-Бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (LXIV) і (S)-2-(5-Бензилокси-4'-

трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (LXV)

Енантіомери 2-(5-Бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти розділяли на колонці Chiralpak AD, 8 см, за допомогою метанолу і 0,1% TFA як елюенту при швидкості потоку 80 мл/хв. Вихід з колонки першого піку на 16 хв. позначали R* і другого піку на 26 хв. позначали S*.

Приклад 66: Скринінг сполук винаходу, для модулювання активності γ -секретази

Скринінг проводили, використовуючи клітини лінії нейробластоми SKN, що несуть APP 695- дикого типу, вирощені у суміші DMEM/NUT F12 (HAM), виробленої Gibco (кат. № 31330-38), що містять 5% Сироватку/Fe, доповнену 1% неесенціальними амінокислотами.

Клітини вирощували майже конфлюентно.

Скринінг здійснювали, використовуючи дослідження, що описані у Citron і інші (1997) Nature Medicine 3: 67.

Значення IC50 вибраних сполук винаходу на активність γ -секретази.

Наступні сполуки демонструють $IC_{50} < 10$ мкМ:

(R)-2-(5-Циклопропілметокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанова кислота;
(S)-2-(5-Циклопропілметокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанова кислота;
(R)-2-(5-Бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанова кислота;
(S)-2-(5-Бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанова кислота.

Приклад 67: Демонстрація проникнення до центральної нервової системи (ЦНС)

Дослідження In-vivo: Групі мишей, загальною кількістю 24 особини (C57), оральним шляхом вводили 100 мг/кг лікарського препарату у 10% пропіленгліколі, 7,5% етанолі і 82,5% солютолі. У визначений час (2, 4 і 8 годин), групу, що складалася з восьми мишей, забивали і потім за допомогою методики NIH збирали зразки плазми і тканини мозку.

Біоаналітичні дослідження: Зразки плазми приготували наступним чином. Для осадження білків, до 100 мкл плазми як внутрішній стандарт додавали двісті мікролітрів ацетонітрилу. Після струшування, зразки центрифугували на швидкості 10000 g протягом 10 хв. і надосадкову рідину переносили до пробірок для аналізів зразків ВЕРХ за допомогою мас-спектрометру PX-MC-MC. Градувальні стандарти приготували шляхом додавання відповідних об'ємів доступного в продажу розчину лікарського препарату безпосередньо до чистого зразка плазми (одержаного від необроблених тварин) і обробляли ідентично до зібраних зразків плазми.

Тканини мозку спочатку гомогенізували у подвійному об'ємі PBS буферу (наприклад, 100 мг тканини у 200 мкл PBS). Для осадження білків, до 100 мкл тканинних гомогенатів як внутрішній стандарт додавали двісті мікролітрів ацетонітрилу. Для кожного тканинного гомогенату аналізи були затроєні. Після струшування, зразки центрифугували на швидкості 10000 g протягом 10 хв. і надосадкову рідину переносили до пробірок для аналізів зразків ВЕРХ за допомогою мас-спектрометрії PX-MC-MC. Градувальні стандарти приготували шляхом додавання відповідних об'ємів доступного в продажу розчину лікарського препарату безпосередньо до чистого зразка гомогенату тканини мозку (одержаного від необроблених тварин) і обробляли ідентично до зібраних зразків плазми.

Мас-спектрометричний аналіз PX-MC-MC здійснювали методом "електроспрейної" іонізації (ESI) у позитивних іонах. Загальний градієнт PX використовували у вигляді від 95% водного до 95% ацетонітрилу на потрібному квадрупольному мас-спектрометрі Sciex 4000 сполученому з системою ВЕРХ Agilent 1100. Мас-спектрометрія завершувалася через 11 хвилин.

За наведених вище умов, % співвідношення концентрації мозку до плазми складало 28,6 для (R*)-2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти і 32,0 для (S*)-2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти.

