



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95766 (13) C2

(51) МПК (2011.01)
C07C 51/09 (2006.01)
C07C 57/00
C07C 59/00
C07D 257/00
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕ-
КТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

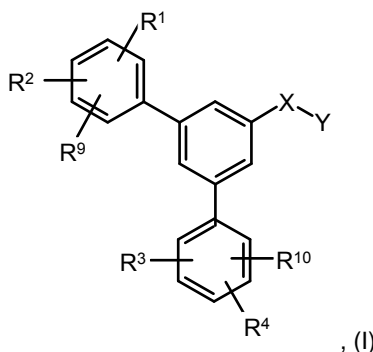
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ТЕРФЕНІЛУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

1

2

(21) a200813475
(22) 19.04.2007
(24) 25.08.2011
(86) PCT/US2007/066951, 19.04.2007
(31) 06112934.2
(32) 21.04.2006
(33) EP
(46) 25.08.2011, Бюл.№ 16, 2011 р.
(72) ВІЛЬСОН ФРЕНСІС, GB, РІД ЕЛІСОН, GB,
РІДЕР ВАЛЕРІ, FR/GB, ХЕРРІСОН РІЧАРД ДЖОН,
GB, СУНОЗЕ МІХІРО, JP/GB, ЕРНАДЕС-ПЕРНІ
РЕМЕДІОС, ES/GB, МЕЙДЖОР ДЖЕРЕМІ, GB,
БУССАР СІРІЛЛ, FR/GB, СМЕЛТ КАТРІН, GB,
ТЕЙЛОР ДЖЕСС, GB, ЛЕФОРМАЛ АДЕЛІН, GB,
КЕНСФІЛД ЕНДРЮ, GB, БУРКХАРДТ СВЕНЯ,
DE/GB, ХО ЧІХ ЮНГ, US, ЖАНГ ЯН, CN/US
(73) ОРТО-МАКНІЛ-ДЖЕНССЕН ФАРМАСЬЮТІ-
КАЛЗ, ІНК., US, ЦЕЛЛІЗОМ ЛТД., GB
(56) WO 2006008558 A, 26.01.2006
WO 0069823 A, 23.11.2000
WO 0181312 A, 01.11.2001
PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol.1997, no. 04,
30 April 1997, (1997-04-30) & JP 08 325182 A (FUJI
YAKUHIN KOGYO KK), 10 December 1996 (1996-
12-10) the whole document
GALLANT M., BELLEY M., CARRIERE M.-C.,
CHATEAUNEUF A., DENIS D., LACHANCE N.,
AMONTAGNE S., METTERS K. M., SAWYER N.,
SLIPETZ D., TRUCHON J. F.: "Structure-Activity
Relationship of Triaryl Propionic Acid Analogues on
Human EP3 Prostanoid Receptor" DIOORGANIC &
MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, no. 21,
2003, pages 3813-3816, XP002381696 the whole
document
CUTLER S. J., BLANTON C., AKIN D.T.,
STEINBERG F.B., POLLOCK S.H.: "Pharmacological
evaluation of 1-(carboxymethyl)-3,5-diphenyl-2-
methylbenzene, a novel arylacetic acid with potential
anti-inflammatory properties" INFLAMMATION
RESEARCH, vol. 47, 1998, pages 316-324,
XP002381697 whole document
(57) 1. Сполука, що має загальну формулу (I)



в якій

X означає зв'язок або групу $-CR_5R_6$, в якій R_5 і R_6 , незалежно один від іншого, вибрані з групи, яку складають H; алкіл, вибраний з групи CH_3 , C_2H_5 , i - C_3H_7 , n - C_3H_7 , i - C_4H_9 , n - C_4H_9 , втор- C_4H_9 , трет- C_4H_9 ; алкеніл, вибраний з групи C_2H_3 , i - C_3H_5 , n - C_3H_5 , n - C_4H_7 , i - C_4H_7 , втор- C_4H_7 ; причому в будь-якій алкільній або алкенільній групі один або кілька атомів H необов'язково можуть бути заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають OH, F, Cl, Br, I та CF_3 ; або R_5 і R_6 є частиною кільця, або насиченого або ненасиченого, заміщеного або незаміщеного, яке має 3-6 C-атомів і яке може містити в кільці один або кілька гетероатомів з групи N, S або O, і де гетероатоми можуть бути однаковими або різними, якщо присутній більше ніж один гетероатом;
 R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно вибрані з групи, яку складають H; F; Cl; Br; I; CN; OH; $C(O)N(R_7R_8)$; $S(O)_2R_7$; $SO_2N(R_7R_8)$; $S(O)N(R_7R_8)$; $N(R_7)S(O)_2R_8$; $N(R_8)S(O)R_7$; $S(O)_2R_7$; $N(R_7)S(O)_2N(R_8R_{8a})$; SR_7 ; $N(R_7R_8)$; $N(R_7)C(O)R_8$; $N(R_7)C(O)N(R_8R_{8a})$; $N(R_7)C(O)OR_8$; $OC(O)N(R_7R_8)$; $C(O)R_7$; заміщений і незаміщений C_1 - C_4 -алкіл та заміщений і незаміщений C_1 - C_4 -алкокси, і де замісники C_1 - C_4 -алкільної групи та C_1 - C_4 -алкоксигрупи вибрані з OH, F, Cl, Br, I, CF_3 ;
 R_7 , R_8 , R_{8a} незалежно вибрані з групи, яку складають H; C_1 - C_4 -алкіл; гетероциклілі і C_3 -7-циклоалкілі,

(13) C2

(11) 95766

(19) UA

причому C₁-C₄-алкіл; гетероциклілі і C₃₋₇-циклоалкілі необов'язково можуть бути заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають OH, F, Cl, Br, I та CF₃;

R₉ і R₁₀ незалежно означають H, F або CF₃;

Y означає карбоксигрупу -C(O)OH або заміщену або незаміщену тетразолну групу, та її сольвати, гідрати, естери та фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1, в якій

X означає групу -CR₅R₆, в якій R₅ і R₆ є, незалежно один від іншого, вибраними з групи, яку складають H; алкіл, вибраний з групи CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇, i-C₄H₉, n-C₄H₉, втор-C₄H₉, трет-C₄H₉, причому в усіх названих алкільних групах один або кілька атомів H необов'язково можуть бути заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають OH, F, Cl, Br та I; або R₅, R₆ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце;

R₁, R₂, R₃ і R₄ незалежно вибрані з групи, яку складають H, OH, C₍₁₋₄₎алкіл, C₍₁₋₄₎алкокси, -N(CH₃)₂, -SO₂CH₃, CN, OCF₃, -C(O)CH₃, OCH₃, CF₃, F, і Cl; де зазначені C₍₁₋₄₎алкіл та C₍₁₋₄₎алкокси необов'язково можуть бути незалежно заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яку складають OH, I, Br, F та Cl;

Y означає карбоксигрупу, та її сольвати, гідрати, естери і фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполука за п. 2, в якій

X означає групу -CR₅R₆, в якій R₅ і R₆ означають H; або R₅ означає H, а R₆ означає CH₃, C₂H₅, C₃H₇ або C₄H₉ або їх ізомери;

та її сольвати, гідрати, естери і фармацевтично прийнятні солі.

4. Сполука за п. 3, в якій

X означає групу -CR₅R₆, в якій R₅ і R₆ означають H; або R₆ означає H, а R₅ означає CH₃, C₂H₅, C₃H₇ або C₄H₉ або їх ізомери;

R₁, R₂, R₃ та R₄ незалежно вибрані з групи, яку складають H, OH, C₍₁₋₄₎алкіл, -N(CH₃)₂, -SO₂CH₃, CN, OCF₃, -C(O)CH₃, OCH₃, CF₃, F і Cl;

та її сольвати, гідрати, естери і фармацевтично прийнятні солі.

5. Сполука за п. 1, вибрана з групи, яку складають:

(i) 4"-хлор-4-трифторметил-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота,

(ii) (4"-трифторметил-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота,

(iii) (3-хлор-4"-трифторметил-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота,

(iv) (4-гідрокси-4"-трифторметил-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота,

(v) (4,4"-дихлор-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота,

(vi) [1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота,

(vii) (4,4"-бістрифторметил-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота,

(viii) (4,4"-дифтор-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота,

(ix) (3,3"-дихлор-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота,

(x) (3,3"-бістрифторметил-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота,

(xi) (4,4"-диметил-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота,

(xii) (4,4"-диметокси-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота,

(xiii) 2-(4,4"-дихлор-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота,

(xiv) (R)-2-(4,4"-дихлор-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота,

(xv) (S)-2-(4,4"-дихлор-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота,

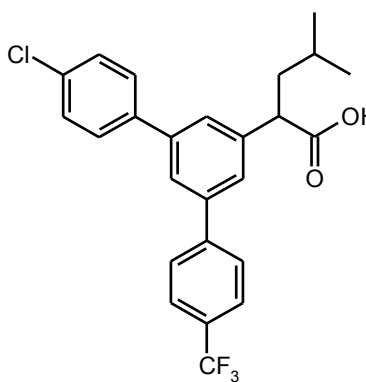
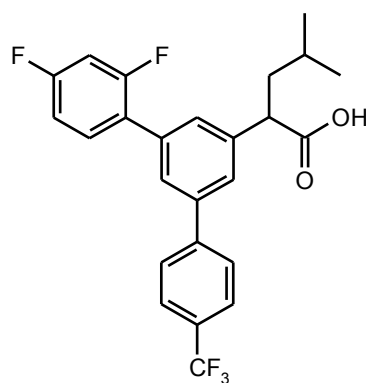
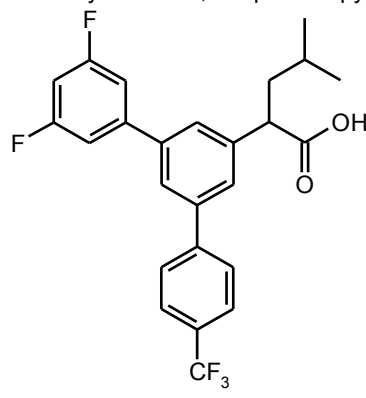
(xvi) 4,4"-дихлор-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-карбонова кислота,

(xvii) 5-(4,4"-дихлор-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова тетразол,

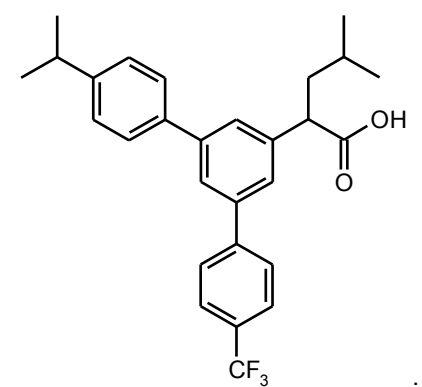
(xviii) 2-(4,4"-бістрифторметил-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова 4-метилпентанова кислота

та їх сольвати, гідрати, естери і фармацевтично прийнятні солі.

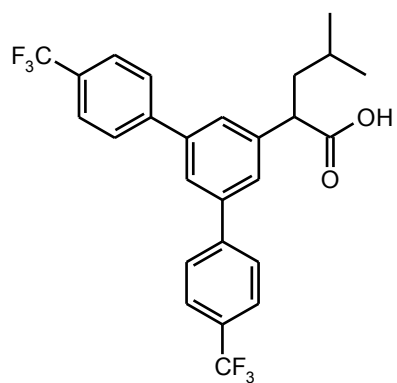
6. Сполука за п. 1, вибрана з групи, яку складають:



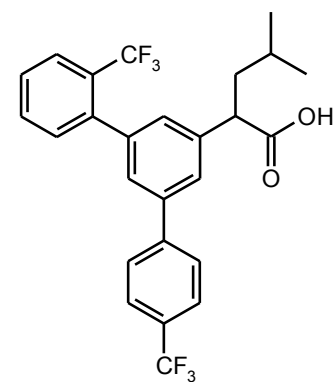
5



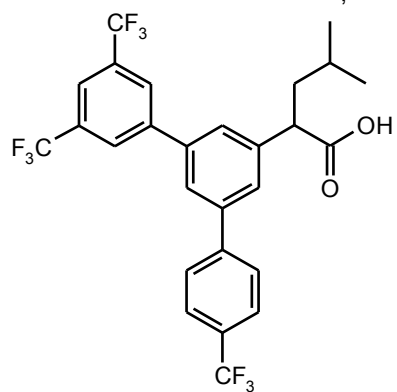
;



;



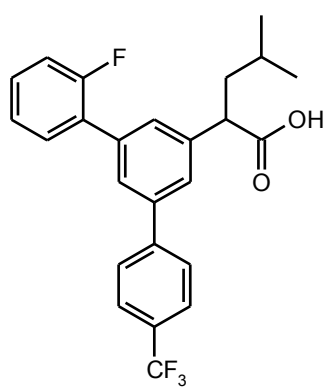
;



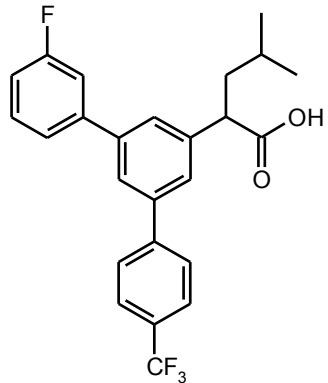
;

95766

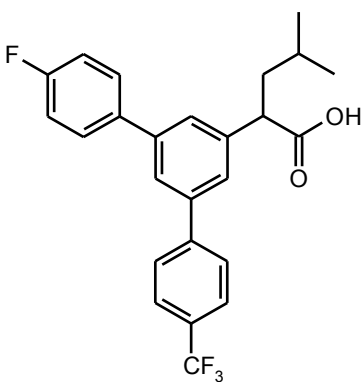
6



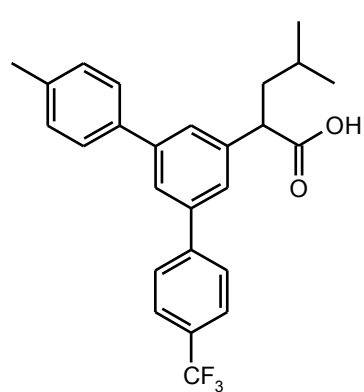
;



;