Приклад 68: Демонстрація ефективності in vivo

Агенти, що знижують рівні Аβ42, згідно з винаходом, можуть використовуватися для лікування ХА у ссавця такого як людина або альтернативно у вибраній експериментальній моделі на тварині такої як миша, щур або гвінейська свинка. У ссавця може бути не виявлена ХА або може не бути генетичної схильності до ХА, але він може бути трансгенним, таким, що у нього відбувається надпродукування, а з часом відкладання Аβ таким же чином як це відбувається у людини.

Агенти, що знижують рівні Аβ42, можуть вводитися у будь-якій стандартній формі, з використанням будь-якого стандартного способу. Наприклад, але не обмежуючись ними, агенти, що знижують рівні Аβ42 можуть бути у формі рідини, таблеток або капсул, які приймають орально або вводять ін'єкцією. Агенти, що знижують рівні Аβ42, можуть вводитися у будь-якій дозі, що є достатньою для значного зниження рівнів Аβ42 у плазмі крові, спинномозковій рідині (CSF) або мозку.

Для визначення чи сильно призначення агента, що знижує рівні Аβ42, буде знижувати рівні Аβ42, in-vivo, можуть використовуватися миші Тд2576, віком два-три місяці, що експресують APP695, з наявністю "Шведського" варіанту або альтернативно експериментальна модель на трансгенній миші виведеної Dr. Fred Van Leuven (K.U. Leuven, Belgium) і співробітниками, з нейроспецифічною експресією клінічного мутанта попередника амілоїдного білка людини [V717I] (Moechars і інші, 1999 J. Biol. Chem. 274, 6483). Комерційні права на цю модель були передані компанії reMYND NV. Кожна трансгенна миша проявляє довільне, нарощування накопичення β-амілоїду (Аβ) у мозку, з часом приводячи до амілоїдних бляшок у пресубікулярній області, гіпокампі і корі головного мозку. Тварини цього віку мають підвищені рівні Аβ у мозку, але не виявляють здатності до відкладання Аβ. Миші, яких обробляли агентами, що знижують рівні Аβ42, досліджували і співставляли з необробленими або обробленими носієм і рівні розчинного Аβ42 у мозку і загального Аβ підраховували за допомогою стандартних методик, наприклад, використовуючи ELISA метод. Проміжки часу обробки можуть відрізнятися від годин до днів і можуть коригуватися, на основі результатів зниження рівнів Аβ42, коли може бути встановлений початок дії.

Був описаний типовий протокол для вимірювання зниження рівнів Аβ42 in vivo, але це тільки один з численних варіантів, що може використовуватися для оптимізації рівнів Аβ, що можна виявити. Наприклад, аліквоти сполук, що можуть бути розчинені у ДМСО (об'єм еквівалентний 1/10-х об'єму кінцевого складу), струшували і потім розводили (1 : 10) за допомогою 10% (м/о) розчину гідроксипропіл-β-циклодекстрину (HBC, Aldrich, Пос. № 33,260-7) у PBS, після цього піддавали дії ультразвуку протягом 20 секунд.

Агенти, що знижують рівні Аβ42, можуть призначатися у вигляді одиничного орального прийому за три-чотири години перед забиванням і дослідженням або альтернативно можуть прийматися

протягом днів і тварин забивали через три-чотири години після прийому кінцевої дози.

Після забивання збирали кров. Збирання крові здійснювали через пункцію серця під час анестезії сумішшю Кеталар (Кетамін), Ромпун (Ксилазинп 2%) і Атропін (2 : 1 : 1) і збирали у пробірки, оброблені EDTA. Кров центрифугували при 4000 g протягом 5 хвилин при 4°C і плазму відновлювали для аналізу.

Мишей піддавали дії анестезії сумішшю Кеталару (Кетамін), Ромпуну (Ксилазину 2%) і Атропіну (2 : 1 : 1) і транскардіально промивали фізіологічною сироваткою при 4°C

Мозок видаляли із черепа і задній мозок і передній мозок вибирали з розрізу у фронтальній/лобній площині. Мозочок видаляли. Передній мозок розділяли порівну на ліву і праву півкулю, використовуючи серединний сагітальний розріз.

Одну півкулю занурювали у рідкий азот і зберігали при -70°C до гомогенізації для біохімічних досліджень.