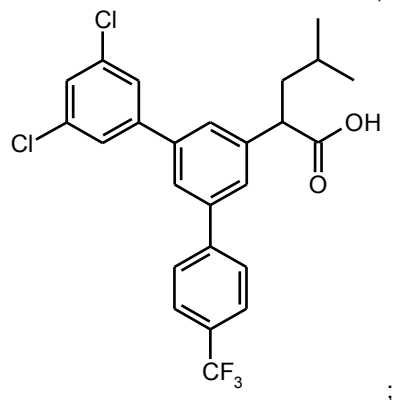
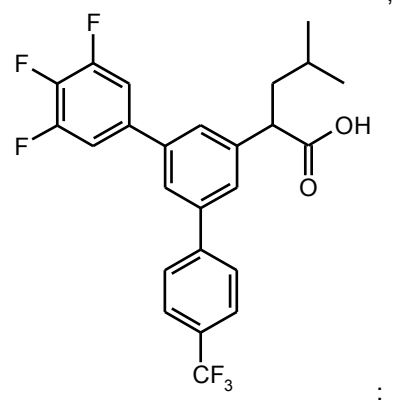
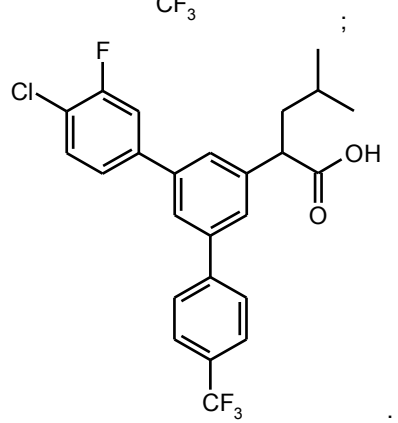
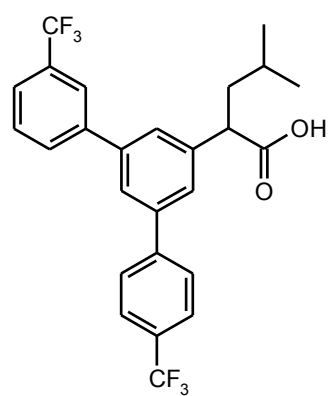


;



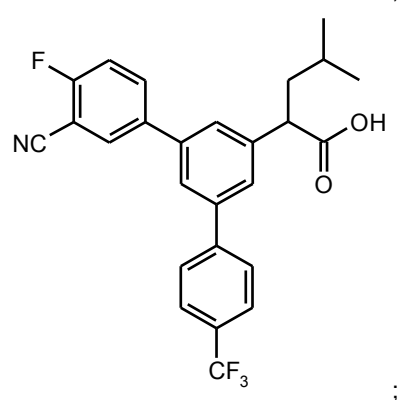
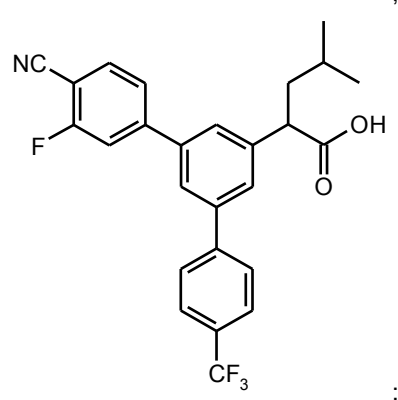
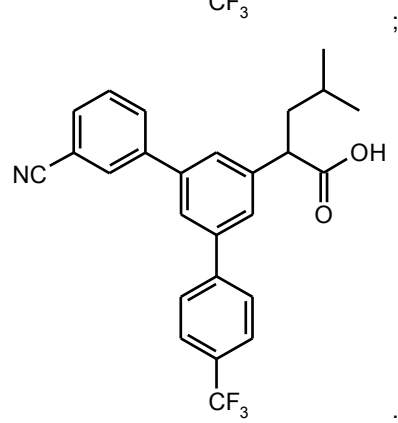
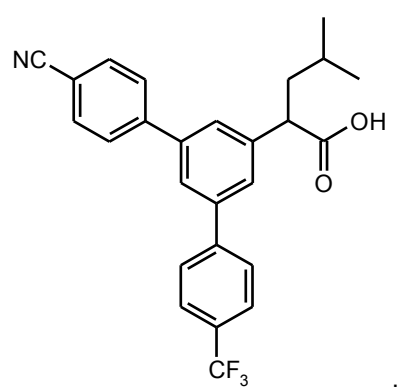
;

7

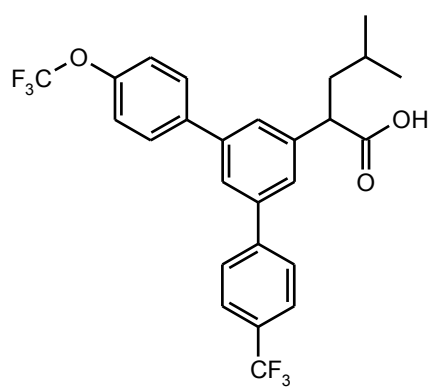


95766

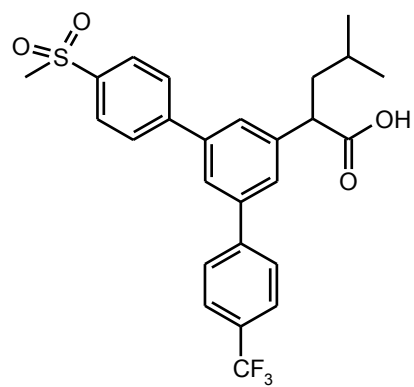
8



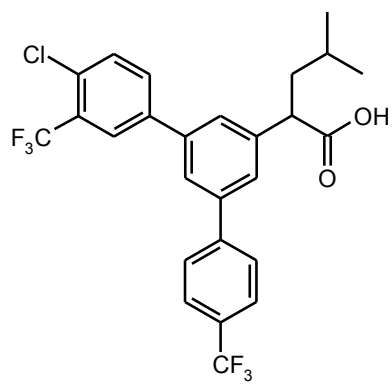
9



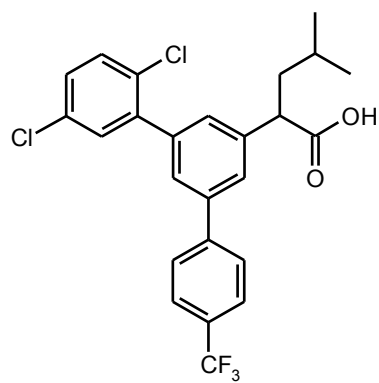
:



;



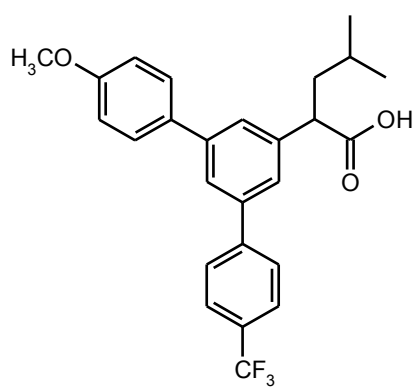
;



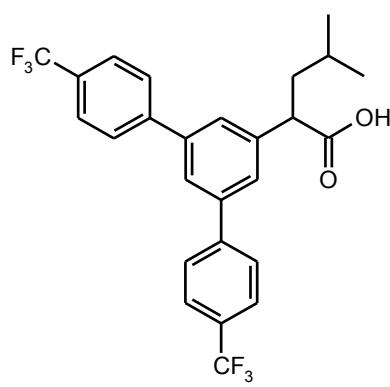
;

95766

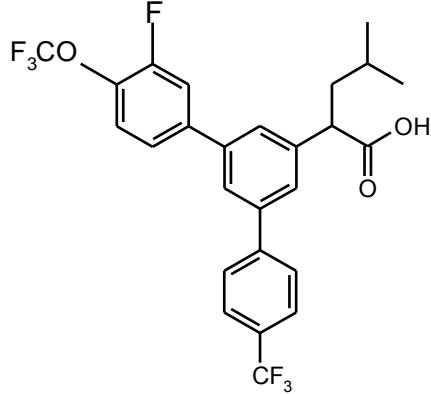
10



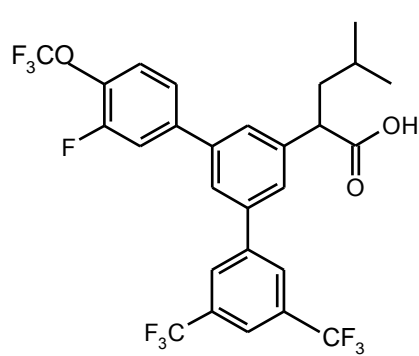
;



;

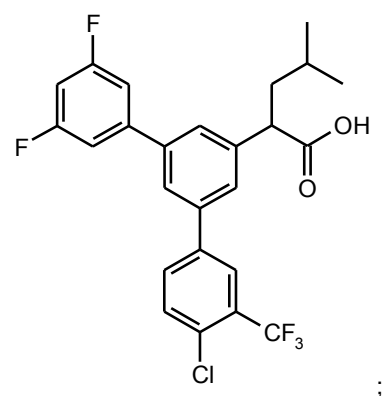
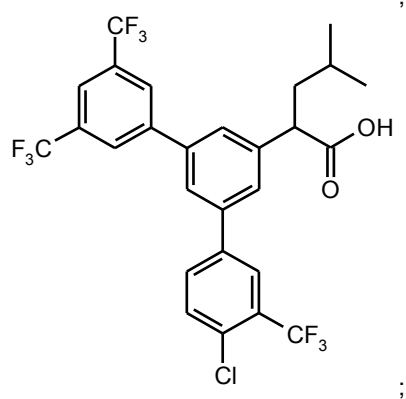
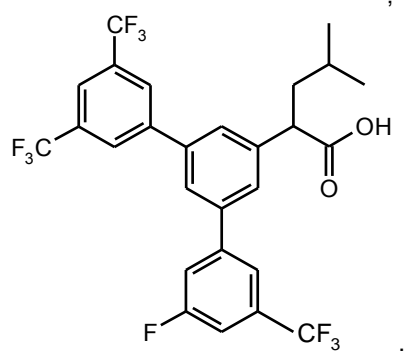
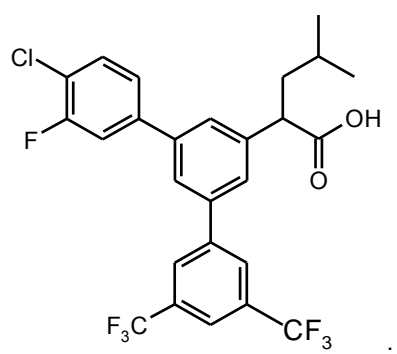


;



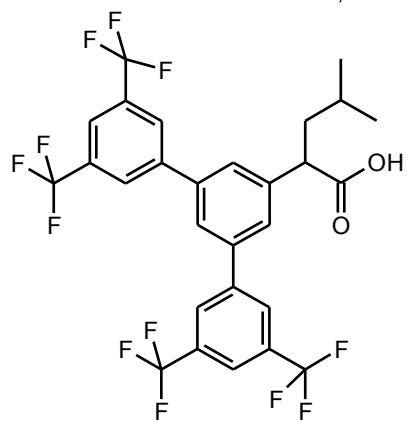
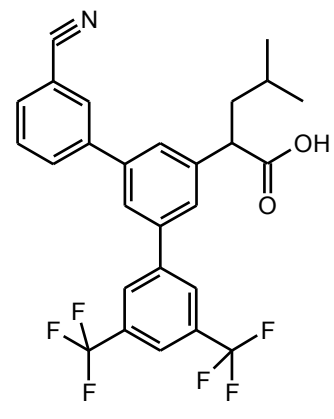
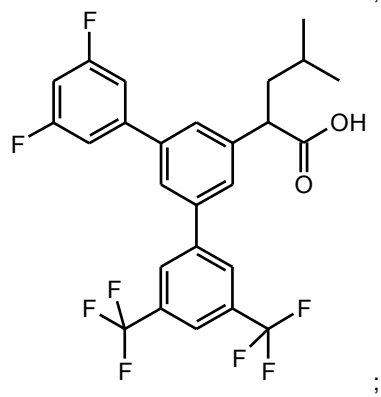
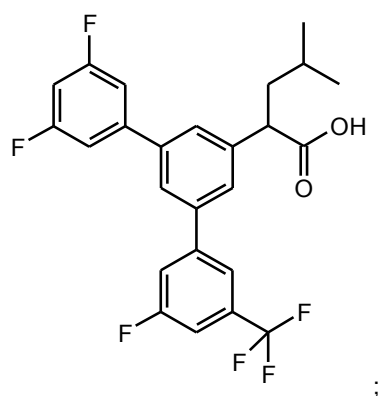
;

11

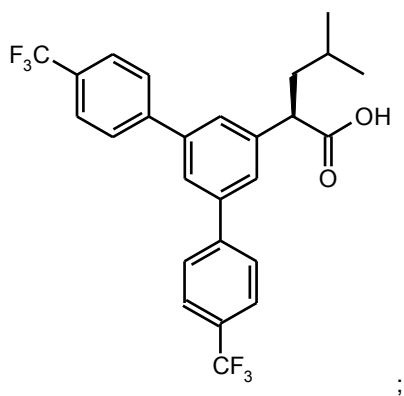
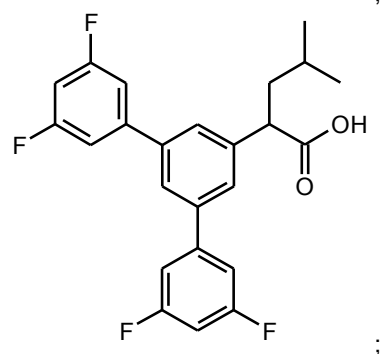
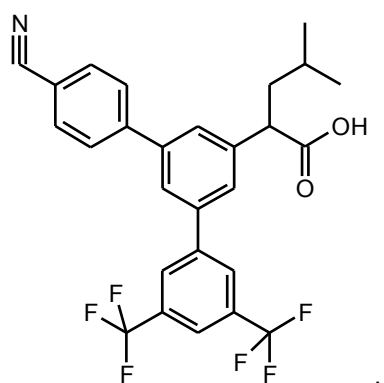
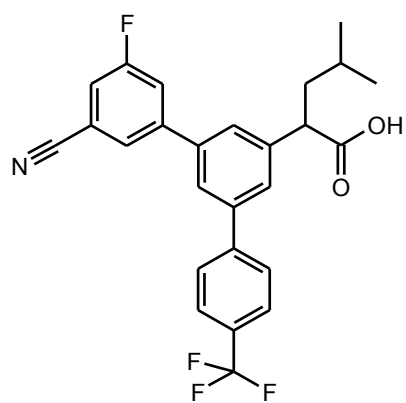


95766

12

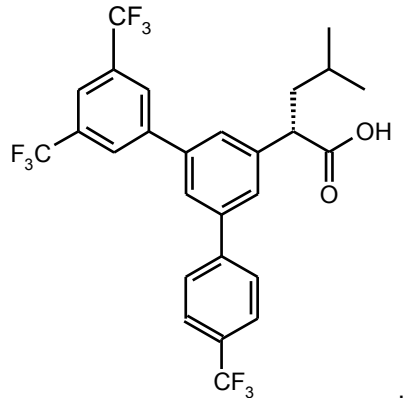
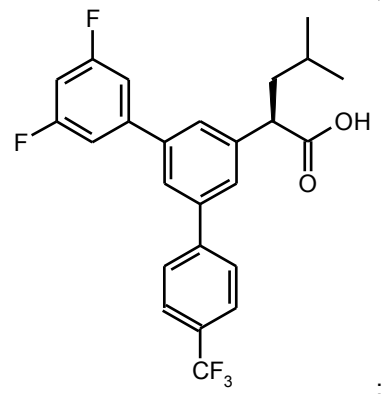
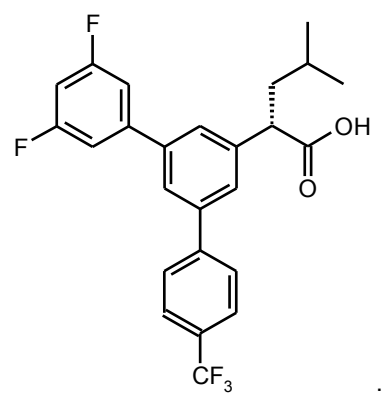
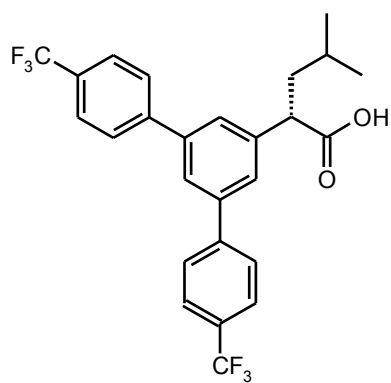


13

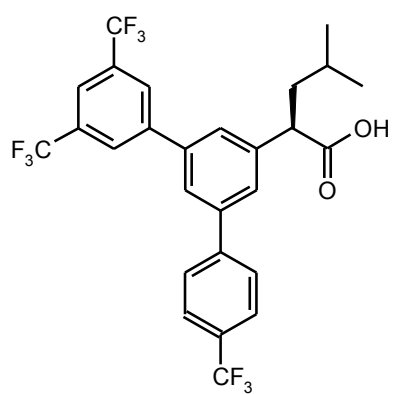


95766

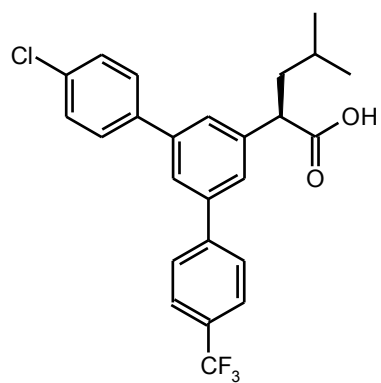
14



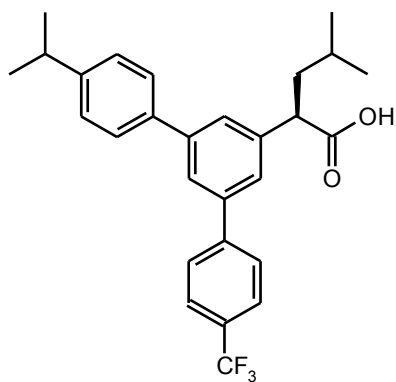
15



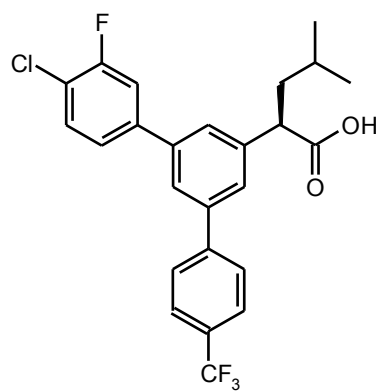
;



;



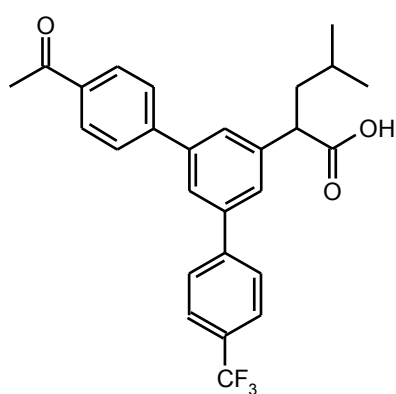
;



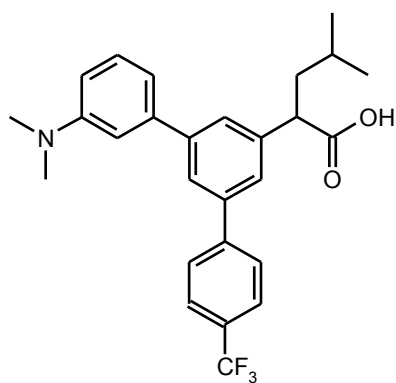
;

95766

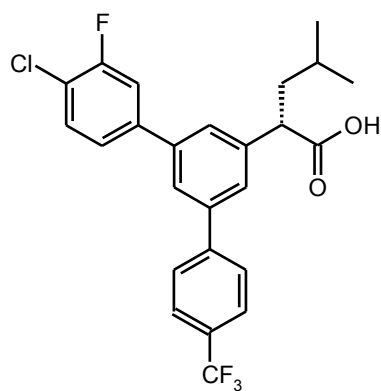
16



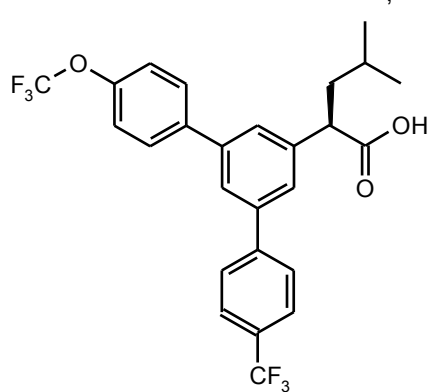
;



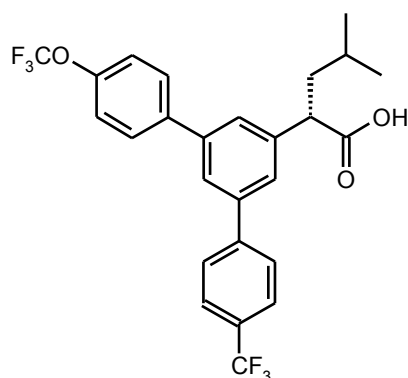
;



;



;



та їх сольвати, гідрати, естери і фармацевтично прийнятні солі.

7. Сполука за п. 1 у вигляді по суті чистої основи.

8. Сполука за п. 1 у виділеній формі.

9. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-6 для одержання медикаменту для модулювання γ -секретаз.

10. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-6 для одержання медикаменту для лікування хвороби, пов'язаної з підвищеним рівнем продукування A β 42.

11. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-6 для одержання медикаменту для лікування хвороби Альцгеймера.

12. Фармацевтична композиція, що модулює активність γ -секретаз, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-6 у суміші з інертним носієм.

13. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-6, в якому здійснюють наступні стадії:

- обробка дигалогенідфторбензольної сполуки, переважно дибромфторбензолу, бензиловим спиртом в присутності гідриду лужного металу;
- обробка продукту придатним естерним похідним малонової кислоти в присутності гідриду лужного металу та галогеніду металу;
- обробка в кислотному розчиннику;
- конденсування з похідним боронової кислоти;
- видалення бензилетерної захисної групи;
- перетворення одержаної гідроксисполуки у трифлат та конденсування з бороновою кислотою;
- необов'язково алкілювання одержаної трифенільної сполуки;
- перетворення естеру на кислоту.

14. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-6, в якому здійснюють наступні стадії:

- перетворення похідного дигідроксифенілоцтової кислоти у бістрифлат;
- конденсування бістрифлату з бороновою кислотою;
- необов'язково алкілювання одержаної трифенільної сполуки;
- перетворення естеру на кислоту;
- розділення рацемічної суміші на енантіомери.

15. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-6, в якому здійснюють наступні стадії:

- перетворення дигідроксibenзонітрилу на бістрифлат;
- конденсування бістрифлату з бороновою кислотою;
- гідроліз нітрилу; або
- перетворення нітрилу на тетразол.

Представлений винахід відноситься до сполук, що мають загальну формулу (I) з визначеннями X, R₁-R₄, поданими нижче, та/або їх солей або естерів.

Крім того, винахід відноситься до застосування зазначених сполук для лікування хвороби Альцгеймера та їх застосування для модуляції активності γ -секретаз.

Хвороба Альцгеймера (AD) є прогресуючим нейродегенеративним розладом, що відзначається втратою пам'яті, пізнавальної здатності та стабільності поведінки. AD уражає 6-10% населення у віці понад 65 років та до 50% у віці понад 85 років. Вона є головною причиною слабоумства та третьою за значимістю причиною смерті після серцево-судинних захворювань та раку. На даний час не існує ефективного лікування AD. Загальна собівартість лікування AD в США перевищує \$100 біліонів щорічно.

AD не має простої етіології, однак, вона пов'язана з певними факторами ризику, включаючи (1) вік, (2) сімейний анамнез (3) та травму голови; інші фактори включають токсичні речовини навколишнього середовища та низький рівень розвитку. Характерні невропатологічні пошкодження в лімбічній системі та корі головного мозку включають інтрацелюлярні нейрофібрилярні сплетіння, що складаються з гіперфосфорильованого тау-білку та екстрацелюлярних відкладень фібрилярних агрегатів

амілоїдних бета-пептидів (амілоїдні бляшки). Головним компонентом амілоїдних бляшок є амілоїдні бета- (A-бета, Абета або A β) пептиди різної довжини. Вважається, що їх різновид, яким є A β 1-42-пептид (Абета-42), є головним етіологічним фактором утворення амілоїду. Іншим різновидом є A β 1-40-пептид (Абета-40). Амілоїд бета є протеолітичним продуктом прекурсорного білка, бета-амілоїдним прекурсорним білком (бета-APP або APP).

Спадкові, аутосомні домінантні форми AD з раннім початком пов'язані з місенс-мутаціями в β -амілоїдному прекурсорному білку (β -APP або APP) та в білках 1 та 2 презеніліну. У деяких пацієнтів форми AD з пізнім початком корелювали із специфічним алельним геном аполіпопротеїну E (ApoE), а недавнім часом із виявленням мутації в альфа-2-макроглобуліні, яка присутня у щонайменше 30% популяції хворих на AD. Не зважаючи на їх гетерогенність, усі форми AD мають подібні патологічні прояви. Генетичний аналіз забезпечив найкращу інформацію для логічних терапевтичних підходів до AD. Усі мутації, виявлені на сьогоднішній день, впливають на кількісне або якісне продукування амілоїдогенних пептидів, відомих як Абета-пептиди (A β), зокрема A β 42, і слугують переконливим аргументом на користь «гіпотези амілоїдного каскаду» (Tanzi та Bertram, 2005, Cell 120, 545). Ймовірність зв'язку між сімейством A β

пептидів та патологією, такою як AD, посилює потребу у кращому розумінні механізмів продукування Aβ пептидів та свідчить про можливість досягнення терапевтичних ефектів за рахунок модулювання рівнів Aβ.

Вивільнення Aβ пептидів модулюється щонайменше двома протеолітичними діями, згадуваними як β- та γ-секретазне розщеплення на N-кінці (Met-Asp зв'язок) та C-кінці (залишки 37-42) Aβ пептиду, відповідно. Існує доказ того, що у секреторному шляху першою розщеплюється β-секретаза, що викликає секрецію s-APPβ (sβ) і утримання 11 kDa зв'язаного з мембраною карбокситермінального фрагмента (CTF). Вважається, що останній сприяє збільшенню Aβ пептидів після розщеплення γ-секретази. Кількість довшої ізоформи, Aβ42, селективно збільшується у пацієнтів, які мають певні мутації у відповідному протеїні (презеніліні), і такі мутації корелюють із спадковими формами хвороби Альцгеймера з раннім початком. У зв'язку з цим ряд дослідників вважає, що Aβ42 є головним каталізатором у патогенезі хвороби Альцгеймера.

На даний час стало зрозумілим, що активність γ-секретази не може пов'язуватися з єдиним конкретним визначеним протеїном, а насправді пов'язана із групою різних протеїнів.

Активність гама-секретази пов'язана із мультипротеїновим комплексом, який містить щонайменше чотири компоненти: гетеродимер презеніліну (PS), нікастрин, арг-1 і реп-2. Гетеродимер PS складається із аміно- і карбокситермінального PS фрагментів, утворених в процесі ендпротеолізу прекурсорного протеїну. Два аспартати каталітичного сайту служать інтерфейсом для такого гетеродимеру. Нещодавно було зроблено припущення, що нікастрин служить рецептором-субстратом гамма-секретази. Функції інших членів сімейства гамма-секретази невідомі, але всі вони необхідні для активності (Steiner, 2004. *Curr. Alzheimer Research* 1(3): 175-181).

Таким чином, хоча молекулярний механізм другого етапу розщеплення до сьогодні залишається незрозумілим, γ-секретазний комплекс став однією із першорядних мішеней у пошуку сполук для лікування хвороби Альцгеймера.

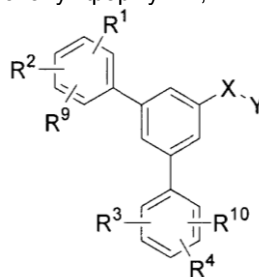
Для таргетування гамма-секретази у хворобі Альцгеймера пропонувалися різні стратегії, від прямого таргетування каталітичного сайту до створення субстрат-специфічних інгібіторів і модуляторів активності гамма-секретази (Marjaux та ін., 2004. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, Volume 1, 1-6). Відповідно, був описаний ряд сполук, у яких присутні секретези як мішені (Larner, 2004. *Secretases as therapeutics targets in Alzheimer's disease: patents 2000 - 2004. Expert Opin. Ther. Patents* 14, 1403-1420.)

В дійсності це відкриття було нещодавно підтверджено біохімічними дослідженнями, в яких було показано вплив певних НПЗЗ на γ-секретазу (Weggen та ін. (2001) *Nature* 414, 6860, 212 та WO 01/78721 і US 2002/0128319; Morihara та ін. (2002) *J. Neurochem.* 83, 1009; Eriksen (2003) *J. Clin. Invest.* 112, 440). Можливими обмеженнями для використання НПЗЗ для лікування або запобігання

AD є їх інгібувальна активність відносно Cox ферментів, яка може призводити до небажаних побічних ефектів та недостатнього проникнення в ЦНС (Peretto та ін., 2005, *J. Med. Chem.* 48, 5705-5720).