Мізки гомогенізували з використанням гомогенізатора Поттера, скляної пробірки (вільної від миючих засобів, 2 см³) і механічного гомогенізатора (650 об/хв.). Об'єм 6,5 × ½ маси мозку свіжо приготованого 20 mM Tris/HCl буферу (pH 8,5) з інгібіторами протеїнази (1 таблетка на 50 мл Tris/HCl буферу, Complete™, Roche, Mannheim, Germany) використовували як буфер для гомогенізації. Зразки переносили з -70°C до камери для зразків з рідким азотом і кожний конкретний зразок попередньо нагрівали шляхом інкубування на лабораторному столі протягом кількох секунд перед гомогенізацією. Гомогенати збирали у пробірки для центрифугування Beckman TLX і перед центрифугуванням поміщали на лід. Перед вміщенням наступного зразка, гомогенізатор Поттера і скляну пробірку дбайливо промивали дистильованою водою (ХА) без застосування миючих засобів і висушували папіром, що вбирає вологу.

Зразки центрифугували у попередньо охолодженій ультрацентрифузі (Beckman, Mannheim, Germany) протягом 1 години і 20 хвилин при 48000 об/хв. (135.000 × g) при 4°C. Надосадкову рідину (розчинну фракцію, що містить секретований APP і амілоїдні пептиди) виділяли з осаду після центрифугування (мембранну фракцію, що містить мембрано-зв'язані фрагменти APP і бляшки, пов'язані з амілоїдними пептидами у випадку мишей старого віку).

Невеликі колонки з оберненою фазою (C18-Sep-Pack Vac 3cc катриджі, Waters, Massachusetts, MA) встановлювали на вакуумну систему і промивали за допомогою 80% ацетонітрилу у 0,1% трифтороцтової кислоти (A-TFA), потім двічі за допомогою 0,1% TFA. Потім зразки використовували і колонки послідовно промивали за допомогою 5% і 25% A-TFA. Амілоїдні пептиди елюювали за допомогою 75% A-TFA і елюати збирали у 2 мл пробірки на льоду. Елюати висушували сублімацією у скоростному вакуумному концентраторі (Savant, Farmingdale, NY) протягом ночі і розчиняли у 240 мкл розбавника для зразка, що постачається з наборами для досліджень ELISA методом.

Для обчислення кількості Aβ-42 людини у розчинній фракції гомогенатів мозку, використовували доступні в продажу набори для ферментно-зв'язаних імуносорбентних аналізів (ELISA) (л. Амілоїд β42 ELISA високої чутливості, The Genetics Company, Zurich, Switzerland). Аналіз ELISA здійснювали відповідно до протоколу виробника. Отже, стандарт (розведення синтетичного Aβ1-42) і зразки поміщали у 96-лунковий поліпропіленовий планшет без білкової зв'язувальної здатності (Greiner bio-one, Frickenhausen, Germany). Стандартні розведення з кінцевими концентраціями 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3 і 15,6 пг/мл і зразки готували у розбавнику для зразка, що постачається з набором для ELISA аналізу, до кінцевого об'єму 60 мкл. Зразки, стандарти і контролю (50 мкл) додавали до полістиролового планшета, покритого анти-Aβ (антитіло захоплення селективно розпізнає C-термінальний кінець антигену) з додаванням селективного кон'югату анти-Aβ-антитіло (біотинільоване антитіло для виявлення) і інкубували протягом ночі при 4°C для надання можливості для утворення комплексу антитіло-амілоїд-антитіло. Наступного дня додавали кон'югат стрептавідін-пероксидази, з наступним додаванням через 30 хвилин суміші TMB/пероксид, в результаті чого субстрат перетворювався на забарвлений продукт. Цю реакцію зупиняли шляхом додавання сірчаної кислоти (1M) і інтенсивність кольору вимірювали за допомогою фотометрії з використанням ELISA-зчитувача з 450 нм фільтром. Визначення кількості Аβета вмісту зразків одержували порівнюючи зі значеннями поглинальності, одержаними для синтетичного Aβ1-42 по стандартній кривій.

В такій моделі принаймні 20% зниження рівнів Aβ42 порівняно з необробленими тваринами могло б бути корисним.