Таким чином, існує гостра необхідність в нових сполуках, які б модулювали активність γ-секретази, відкриваючи таким чином нові шляхи для лікування хвороби Альцгеймера.

Задачею представленого винаходу є одержання таких сполук. Винахід відноситься до нових сполук формули I, в якій:



Формула I

X означає зв'язок або групу $-CR_5R_6$, в якій R_5 і R_6 , незалежно один від іншого, вибрані з групи, яку складають H; алкіл, вибраний з групи CH_3 , C_2H_5 , $i-C_3H_7$, $n-C_3H_7$, $i-C_4H_9$, $n-C_4H_9$, втор- C_4H_9 , трет- C_4H_9 ; алкеніл, вибраний з групи C_2H_3 , $i-C_3H_5$, $n-C_3H_5$, $n-C_4H_7$, $i-C_4H_7$, втор- C_4H_7 ; причому в будь-якій алкільній або алкенільній групі один або кілька атомів H необов'язково можуть бути заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають OH, F, Cl, Br, I та CF_3 ; або R_5 і R_6 є частиною кільця, або насиченого або ненасиченого, заміщеного або незаміщеного, що має 3-6 C-атомів, і яке може містити в кільці один або кілька гетероатомів з групи N, S або O, і де гетероатоми можуть бути однаковими або різними, якщо присутній більше ніж один гетероатом;

R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно вибрані з групи, яку складають 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 ; $N(R_7R_8)$; $N(R_7)C(O)R_8$; $N(R_7)C(O)N(R_8R_{8a})$; $N(R_7)C(O)OR_8$; $OC(O)N(R_7R_8)$; $C(O)R_7$; заміщений і незаміщений C_1-C_4 -алкіл та заміщений і незаміщений C_1-C_4 -алкокси, і де замісники C_1-C_4 -алкільної групи та C_1-C_4 -алкоксигрупи вибрані з OH, F, Cl, Br, I, CF_3 ;

R_7 , R_8 , R_{8a} незалежно вибрані з групи, яку складають H; C_1-C_4 -алкіл; гетероциклі; і C_{3-7} -циклоалкіл, причому C_1-C_4 -алкіл; гетероциклі; і C_{3-7} -циклоалкіл необов'язково можуть бути заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають OH, F, Cl, Br, I та CF_3 ;

R_9 і R_{10} незалежно означають H, F або CF_3 ;

Y означає карбоксигрупу $-C(O)OH$ або заміщену або незаміщену тетразольну групу,

та їх сольвати, гідрати, естери та фармацевтично прийнятні солі.

Термін "заміщений", який використовується тут, включає як часткове, так і повне заміщення. Замісники може бути або насиченими, або ненасиченими.

У випадку, коли R_5 і R_6 частиною кільця, кільце може бути заміщене C_1 - C_4 -алкілом або OH, F, Cl, Br, I та CF_3 .

Естери є сполуками формули (I), в якій Н карбоксигрупи замінені на органічний залишок R_{7a} . Придатні органічні залишки відомі фахівцю в даній галузі. Залишки R_{7a} , яким надають перевагу, включають наступні: незаміщений або щонайменше монозаміщений алкіл, переважно C_1 - C_{10} алкіл, алкеніл, переважно C_2 - C_{10} -алкеніл, алкініл, переважно C_3 - C_{10} -алкініл, та незаміщене або щонайменше монозаміщене, насичене або ненасичене, неароматичне або ароматичне кільце, що має 3-6 С-атомів, і яке може містити в кільці один або кілька гетероатомів з групи N, S або O, і де гетероатом можуть бути однаковими або різними, якщо присутній більше ніж один гетероатом. Зазначені замісники вибрані з групи, яку складають галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, N, S, O, карбокси, сульфоніл, та їм подібні та можуть бути додатково заміщені.

Приклади таких ароматичних груп включають арильні групи, наприклад, фенільні групи, та гетероарильні групи, причому арильні та гетероарильні групи можуть бути заміщеними, переважно замісниками, наведеними вище.

В іншому втіленні винаходу:

Х означає групу $-CR_5R_6$, в якій R_5 і R_6 є, незалежно один від іншого, вибраними з групи, яку складають Н; алкіл, вибраний з групи CH_3 , C_2H_5 , i - C_3H_7 , n - C_3H_7 , i - C_4H_9 , n - C_4H_9 , втор- C_4H_9 , трет- C_4H_9 ; причому в усіх названих алкільних групах один або кілька атомів Н необов'язково можуть бути заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають OH, F, Cl, Br та I; або R_5 , R_6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце; та/або R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно вибрані з групи, яку складають Н, OH, $C_{(1-4)}$ алкіл, $C_{(1-4)}$ алкокси, $-N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$, CN, OCF_3 , $-C(O)CH_3$, OCH_3 , CF_3 , F, і Cl; де зазначені $C_{(1-4)}$ алкіл та $C_{(1-4)}$ алкокси необов'язково можуть бути незалежно заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яку складають OH, I, Br, F та Cl; та/або

R_5 і R_6 означають Н; або R_5 означає Н, а R_6 означає CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 або C_4H_9 або їх ізомери; або R_1 і R_2 означають CH_3 , або R_5 , R_6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце; та/або

R_9 і R_{10} незалежно означають Н, F або CF_3 ; Y означає карбоксигрупу,

та їх сольвати, гідрати, естери і фармацевтично прийнятні солі. В іншому втіленні винаходу:

Х означає групу $-CR_5R_6$, в якій R_5 і R_6 означають Н; або R_5 означає Н, а R_6 означає CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 або C_4H_9 або їх ізомери; та/або

R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно вибрані з групи, яку складають Н, OH, $C_{(1-4)}$ алкіл, $C_{(1-4)}$ алкокси, $-N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$, CN, OCF_3 , $-C(O)CH_3$, OCH_3 , CF_3 , F і Cl; причому зазначені $C_{(1-4)}$ алкіл та $C_{(1-4)}$ алкокси можуть бути необов'язково незалежно заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, яку складають OH, I, Br, F та Cl;

R_9 і R_{10} незалежно означають Н, F або CF_3 ; та/або

Y означає карбоксигрупу;

та їх сольвати, гідрати, естери і фармацевтично прийнятні солі. В іншому втіленні винаходу:

Х означає групу $-CR_5R_6$, в якій R_5 і R_6 означають Н; або R_5 означає Н, а R_6 означає CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 або C_4H_9 або їх ізомери;

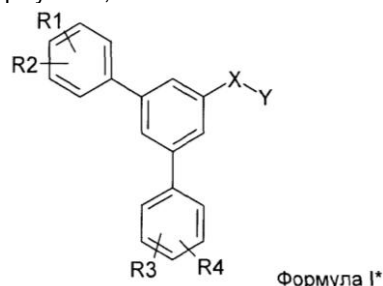
Y означає карбоксигрупу;

R_9 і R_{10} незалежно означають Н, F або CF_3 ;

R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно вибрані з групи, яку складають Н, OH, $C_{(1-4)}$ алкіл, $-N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$, CN, OCF_3 , $-C(O)CH_3$, OCH_3 , CF_3 , F та Cl;

та їх сольвати, гідрати, естери і фармацевтично прийнятні солі.

Інше втілення винаходу стосується сполук формули 1*, в якій



Х означає зв'язок або групу $-CR_5R_6$, в якій R_5 і R_6 є, незалежно один від іншого, вибраними з групи, яку складають Н; алкіл, вибраний з групи CH_3 , C_2H_5 , i - C_3H_7 , n - C_3H_7 , i - C_4H_9 , n - C_4H_9 , втор- C_4H_9 , трет- C_4H_9 ; алкеніл, вибраний з групи C_2H_3 , i - C_3H_5 , n - C_3H_5 , n - C_4H_7 , i - C_4H_7 , втор- C_4H_7 ; де в алкільній або алкенільній групі один або кілька атомів Н необов'язково можуть бути заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають OH, F, Cl, Br, I та CF_3 ; або R_5 і R_6 є частиною кільця, або насиченого або ненасиченого, заміщеного або незаміщеного, яке має 3-6 С-атомів, і яке може містити в кільці один або кілька гетероатомів з групи N, S або O, де гетероатом можуть бути однаковими або різними, якщо присутній більше ніж один гетероатом;

R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно вибрані з групи, яку складають Н; 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 ; $N(R_7R_8)$; $N(R_7)C(O)R_8$; $N(R_7)C(O)N(R_8R_{8a})$; $N(R_7)C(O)OR_8$; $OC(O)N(R_7R_8)$; $C(O)R_7$; заміщений і незаміщений C_1 - C_4 -алкіл, та заміщений і незаміщений C_1 - C_4 -алкокси, і де замісники C_1 - C_4 -алкільної групи та C_1 - C_4 -алкоксигрупи вибрані з OH, F, Cl, Br, I, CF_3 ;

R_7 , R_8 , R_{8a} незалежно вибрані з групи, яку складають Н; C_1 - C_4 -алкіл; гетероциклі; та C_{3-7} -циклоалкіл, причому C_1 - C_4 -алкіл; гетероциклі; та C_{3-7} -циклоалкіл необов'язково можуть бути заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають OH, F, Cl, Br, I та CF_3 ;

Y означає карбоксигрупу $-C(O)OH$ або заміщену або незаміщену тетразольну групу, та/або їх солей або естерів.

Термін "заміщений", який використовується тут, включає як часткове, так і повне заміщення. Замісники може бути або насиченими, або ненасиченими.

У випадку, коли R_5 і R_6 є частиною кільця, кільце може бути заміщене C_1 - C_4 -алкілом або OH , F , Cl , Br , I та CF_3 .

Естери є сполуками формули (I), в якій H карбоксигрупи замінені на органічний залишок R_{7a} . Придатні органічні залишки відомі фахівцю в даній галузі. Залишки R_{7a} , яким надають перевагу, включають наступні:

Незаміщений або щонайменше монозаміщений алкіл, переважно C_1 - C_{10} -алкіл, алкеніл, переважно C_2 - C_{10} -алкеніл, алкініл, переважно C_3 - C_{10} -алкініл, та незаміщене або щонайменше монозаміщене, насичене або ненасичене, неароматичне або ароматичне кільце, що має 3-6 C -атомів, і яке може містити в кільці один або кілька гетероатомів з групи N , S або O , і де гетероатоми можуть бути однаковими або різними, якщо присутній більше ніж один гетероатом. Зазначені замісники вибрані з групи, яку складають галоген, алкіл, алкеніл, алкініл, N , S , O , карбокси, сульфоніл, та їм подібні та можуть бути додатково заміщені.

Приклади таких ароматичних груп включають арильні групи, наприклад, фенільні групи, та гетероарильні групи, причому арильні та гетероарильні групи можуть бути заміщеними, переважно замісниками, наведеними вище.

Термін " C_1 - C_4 - алкіл" включає метил, етил, n -пропіл, iso -пропіл, n -бутил, iso -бутил, $tert$ -бутил, і $tert$ -бутил.

" C_{3-7} -циклоалкіл" або " C_{3-7} -циклоалкіл кільце" означає циклічний алکیلний ланцюг, що має 3-7 атомів вуглецю, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентил, циклогексеніл, циклогептил. Кожний водень при циклоалкільному вуглеці може бути замінений на замісник.

"Гетероцикл" або "гетероцикл" означає циклопентанове, циклогексанове або циклогептанове кільце, яке може містити подвійні зв'язки аж до максимальної кількості (ароматичне або неароматичне кільце, яке є повністю або частково насиченим, або ненасиченим), в якому щонайменше один атом вуглецю і аж до 4 атомів вуглецю замінені на гетероатом, вибраний з групи, яку складають сірка (включаючи $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), кисень та азот (включаючи $=N(O)-$), і де кільце зв'язане із залишком молекули через атом вуглецю або азоту. Приклади гетероциклу включають, але не обмежуються ними: фуран, тіофен, пірол, піролін, імідазол, імідазолін, піразол, піразолін, оксазол, оксазолін, ізоксазол, ізоксазолін, тіазол, тіазолін, ізотіазол, ізотіазолін, тіадіазол, тіадіазолін, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, піролідін, імідазолін, піразолідін, оксазолідін, ізоксазолідін, тіазолідін, ізотіазолідін, тіадіазолідін, сульфолан, піран, дигідропіран, тетрагідропіран, імідазолідін, піридин, піридазин, піразин, піримідин, піперазин, піперидин, морфолін, тетразол, триазол, триазолідін, тетразолідін, азепаїн або гомопіперазин. "Гетероцикл" також означає азетидин.

У втіленнях, яким надається перевага, винахід стосується сполуки, що має загальну формулу (I), в якій X ; Y ; R_1 і R_2 ; та R_3 , R_4 , R_5 і R_6 незалежно один від іншого мають наступні значення:

X означає групу $-CR_5R_6$, в якій R_5 і R_6 є, незалежно один від іншого, вибраними з групи, яку

складають H ; алкіл, вибраний з групи CH_3 , C_2H_5 , i - C_3H_7 , n - C_3H_7 , i - C_4H_9 , n - C_4H_9 , $tert$ - C_4H_9 ; причому в усіх названих алکیلних групах один або кілька атомів H необов'язково можуть бути заміщені одним або кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають OH , F , Cl , Br та I ; та/або

R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно вибрані з групи, яку складають H ; OH ; C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -алкокси, які заміщені частково або повністю OH , F , Cl , Br , I ; та/або

R_5 і R_6 означають H ; або R_5 означає H , а R_6 означає CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 або C_4H_9 або їх ізомери; або R_1 і R_2 означають CH_3 , або R_5 , R_6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце; та/або

Y означає карбоксигрупу, та/або її солі або естеру.

В межах цієї групи втілень більша перевага надається випадку, коли усі групи X ; Y ; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 та R_6 мають значення, визначені раніше.

Ще більша перевага надається сполуці, в якій X ; Y ; R_1 , і R_2 ; та R_3 , R_4 , R_5 і R_6 , незалежно один від іншого, мають наступні значення:

X означає групу $-CR_5R_6$, в якій R_5 і R_6 означають H ; або R_5 означає H , а R_6 означає CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 або C_4H_9 або їх ізомери; або R_5 і R_6 означають CH_3 , або R_5 , R_6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце; та/або

R_1 , R_2 , R_3 і R_4 незалежно вибрані з групи, яку складають H ; OH ; C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -алкокси, заміщені частково або повністю OH , F , Cl , Br , I ; та/або

Y означає карбоксигрупу, та/або її солі або естеру.

В межах цієї групи втілень ще більша перевага надається випадку, в якому усі групи X ; Y ; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 та R_6 мають значення, визначені раніше.

Ще більша перевага надається сполуці, в якій X ; Y ; R_1 і R_2 ; та R_3 , R_4 , R_5 і R_6 незалежно один від іншого мають наступні значення:

X означає групу $-CR_5R_6$, в якій R_5 і R_6 означають H ; або R_5 означає H , а R_6 означає CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 або C_4H_9 або їх ізомери;

Y означає карбоксигрупу,

R_1 , R_2 , R_3 та R_4 незалежно вибрані з групи, яку складають H , OH , CH_3 , OCH_3 , CF_3 , F і Cl ;

та/або її солі або естеру.

В межах цієї групи втілень ще більша перевага надається випадку, в якому усі групи X ; Y ; R_1 і R_2 ; та R_3 , R_4 , R_5 і R_6 мають значення, визначені раніше.

В ще більш переважному втіленні винахід стосується сполук, вибраних з групи, яку складають

(i) 4"-Хлор-4-трифторметил-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота

(ii) (4"-Трифторметил-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота

(iii) (3-Хлор-4"-трифторметил-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота

(iv) (4-Гідрокси-4"-трифторметил-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота

(v) (4,4"-Дихлор-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-ілоцтова кислота

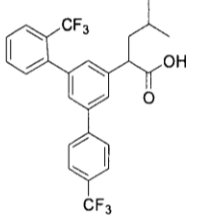
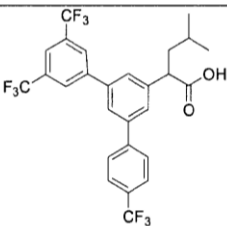
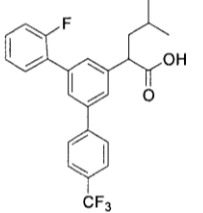
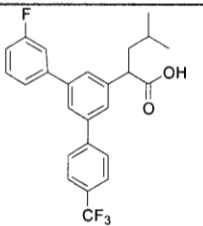
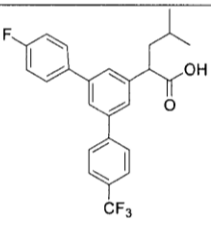
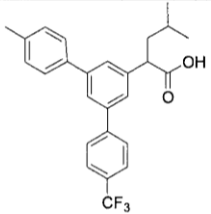
- (vi) [1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл-оцтова кислота
 (vii) (4,4''-Біс-трифторметил-
 [1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтова кислота
 (viii) (4,4''-Дифтор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-
 іл)оцтова кислота
 (ix) (3,3''-Дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-
 іл)оцтова кислота
 (x) (3,3''-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-
 5'-іл)оцтова кислота
 (xi) (4,4''-Диметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-
 іл)оцтова кислота
 (xii) (4,4''-Диметокси-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-
 іл)оцтова кислота
 (xiii) 2-(4,4''-Дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-
 іл)пентанова кислота

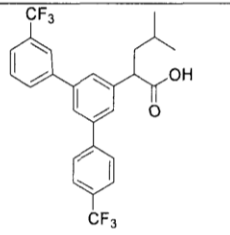
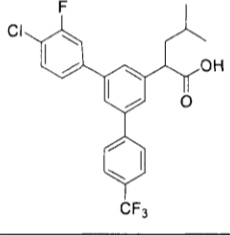
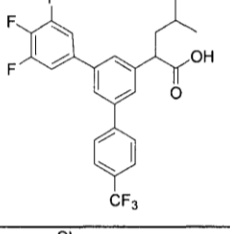
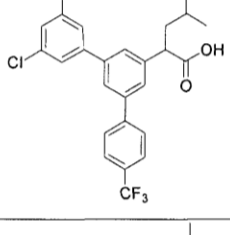
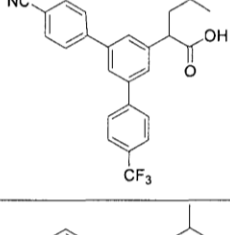
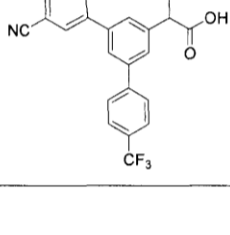
- (xiv) (R)-2-(4,4''-Дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-
 іл)пентанова кислота
 (xv) (S)-2-(4,4''-Дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-
 іл)пентанова кислота
 (xvi) 4,4''-Дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-
 карбонова кислота
 (xvii) 5-(4,4''-Дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-
 1Н-тетразол
 та їх сольвати, гідрати, естери і фармацевтич-
 но прийнятні солі.

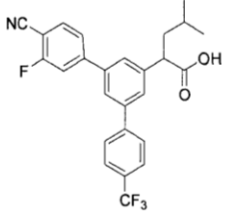
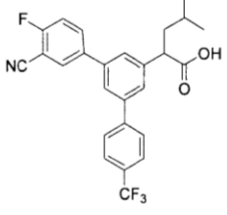
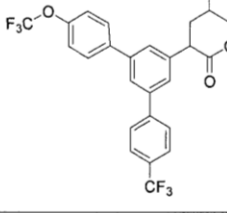
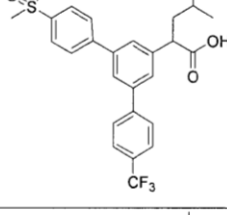
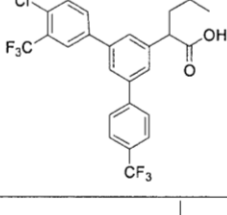
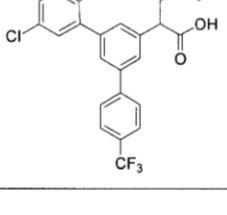
Деякі із сполук винаходу та/або їх солі або ес-
 тери будуть існувати в різних стерео ізомерних
 формах. Всі такі форми є також об'єктом даного
 винаходу.

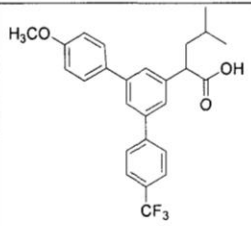
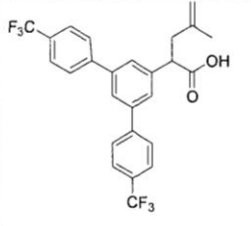
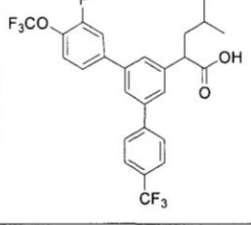
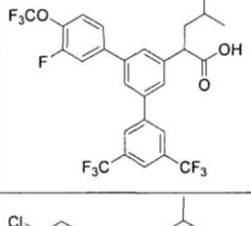
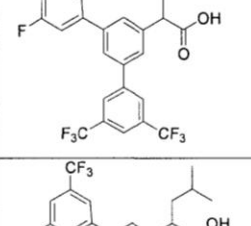
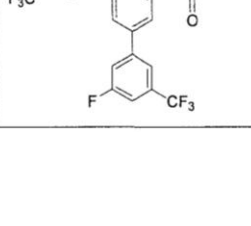
В іншому втіленні, винахід стосується сполук,
 вибраних з групи, яку складають

Сполука #	Структура	Хімічна назва
1		2-(3,5-Дифтор-4''-трифторметил- [1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
2		2-(2,4-Дифтор-4''-трифторметил- [1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
3		2-(4-Хлор-4''-трифторметил- [1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
4		2-(4-Ізопропіл-4''-трифторметил- [1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
5		2-(4,4''-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл- 5'-іл)-4-метилпентанова кислота

6		2-(2,4''-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
7		4-Метил-2-(3,5,4''-трис-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота
8		2-(2-Фтор-4''-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
9		2-(3-Фтор-4''-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
10		2-(4-Фтор-4''-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
11		4-Метил-2-(4-метил-4''-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота

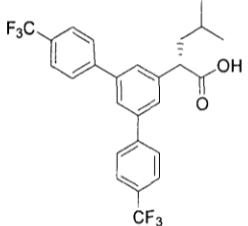
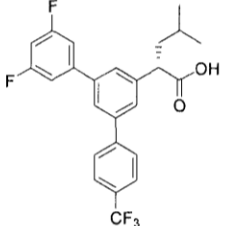
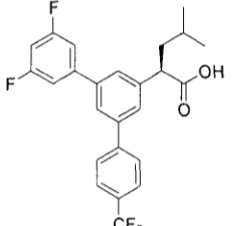
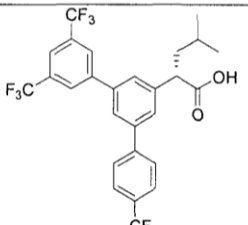
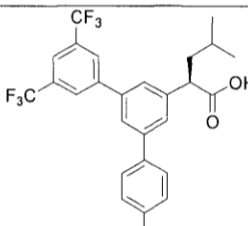
12		2-(3,4'-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
13		2-(4-Хлор-3-фтор-4''-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
14		4-Метил-2-(3,4,5-трифтор-4''-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота
15		2-(3,5-Дихлор-4''-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
16		2-(4-Ціано-4''-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
17		2-(3-Ціано-4''-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

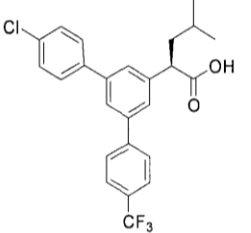
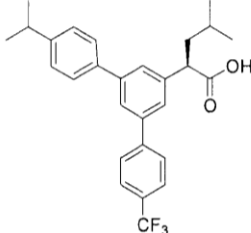
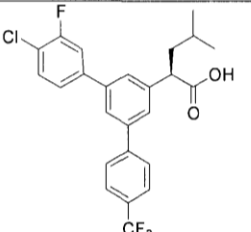
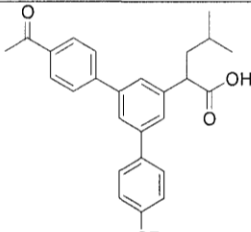
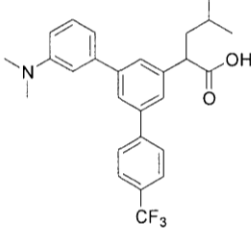
18		2-(4-Ціано-3-фтор-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
19		2-(3-Ціано-4-фтор-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
20		4-Метил-2-(4-трифторметокси-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота
21		2-(4-Метансульфоніл-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
22		2-(4-Хлор-3,4"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
23		2-(2,5-Дихлор-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

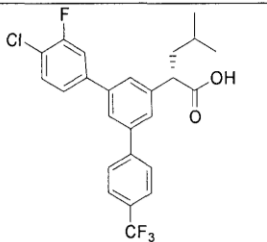
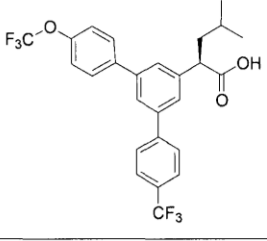
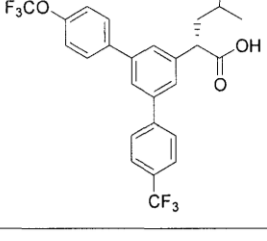
24		2-(4-Метокси-4''-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
25		2-(4,4''-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпент-4-єнова кислота
26		2-(3-Фтор-4-трифторметокси-4''-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
27		2-(3-Фтор-4-трифторметокси-3'',5''-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
28		2-(4-Хлор-3-фтор-3'',5''-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
29		2-(3''-Фтор-3,5,5''-трис-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

30		2-(4"-Хлор-3,5,3"-трис-трифторметил- [1,1';3',1"]терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
31		2-(3,5-Дифтор-4"-хлор-3"-трифторметил- [1,1';3',1"]терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
32		4-Метил-2-(3,5,3"-трифтор-5"-трифторметил- [1,1';3',1"]терфеніл-5'-іл)пентанова кислота
33		2-(3,5-Дифтор-3"-5"-біс-трифторметил- [1,1';3',1"]терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
34		2-(3-Ціано-3"-5"-біс-трифторметил- [1,1';3',1"]терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

35		4-Метил-2-(3,5,4''-трис-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота
36		2-(5-Ціано-3-фтор-4''-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
37		2-(4-Ціано-3'',5''-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота.
38		4-Метил-2-(3,5,3'',5''-тетрафтор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота
39		(R)-2-(4,4''-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

40		(S)- 2-(4,4''-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
41		(S)-2-(3,5-Дифтор-4''-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
42		(R)-2-(3,5-Дифтор-4''-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
43		(S)-4-Метил-2-(3,5,4''-трис-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота
44		(R)-4-Метил-2-(3,5,4''-трис-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота

45		(R)-2-(4-Хлор-4''-трифторметил- [1,1';3'1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
46		(R)-2-(4-Ізопропіл-4''-трифторметил- [1,1';3'1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
47		(R)-2-(4-Хлор-3-фтор-4''-трифторметил- [1,1';3'1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
48		2-(4-Ацетил-4''-трифторметил- [1,1';3'1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
49		2-(3-Диметиламіно-4''-трифторметил- [1,1';3'1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

50		(S)-2-(4-Хлор-3-фтор-4"-трифторметил-[1,1';3'1"]терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота
51		(R)-4-Метил-2-(4-трифторметокси-4"-трифторметил-[1,1';3'1"]терфеніл-5'-іл)пентанова кислота
52		(S)-4-Метил-2-(4-трифторметокси-4"-трифторметил-[1,1';3'1"]терфеніл-5'-іл)пентанова кислота

та їх сольватів, гідратів, естерів і фармацевтично прийнятих солей.

Нижче описуються типові солі сполук згідно з винаходом, які включені в обсяг даного винаходу. Перелік різних солей, наведених нижче, не означає, що цей перелік є вичерпним та обмежувальним.

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

Сполуки згідно з винаходом, які містять одну або кілька 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 гідрохлориду кислоту, гідробромідну кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, метансульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, нафталіндисульфонову кислоту, щавлеву кислоту, оцтову кислоту, винну кислоту, молочну кислоту, саліцилову кислоту, бензойну кислоту, мурашину кислоту, пропіонову кислоту, триметилоцтову 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 фахівцю в даній галузі.

Термін "фармацевтично-прийнятний" означає схвалений регулятивним органом, таким як ЕМЕА (Європа) та/або FDA (США) та/або будь-яким іншим національним регулятивним органом для застосування у тварин, переважно, у людей.

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

Якщо сполука згідно з винаходом одночасно містить кислотні та основні групи в молекулі, винахід також включає, крім згаданих сольових форм, внутрішні солі або бетаїни.

Відповідні солі сполук згідно з винаходом можуть бути отримані звичайними способами, відомими фахівцям, наприклад, шляхом взаємодії сполук з органічною або неорганічною кислотою в розчиннику або диспергувальному агенті, або шляхом аніонного обміну або катіонного обміну з іншими солями.

Крім того, винахід включає усі солі сполук згідно з винаходом, які, внаслідок низької фізіологічної сумісності, безпосередньо не придатні для застосування у фармацевтичних препаратах, але які можуть бути використані, наприклад, у вигляді проміжних сполук для хімічних реакцій або для одержання фармацевтично-прийнятих солей, або які можуть бути придатними для вивчення модулюючої активності сполуки згідно з винаходом відносно γ-секретази будь-яким придатним способом, таким як будь-яке придатне випробування *in vitro*.

Даний винахід, крім того, включає усі сольвати сполук згідно з винаходом.

Даний винахід, крім того, включає похідні / проліки (включаючи їх солі) сполук згідно з винаходом, які містять фізіологічно задовільні та здатні

до розщеплення групи і які метаболізують в організмі тварин, переважно, ссавців, найбільш переважно, людей з утворенням сполуки згідно з винаходом.

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

Термін "метаболіти" відноситься до всіх молекул, що утворюються з будь-якої із сполук згідно з винаходом в клітині або організмі, переважно, ссавця.

Термін "метаболіти" переважно відноситься до молекул, які відрізняються від будь-якої молекули, яка знаходиться в будь-якій такій клітині або такому організмі у фізіологічних умовах.

Структура метаболітів сполук згідно з винаходом буде очевидною для будь-якого фахівця, з використанням різних придатних методик.

Сполуки згідно із загальною формулою (I) можуть бути одержані у відповідності з методиками, опублікованими в літературі, або за аналогічними методиками.

В залежності від умов конкретного випадку, для того, щоб уникнути побічних реакцій під час синтезу сполуки загальної формули (I), може бути необхідним або кращим тимчасово блокувати функціональні групи шляхом введення захисної групи та знімати захист на більш пізній стадії синтезу, або вводити функціональні групи у формі прекурсорної групи і на більш пізній стадії перетворювати їх в необхідні функціональні групи. Придатні методи синтезу, захисні групи та прекурсорні групи відомі фахівцям.

Якщо необхідно, сполуки формули (I) можуть бути очищені з використанням звичайних способів очищення, наприклад, перекристалізацією або хроматографією. Вихідні речовини для одержання сполук формули (I) випускаються серійно або можуть бути отримані згідно з методиками, описаними в літературі, або аналогічними їм.

Вони можуть слугувати основою для одержання інших сполук згідно з винаходом за окремими методиками, добре відомими фахівцям в даній галузі.

Винахід також стосується сполуки винаходу для використання як медикаменту. Також цей аспект винаходу стосується вищеописаних сполук, що входять до складу лікарського засобу, варіанти якого описані далі щодо застосування винаходу, наприклад, лікарської форми, застосування та композиції.

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

Деталі, які стосуються зазначеного використання, в подальшому описуються нижче.

Сполуки можуть застосовуватися для модулювання активності γ -секретази.

В даному контексті термін "модулювання активності γ -секретази" відноситься до впливу на обробку APP γ -секретазним-комплексом. Переважно він стосується впливу, в якому загальна швидкість обробки APP залишається по суті такою ж, як без застосування зазначеної сполуки, але в якому відносні кількості продуктів обробки змінюються, більш переважно таким чином, що кількість утвореного A β 42-пептиду зменшується. Наприклад,

можуть утворювати різні види Абета (наприклад, Абета-38 або інші види пептиду з коротшою амінокислотою послідовністю замість Абета-42) або відносні кількості продуктів є різними (наприклад, співвідношення Абета-40 до Абета-42 змінюється, переважно збільшується).

Активність гама-секретази може, наприклад, бути виміряна шляхом визначення APP обробки, наприклад, визначенням рівнів утворюваних видів Абета пептидів, найбільш важливо рівнів Абета-42 (див. розділ Приклади, нижче).

Раніше було показано, що γ -секретазний комплекс також залучається в обробку Notch білка Notch є сигнальним білком, який відіграє ключову роль в еволюційних процесах (наприклад, огляд в Schweisguth F (2004) *Curr Biol* 14, R129).

Відносно застосування згаданої сполуки для модулювання активності γ -секретази в терапії, вважається особливо сприятливим не впливати на її активність в обробці Notch-білка з метою уникнення небажаних побічних ефектів.

Таким чином, перевага надається сполукам, які не проявляють впливу на Notch-обробку активності γ -секретазного комплексу.

В межах термінології винаходу вираз "вплив на Notch-обробку активність" включає як інгібування, так і активацію Notch-обробної активності певним фактором.

Сполука визначається як така що не має впливу на Notch-обробку активність, якщо згаданий фактор є меншим, ніж 20, переважно є меншим, ніж 10, більш переважно є меншим, ніж 5, найбільш переважно є меншим, ніж 2, у відповідному випробуванні, як описано в Shimizu та ін (2000) *Mol. Cell. Biol.* 20 6913 при концентрації 30 мкМ.

Таке модулювання γ -секретази може бути здійснене, наприклад, у тварин, таких як ссавці. Типовими ссавцями є миші, щури, морські свинки, мавпи, собаки, коти Модулювання може бути здійснене у людей. В конкретному здійсненні винаходу зазначене модулювання здійснюють *in vitro* або в культурі клітин. Придатними є декілька випробувань *in vitro* або в культурі клітин, які відомі фахівцям у даній галузі.

Типові випробування, придатні для вимірювання продуктування C-термінальних APP фрагментів в лініях клітин або трансгенних тваринах вестерн-блоттингом, включають але не обмежуються ними, випробування, які описані в Yan та ін., 1999, *Nature* 402, 533-537.

Приклад випробування *in vitro* γ -секретази описаний в WO-03/008635. В цьому випробуванні придатний пептидний субстрат піддають взаємодії з препаратом γ -секретази і вимірюють і здатність розщеплювати субстрат.

Концентрація різних продуктів γ -секретазного розщеплення (A β -пептиди) може бути визначена різними способами, відомими фахівцям. Приклади таких способів включають визначення пептидів мас-спектрометрією або визначення з використанням антитіл.

Типові випробування, придатні для визначення характеристик профілю розчинних Абета пептидів в середовищі культивованих клітин та біоло-

гічних рідинах, включають, але не обмежуються ними, випробування, які описані в Wang та ін., 1996, *J. Biol. Chem.* 271, 31894-31902. В цьому випробуванні використовують комбінування імунної преципітації Абета-пептидів із специфічними антитілами та визначення кількісний аналіз фрагментів пептидів за допомогою часопротитної мас-спектрометрії з лазерною іонізацією та та десорбцією з рідкої матриці.

Типові випробування, придатні для вимірювання продукування Абета-40 та Абета-42 пептидів за допомогою імуоферментного аналізу ELISA, включають, але не обмежуються ними, випробування, які описані в Vassar та ін., 1999, *Science* 286, 735-741. Подальша інформація розкрита, наприклад, в N. Ida та ін. (1996) *J. Biol. Chem.* 271, 22908, та M. Jensen та ін. (2000) *Mol. Med.* 6, 291. придатні антитіла є загальнодоступними, наприклад, від The Genetics Company, Inc., Швейцарія. Набори на основі антитіл є також загальнодоступними від Innogenetics, Бельгія.

Клітини, які можуть бути використані в таких випробуваннях, включають клітини, які ендогенно експресують γ -секретазний комплекс, і трансфіковані клітини, які короткочасно або стабільно експресують деякі або всі посередники γ -секретазного комплексу. Фахівцям відомі численні загальнодоступні клітинні лінії, придатні для таких досліджень. Особливо придатними є клітини або клітинні лінії нейронального або гліального походження. Крім того, можуть використовуватися клітини та тканини мозку, а також їх гомогенати та мембранні препарати (Xia та ін., 1998, *Biochemistry* 37, 16465-16471).

Такі випробування можуть бути проведені, наприклад, для вивчення дії сполук згідно з винаходом в різних експериментальних умовах та конфігураціях.

Крім того, такі випробування можуть бути здійснені як частина функціональних досліджень на γ -секретазному комплексі.

Наприклад, або один або кілька посередників (або в їх формі дикого типу, або таких, що несуть певні мутації та/або модифікації) γ -секретазного комплексу тварини, переважно ссавця, більш переважно людей, можуть бути експресовані в певних клітинних лініях та може бути досліджена дія сполук згідно з винаходом.

Використовувані мутовані форми посередника(ів) можуть бути або мутованими формами, які були описані у певних тварин, переважно ссавців, більш переважно людей, або мутованими формами, які не були раніше описані у згаданих тварин.

Модифікації посередників γ -секретазного комплексу включають обидві будь-які фізіологічні модифікації зазначених посередників та інші модифікації, які були описані як модифікації білків в біологічній системі.

Приклади таких модифікацій включають, але не обмежуються ними, глікозилювання, фосфорилювання, пренилювання, міристилювання та фарнезилювання.

Крім того, сполуки згідно з винаходом можуть використовуватися для одержання медикаменту для модулювання активності γ -секретази.

Винахід, крім того, відноситься до застосування зазначеної сполуки для одержання медикаменту для модулювання активності γ -секретази.

Активність γ -секретази може бути модульована різними шляхами, тобто, приводити до різноманітних профілів різних А β -пептидів.

Перевага надається застосуванню сполуки для модулювання активності γ -секретази, яке проявляється в зменшенні відносної кількості утворених А β 42-пептидів.

Відповідні дозування, шляхи введення, композиції і т.ін. розкриваються в подальшому нижче.

Винахід, крім того, відноситься до застосування сполук згідно з винаходом для лікування захворювання, пов'язаного з підвищеним рівнем продукування А β 42. Захворюванням з підвищеним рівнем продукування Абета пептиду та відкладенням в мозку є зазвичай хвороба Альцгеймера (AD), церебральна амілоїдна ангіопатія, мультиінфарктна деменція, боксерська деменція або синдром Дауна, переважно AD.

В даному контексті термін "лікування" призначений для посилення на усі процеси, в яких може відбуватися уповільнення, припинення, затримання або призупинення розвитку захворювання, але він не повинен обов'язково вказувати на загальне усунення всіх симптомів.

В даному контексті термін "підвищений рівень продукування А β 42" відноситься до стану, в якому швидкість продукування А β 42-пептиду підвищується завдяки загальному збільшенню обробки APP або, переважно, термін відноситься до стану, в якому продукування А β 42 пептиду збільшується завдяки модифікації профілю APP-обробки в порівнянні з APP дикого типу та непатологічною ситуацією.

Як зазначалося вище, такий підвищений А β 42-рівень є ознакою пацієнтів, у яких розвивається хвороба Альцгеймера або які страждають від неї.

Одна з переваг сполук або частини сполук даного винаходу може полягати в їх покращеному проникненні в ЦНС.

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

В переважному втіленні винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку згідно з винаходом в суміші з інертним носієм, де згаданий інертний носій є фармацевтичним носієм.

Термін "носій" відноситься до розбавника, ад'юванта, ексціпієнта або розчинника, з якими вводять сполуку. Такими фармацевтичними носіями можуть бути стерильні рідини, такі як вода та масла, у тому числі масла мінерального, тваринного рослинного або синтетичного походження, включаючи, але не обмежуючись ними, арахісову олію, соєву олію, мінеральне масло, кунжутну олію та їм подібні. Перевага надається воді як носію, коли фармацевтична композиція приймається орально. Коли фармацевтичну композицію вводять внутрішньовенно, перевагу надають фізіологічному розчину та водній декстрозі. Сольові розчини та водну декстрозу, а також гліцеринові розчини переважно застосовують як рідкі носи у випадку роз-

чинів для ін'єкцій. Придатні фармацевтичні ексципієнти включають крохмаль, глюкозу, лактозу, цукрозу, желатин, солод, рис, муку, крейду, силікагель, стеарат натрію, гліцеринмоностеарат, тальк, хлорид натрію сухе знежирене молоко, гліцерин, пропіленгліколь, воду, етанол та ін. Композиція, якщо це необхідно, може також містити незначні кількості змочувальних агентів або емульгаторів, або pH буферних агентів. Такі композиції можуть бути у формі розчинів, суспензій емульсій, таблеток, пігулок, капсул, порошків, композицій тривалого вивільнення і т.п. Композиція може бути сформована у вигляді супозиторію з традиційними зв'язувальними речовинами та носіями, такими як тригліцериди. Оральні композиції можуть включати стандартні носи, такі як маніт, лактоза, крохмаль, стеарат магнію, сахарин натрію целюлоза, карбонат магнію і т.п. фармацевтичної категорії. Приклади придатних фармацевтичних носіїв описані в "Remington's Pharmaceutical Sciences" під ред. E W Martin. Такі композиції будуть містити терапевтично ефективну кількість сполуки переважно в чистій формі, разом з придатною кількістю носія з тим, щоб забезпечити форму, зручну для введення пацієнту. Композиція повинна відповідати способу введення.

Крім того, винахід відноситься до способів одержання сполуки згідно з винаходом.

В одному з втілень для одержання сполуки згідно з даним винаходом дибромфторбензол може бути оброблений бензиловим спиртом в присутності гідриду лужного металу, зазвичай гідриду натрію, в придатному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Продукт може бути оброблений придатним похідним маленової кислоти, таким як трет-бутиловий естер етилової естер маленової кислоти, в присутності гідриду лужного металу, зазвичай гідриду натрію та галогеніду металу, зазвичай галогеніду міді, переважно броміду міді. Подальша обробка в кислотному розчиннику, такому як оцтова кислота, при підвищеній температурі забезпечує одержання естеру бензілоксибромфенілоцтової кислоти. Він може бути сконденсований з бороною кислотою в різних умовах, відомих фахівцям в даній галузі для конденсації Сузукі, зазвичай з використанням розчинників, таких як 1,2-диметоксиетан та вода, карбонату лужного металу, такого як карбонат калію, та сполуки паладію, такої як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0).

Видалення бензил-етерної захисної групи може бути здійснене в різних умовах, відомих фахівцям в даній галузі для такого зняття захисту, зазвичай з використанням паладієвого каталізатора, такого як 10% паладій-на-вугіллі, в придатному розчиннику, такому як етанол, та в атмосфері водню.

Отримана гідроксисполука може бути перетворена на трифлат, використовуючи, наприклад, трифторметансульфоновий ангідрид, органічну основу, таку як піридин, та придатний розчинник, такий як дихлорметан. Цей трифлат потім може бути сконденсований з бороною кислотою в різних умовах, відомих фахівцям в даній галузі для конденсації Сузукі, зазвичай з використанням роз-

чинників, таких як 1,2-диметоксиетан та вода, карбонату лужного металу, такого як карбонат калію, та сполуки паладію, такої як біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (0).

При необхідності трифенілкарбонова кислота може бути алкілована шляхом обробки в придатному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, відповідною основою, такою як алкіламід металу, зазвичай ЛДА, та придатним галогенідом при відповідній температурі, зазвичай -78°C.

Перетворення естеру на кислоту може бути здійснене з використанням основи, такої як гідроксид лужного металу, зазвичай гідроксид натрію, в присутності води та інших придатних розчинників, таких як етанол.

В іншому втіленні похідне дигідроксифенілоцтової кислоти може бути перетворене на біс-трифлат з використанням, наприклад, трифторметансульфонового ангідриду, органічної основи, такої як піридин, в придатному розчиннику, такому як дихлорметан. Цей трифлат потім може бути сконденсований з бороною кислотою в різних умовах, відомих фахівцям в даній галузі для конденсації Сузукі, зазвичай з використанням розчинників, таких як 1,2-диметоксиетан та вода, карбонату лужного металу, такого як карбонат калію, та сполуки паладію, такої як біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (0).

При необхідності трифенілкарбонова кислота може бути алкілована шляхом обробки в придатному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, відповідною основою, такою як алкіламід металу, зазвичай ЛДА, та придатним галогенідом при відповідній температурі, зазвичай -78°C.

Перетворення естеру на кислоту може бути здійснене з використанням основи, такої як гідроксид лужного металу, зазвичай гідроксид натрію, в присутності води та інших придатних розчинників, таких як етанол.

В іншому втіленні дигідроксибензонітрил може бути перетворений на біс-трифлат з використанням, наприклад, трифторметансульфонового ангідриду, органічної основи, такої як піридин, в придатному розчиннику, такому як дихлорметан. Цей трифлат потім може бути сконденсований з бороною кислотою в різних умовах, відомих фахівцям в даній галузі для конденсації Сузукі, зазвичай з використанням розчинників, таких як 1,2-диметоксиетан та вода, карбонату лужного металу, такого як карбонат калію, та сполуки паладію, такої як біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (0).

Гідроліз нітрилу до кислоти може бути здійснений з використанням основи, такої як гідроксид лужного металу, зазвичай гідроксид натрію, в присутності води та інших придатних розчинників, таких як етанол, при підвищеній температурі.

Альтернативно нітрил може бути перетворений на тетразол шляхом обробки азидом лужного металу, зазвичай азидом натрію, галогенідом амонію, таким як хлорид амонію, в придатному розчиннику, такому як ДМФ, при підвищеній температурі.

Якщо сполуки винаходу отримують у вигляді рацематів, вони можуть бути розділені на їх енан-

тіомери методами, відомими фахівцям, зазвичай з використанням хіральної ВЕРХ.

Крім того, винахід відноситься до способу одержання медикаменту, який включає стадії:

а) одержання сполуки згідно з винаходом

б) виготовлення медикаменту, який містить зазначену сполуку.

Сполуки згідно з винаходом та їх фармацевтично прийнятні солі, необов'язково в комбінації з іншими фармацевтично-активними сполуками є придатними для лікування або запобігання хвороби Альцгеймера або її симптомів. Такі додаткові сполуки включають лікарські речовини, що посилюють когнітивну здатність, такі як інгібітори ацетилхолінестерази (наприклад, Донепезил, Такрин, Галантамін, Ривастигмін), антагоністи NMDA (N-метил-D-аспартат-рецептора) (наприклад, Мемантин), інгібітори фосфодіестерази (PDE4) (наприклад, Арифло) або будь-який інший лікарський засіб, відомий фахівцю в даній галузі, що придатний для лікування або запобігання хвороби Альцгеймера. Такі сполуки також включають лікарські речовини, що знижують рівень холестерину, такі як статини (наприклад, симвастатин). Ці сполуки можуть призначатися тваринам, переважно ссавцям, і, зокрема, людям, як фармацевтичні сполуки або самі по собі, або у суміші одного з іншим, або у формі фармацевтичних препаратів.

Відомі різні системи доставки, які можуть використовуватися для введення сполуки винаходу для лікування хвороби Альцгеймера або для модулювання активності γ-секретази, наприклад, інкапсуляція в ліпосомах, мікрочастинки та мікрокапсули

Якщо не здійснюється безпосередня доставка до центральної нервової системи, переважно, до мозку, доцільним є вибрати та/або модифікувати способи введення таким чином, щоб забезпечити проходження фармацевтичної сполуки через гематоенцефалічний бар'єр.

Способи введення включають, але не обмежуються ними, внутрішньошкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньоочеревинний, внутрішньовенний, підшкірний, інтраназальний, епідуральний та оральний шляхи.

Сполуки можуть вводитися будь-яким зручним шляхом, наприклад, інфузією, болюсною ін'єкцією абсорбцією через епітеліальні або слизові вистілки і можуть призначатися разом з іншими біологічно-активними засобами.

Введення може бути системним або локальним. Крім того, може бути бажаним вводити фармацевтичні композиції винаходу в центральну нервову систему будь-яким придатним шляхом, включаючи інтравентрикулярні та інтратекальні ін'єкції, інтравентрикулярній ін'єкції можна сприяти шляхом застосування інтравентрикулярного катетера, наприклад, приєднаного до резервуару, такого як резервуар Омтауа. Може також застосовуватися легеневе введення, наприклад, із використанням інгалятора або розпилювача, та композиція з аерозольним агентом.

В іншому втіленні сполука може бути доставлена у везикулі, зокрема, ліпосоми (Langer (1990) Science 249, 1527, Treat та ін. (1989) Liposomes in

the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestem and Fidler, eds, Liss, New York, 353, Lopez-Berestem, *ibid.*, 317).

В іншому втіленні сполука може бути доставлена за допомогою системи контрольованого вивільнення. В одному з втілень може бути використана помпа (Sefton (1987) CRC Crit. Rev. Biomed. Eng. 14, 201, Buchwald та ін. (1980) Surgery 88, 507, Saudek та ін. (1989) N. Engl. J. Med. 321, 574). В іншому втіленні можуть використовуватися полімерні матеріали (Ranger та Peppas (1983) Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23,61; Levy та ін. (1985) Science 228, 190, During та ін. (1989) Ann. Neurol. 25, 351; Howard та ін. (1989) J. Neurosurg. 71, 858). Ще в одному втіленні система контрольованого вивільнення може бути розміщена поблизу терапевтичної мішені, тобто, мозку, що потребує, таким чином, лише частини дози (наприклад, Goodson, 1984, In: Medical Applications of Controlled Release, *supra*, Vol. 2, 115). Інші системи контрольованого вивільнення обговорюються в огляді Langer (1990, Science 249, 1527).

Для того, щоб вибрати придатний шлях введення фахівець буде також розглядати шляхи введення, які були вибрані для інших відомих лікарських засобів проти хвороби Альцгеймера.

Наприклад, Ancept/Donpezil (Ари-септ/Донепезил) та Cognex/Tacrine (Когнекс/Такрин) (усі інгібітори ацетилхолінестерази) приймаються орально, Axura/Memantine (Аксюра/Мемантин) (антагоніст NMDA-рецептора) вводяться як у вигляді таблеток/рідини, так і у вигляді розчину для внутрішньовенних ін'єкцій.

Крім того, фахівець буде приймати до уваги доступні дані стосовно шляхів введення препаратів сімейства НПЗЗ (нестероїдних протизапальних засобів), отримані в клінічних випробуваннях та інших дослідженнях, які вивчали їх вплив на хворобу Альцгеймера.

Для того, щоб вибрати відповідне дозування фахівець буде вибирати дозу, яка, як було показано в доклінічних та/або клінічних дослідженнях, не є токсичною і яка може бути у відповідності із значеннями, визначеними раніше, або яка може відхилитися від них.

Точна доза, яка повинна бути застосованою в лікарській формі, буде також залежати від шляху введення та важкості захворювання або розладу, і повинна бути визначена у відповідності із здоровим глуздом лікаря-практика та супутніми обставинами кожного пацієнта. Однак, інтервали додатних дозувань для внутрішньовенного введення загалом складають близько 20-500 мкг активної сполуки на кілограм ваги тіла. Інтервали додатних дозувань для інтраназального введення загалом складають від приблизно 0,01 мг/кг ваги тіла до 1 мг/кг ваги тіла. Ефективні дози можуть бути екстрапольовані з кривих доза-реакція, отриманих *in vitro* або в тестових системах на тваринних моделях.

Типовою тваринною моделлю є трансгенна мишина лінія "Tg2576", яка містить APP695-форму з оборотною мутацією KM670/671NL. Для довідки див, наприклад, патент US 5,877,399 та роботу Hsiao та ін. (1996) Science 274, 99, а також

Kawarabayahsi T (2001) J. Neurosci 21, 372, Frautschy та ін. (1998) Am. J. Pathol 152, 307, Inzarry та ін. (1997) J. Neuropathol. Exp. Neurol. 56, 965; Lehman та ін. (2003) Neurobiol. Aging 24, 645.

Фахівцям у галузі техніки відомі ключові дані із кількох досліджень, які дозволяють підібрати відповідну дозу для обраного режиму лікування.

Термін "терапевтично ефективна кількість" в даному контексті означає, що кількість активної сполуки або фармацевтичного агенту, що викликає біологічну або медичну реакцію в тканинній системі тварини або людини, яка є цільовою для дослідника, ветеринара, лікуючого лікаря або іншого клінічного працівника і яка включає полегшення симптомів або розладу, який підлягає лікуванню.

Оскільки представлений винахід стосується комбінованої терапії, яка полягає у введенні одної або кількох сполук, "терапевтично ефективна кількість" означає, що сумарна кількість комбінації агентів викликає бажану біологічну та терапевтичну відповідь. Більше того, фахівцям у цій галузі зрозуміло, що у випадку комбінованої терапії кількість кожного компонента комбінації у випадку його індивідуального використання необов'язково буде терапевтично ефективною кількістю.

Опубліковано численні дослідження, в яких описано вплив молекул на активність γ -секретази. Прикладами таких досліджень є Lim та ін. (2001) Neurobiol. Aging 22, 983; Lim та ін. (2000) J. Neurosci. 20, 5709; Weggen та ін. (2001) Nature 414, 212; Eriksen та ін. (2003) J. Clin Invest. 112, 440; Yan та ін. (2003) J. Neurosci. 23, 7504.

В даному контексті, якщо не зазначено інше, термін "виділена форма" буде означати, що сполука присутня у формі, яка відокремлена від будь-якої твердої суміші з іншою(ими) сполукою(ами), системи розчинників або біологічного середовища.

В даному контексті, якщо не зазначено інше, термін "по суті вільна основа" буде означати, що мольний % домішок у виділеній основі складає менше, ніж приблизно 5 мол. %, переважно менше, ніж приблизно 2 мол. %, більш переважно, менше, ніж приблизно 0,5 мол. %, найбільш переважно, менше, ніж приблизно 0,1 мол. %.

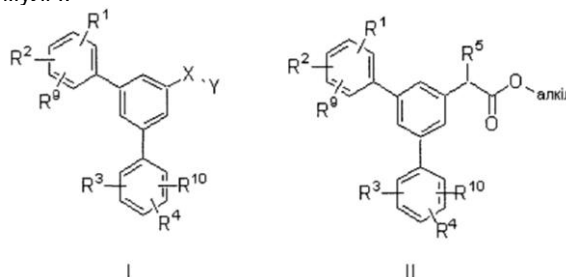
В даному контексті, якщо не зазначено інше, термін "по суті вільний від відповідних(ої) сольових(ої) форм(и)", використовуваний при описуванні сполуки формули (I), буде означати, що мольний % відповідних(ої) сольових(ої) форм(и) у виділеній основі формули (I) складає менше, ніж приблизно 5 мол. %, переважно менше, ніж приблизно 2 мол. %, більш переважно, менше, ніж приблизно 0,5 мол. %, найбільш переважно, менше, ніж приблизно 0,1 мол. %.

Термін "фармацевтично-прийнятний" означає нетоксичну речовину, яка не перешкоджає біологічній активності активних інгредієнтів. Такі препарати можуть, як правило, містити фармацевтично-прийнятні концентрації солей, буферних агентів, консервантів, сумісних носіїв та необов'язково інші терапевтичні агенти.

Загальний опис синтезу

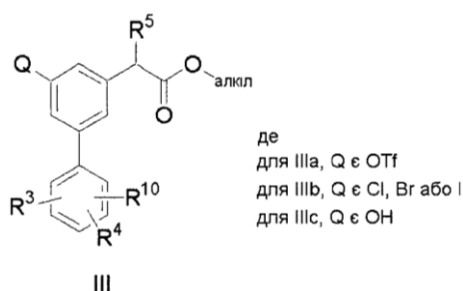
Наступний загальний опис має лише ілюстративне призначення і жодним чином не має на меті обмеження винаходу.

Сполуки формули I, в якій X, R¹, R², R³, R⁴, R⁹ та R¹⁰ є такими як визначено у Формулі I, а Y означає CO₂H, можуть бути отримані гідролізом естеру II в стандартних умовах кислотного або основного гідролізу, включаючи взаємодію з NaOH при кімнатній температурі, протягом кількох годин, в придатній суміші розчинників, таких як вода, тетрагідрофуран (ТГФ), та метанол. З ілюстративною метою в естері II замісник X представлений як CHR⁵, але фахівцю буде зрозумілим, що естерний гідроліз буде відбуватися для всіх X, що визначені у Формулі I.

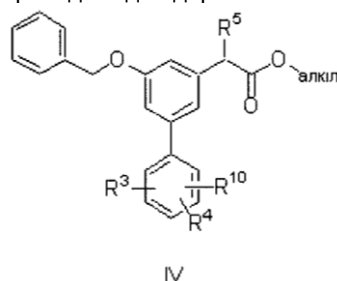


Сполука II може бути отримана конденсуванням або сполуки IIIa, або IIIb з арилбороновою кислотою або арилпінаколборонатним естером в типових умовах конденсації Сузукі, наприклад, у водному диметоксиетані (ДМЕ) або ТГФ в присутності карбонату натрію та Pd(PPh₃)₄. Сполука II може бути також отримана реакцією конденсації сполуки IIIa або IIIb з бромідом арилолова або бромідом арилцинку в умовах конденсації Stille, наприклад, в ТГФ або ДМЕ з Pd(PPh₃)₄. Сполука IIIa може бути отримана в результаті взаємодії фенолу IIIc з трифторметансульфоновим ангідридом (Tf₂O) в дихлорметані (ДХМ) в присутності аміну, такого як триетиламін при 0 °C. Проміжна сполука IIIb може бути отримана в результаті взаємодії фенолу IIIc з концентратом HCl, або HBr, HI при підвищеній температурі (25-150 °C). Альтернативно, сполука IIIb може бути отримана в м'яких умовах обробкою відповідних трифлатів IIIc з пінаколбораном в діоксані в присутності триетиламіну, каталізованого PdCl₂ з одержанням арилпінаколборонатного естеру, який потім обробляють галогенідом міді (II) в суміші метанол-вода за методикою, описаною Nesmejanow та ін. (Chem Ber. 1960, 2729). Альтернативно, сполука IIIb, в якій Q означає йод, може бути отримана взаємодією вищезгаданого пінаколборонатного естеру з NaI у водному ТГФ в присутності хлорамінів-Т, як описано J. W. Huffman та ін. (Synthesis, 2005, 547).

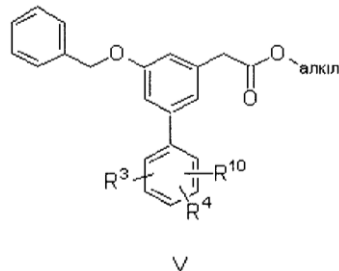
Сполука IIIc може бути отримана дебензилюванням сполуки IV шляхом гідрування в спирті, наприклад, MeOH або EtOH, в присутності Pd-C. Дебензилювання також може бути здійснене з іншими реагентами, такими як BBr₃ в ДХМ, NaCN в ДМСО/ 120-200 °C або LiCN в ДМФ/ 120-200 °C.



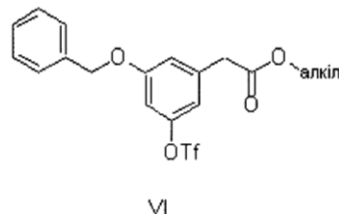
Сполука IV може бути отримана алкілюванням сполуки V або алкіл- або алкенілгалогенідом. Обробка сполуки V в ТГФ або іншому апротонному розчиннику основою, наприклад, літій бис(трисметилсиліл)амідом, натрій бис(трисметилсиліл)амідом або літій діізопропіламідом при -78°C з наступним додаванням електрофілу, наприклад, алкіл- або алкенілгалогеніду, приводить до одержання алкільованої сполуки IV.



Сполука V може бути отримана із сполуки VI реакцією конденсації з арилбороновою кислотою в умовах Сузукі водного карбонату натрію в ДМЕ в присутності $\text{Pd(PPh}_3)_4$. Аналогічним чином, трифлати можуть бути перетворені на боронатні естери в умовах, описаних вище, і потім можуть піддаватися конденсації з арилбромідами або арилхлоридами з одержанням сполуки V.

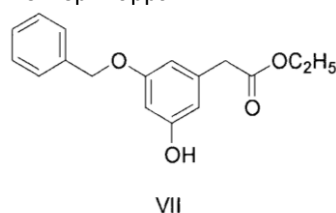


Проміжна сполука VI може бути отримана із сполуки VII реакцією з трифторметансульфоновим ангідридом в ДХМ в присутності одного еквіваленту піридину при 0°C .

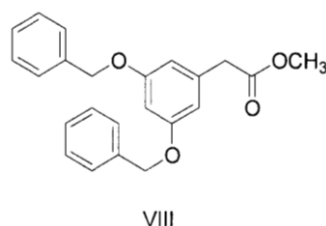


Проміжна сполука VII може бути отримана шляхом моно-дебензилування сполуки VIII. Селективне моно-дебензилування сполуки VIII може бути здійснене обробкою 1,1 еквівалента основи, наприклад, гідроксиду натрію або гідроксиду калію,

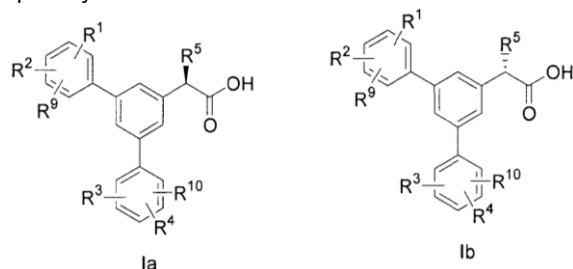
в етанольному або метанольному розчині в присутності Pd-C каталізатора в атмосфері водню в шейкері Парра.



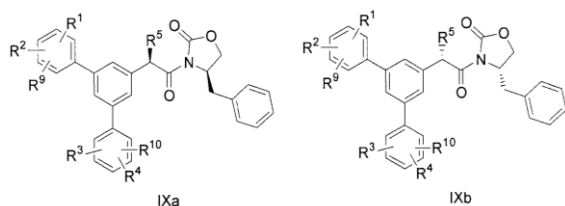
Проміжна сполука VIII може бути легко отримана взаємодією метилового естеру 3,5-дигідроксифенілоцтової кислоти (серійного випуску) з бензилбромідом та карбонатом калію в ДМФ при кімнатній температурі.



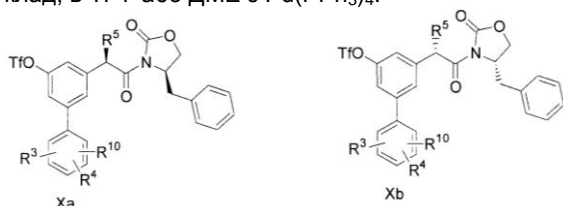
Сполука I має хіральний центр в α -положенні до карбоксильної групи і може існувати у вигляді одного з двох енантіомерів (або їх суміші, причому енантіомерний надлишок може бути або може не бути). Енантіомери Ia (R енантіомер) та Ib (S енантіомер) показані. Чисті енантіомери Ia та Ib можуть бути отримані хіральним розділенням з використанням хіральної колонки. Енантіомери Ia та Ib також можуть бути розділені через утворення хіральних амінових солей фракційної перекристалізацією. Енантіомери Ia та Ib також можуть бути отримані з кінетичного розділення рацемату відповідних естерів з використанням ліпазних ферментів, наприклад, AmanoAk, Amano lipase PS, Amano lipase A, Amano lipase M, Amano lipase F-15 Amano lipase G (від Biocatalytics Inc) у водних органічних розчинниках, наприклад водному ДМФ, водних розчинах ДМСО, трет-бутилетилового етеру або тритону X-100.



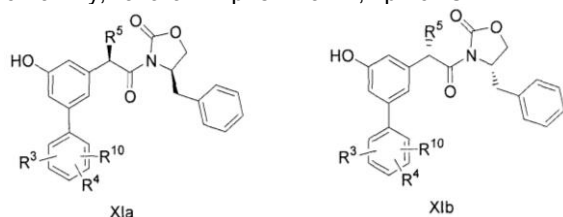
Обидва енантіомери сполуки I можуть бути отримані хіральним синтезом. Сполуки Ia та Ib можуть бути отримані шляхом видалення хіральних допоміжних груп із сполук IXa та IXb, відповідно, за допомогою гідроксиду літію у водному ТГФ в присутності пероксиду водню.



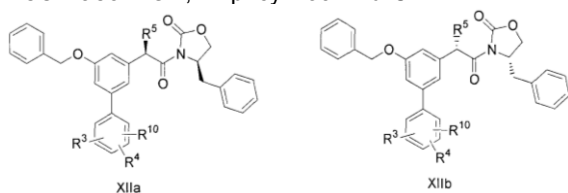
Сполуки IXa та IXb можуть бути отримані конденсаванням сполук Xa або Xb, відповідно, з арилбороною кислотою або арилпінаколборонатним естер в умовах конденсації Сузукі, наприклад, у водному ДМЕ або ТГФ в присутності карбонату натрію та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Сполуки IXa та IXb також можуть бути отримані конденсаванням сполук Xa або Xb, відповідно, з бромідом арилолова або бромідом арилцинку в умовах конденсації Сузукі, наприклад, в ТГФ або ДМЕ з $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.



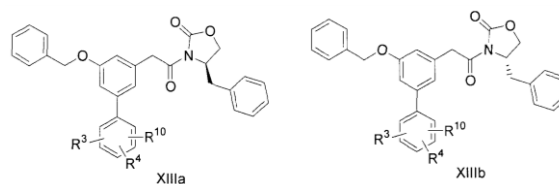
Сполуки Xa та Xb можуть бути отримані взаємодією фенолів XIa та XIb, відповідно, з трифторметансульфоновим ангідридом в ДХМ в присутності аміну, такого як триетиламін, при 0 °С.



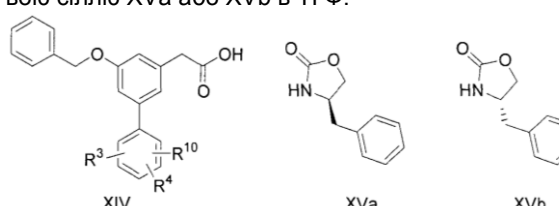
Сполуки XIa та XIb можуть бути отримані дебензилюванням сполук XIIa та XIIb, відповідно, гідруванням в спиртовому розчиннику, наприклад, MeOH або ЕЮН, в присутності Pd-C.



Сполуки XIIa та XIIb можуть бути отримані алкілюванням сполуки XIIIa та XIIIb, відповідно, алкілгалогенідом або алкенілгалогенідом. Обробка сполук XIIIa та XIIIb в ТГФ або інших апротонних розчинниках основами, наприклад, літій бис(трисметилсиліл)амідом, натрій бис(трисметилсиліл)амідом або літій діізопропіламідом, при -78 °С, з наступним додаванням електрофілів, наприклад, алкілгалогенідів або алкенілгалогенідів забезпечує одержання алкілованих сполук XIIa та XIIb, відповідно.



Сполуки XIIIa та XIIIb можуть бути отримані із загальної проміжної сполуки XIV конденсаванням або з R-ізомером 4-бензилоксазолідинону XVa або S-ізомером 4-бензилоксазолідинону XVb за методом Еванса. Проміжна сполука XIV може взаємодіяти з півалоїлхлоридом, оксалілхлоридом або ізопропілхлорформіатом в ТГФ в присутності основи наприклад, триетиламіну або N-метилморфоліну, з утворенням суміші ангідридів або хлорангідридів, які потім взаємодіють з літєвою сіллю XVa або XVb в ТГФ.



Проміжна сполука XIV може бути отримана шляхом естерного гідролізу сполуки V основами у водно-спиртовому розчині, наприклад, LiOH або NaOH у водному метанольному розчині.

Загальні методики синтезу

Усі реакції здійснювали в інертній атмосфері, якщо не зазначено інше. ЯМР спектри отримували на Bruker drx400. РХМС здійснювали на Agilent 1100 з використанням ZORBAX® SB-C18, 4,6 × 75 мм, 3,5 мікронна колонка для методу А. Швидкість протікання через колонку складала 1 мл/хвил. і використовуваними розчинниками були вода та ацетонітрил (0,1% ТФК) з об'ємом впорскування 10 мкл. Довжини хвиль - 254 та 210 нм. Методи описуються нижче:

Метод	Швидкість протікання	Розчинник
А	1 мл/хвил.	0-1,5 хвил. 30-95% MeCN 1,5-4,5 хвил. 95% MeCN 4,5-5 хвил. 95%-5% MeCN

Аббревіатури

Ac	Ацетил
Д	Дублет
ДХМ	Дихлорметан
ДМЕ	1,2-Диметоксиетан
ДМФ	N,N-диметилформамід
ДМСО	Диметилсульфоксид
е.н.	Енантіомерний надлишок
екв.	Еквіваленти
Et	Етил
EtOAc	етилацетат
г	Грам
год.	Години
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
K ₂ CO ₃	Карбонат калію
л	Літр

РХМС	рідинна хроматографія - мас-спектрометрія
ЛДА	Літію діізопропіламід
М	Молярний
м	Мультиплет
Ме	Метил
хвил.	Хвилина
моль	Моль
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс
к	Квартет
ЧУ	Час утримування
с	Синглет
насих	Насичений
т	Триплет
ТФК	Трифтороцтова кислота
ТГФ	Тетрагідрофуран

ПРИКЛАДИ:

Приклад (і) Одержання (4"-хлор-4-трифторметил-[1,1';3,1"]терфеніл-5'-іл)оцтової кислоти

Одержання 1-бензилокси-3,5-дибромбензолу Бензиловий спирт (9,7 мл, 94 ммоль) додавали краплями до суспензії NaH (4,0 г 60% суспензії в мінеральному маслі, 100 ммоль) в ТГФ (150 мл) при кімнатній температурі, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години перед додаванням 1,3-дибром-5-фторбензолу (15,9 г, 62,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Обережно додавали воду і ТГФ випарювали при зниженому тиску. Залишок екстрагували ізогексаном (×3), і об'єднані органічні екстракти промивали розчином NaOH (1М водн.), водою, насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (EtOAc : петролейний етер) з одержанням 1-бензилокси-3,5-дибромбензолу у вигляді безбарвної рідини, 14,7 г, 69 % вихід.

¹H ЯМР (CDCl₃) 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 краплями до суспензії NaH (2,2 г 60% суспензії в мінеральному маслі, 53,8 ммоль) в діоксані (200 мл) при кімнатній температурі, і суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години перед додаванням CuBr (7,7 г, 53,8 ммоль) та 1-бензилокси-3,5-дибромбензолу (9,2 г, 26,9 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кипіння протягом 5 годин. Обережно додавали розчин HCl (1М водн., 100 мл) і суміш екстрагували ізогексаном (×3). Об'єднані органічні екстракти промивали розчином HCl (1М водн.), водою, насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (EtOAc петролейний етер) з одержанням, з метою елювання, відновленого 1-бензилокси-3,5-дибромбензолу (3,2 г, 9,4 ммоль) з 35% виходом та трет-бутилового естеру етилового естеру 2-(3-бензилокси-5-

бромфеніл)маленової кислоти (7,2 г, містить 1,4 еквіваленти 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 еквіваленти трет-бутилового естеру етилового естеру маленової кислоти, 10 ммоль) розчиняли в льодяній AcOH (50 мл) і нагрівають до кипіння протягом 12 годин. AcOH видаляли при зниженому тиску. Залишок виливали в Na₂CO₃ розчин (насих. водн.) і суміш екстрагували EtOAc (×3). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням етилового естеру (3-бензилокси-5-бромфеніл)оцтової кислоти у вигляді рідини жовтого кольору з виходом 6,8 г (97%).

¹H ЯМР (CDCl₃): 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).

(5-Бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти етиловий естер

Етиловий естер (3-бензилокси-5-бромфеніл)оцтової кислота (2,50 г, 7,2 ммоль) додавали до розчину 4-(трифторметил)фенілборонової кислоти (1,5 г, 8,0 ммоль) і K₂CO₃ (14,4 ммоль, 2 М водн.) в ДМЕ (25 мл). Через реакційну суміш азот барботували протягом 10 хвилин перед додаванням тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (10 ваг.%) і одержану суміш нагрівали до 80 °C протягом 4 годин в інертній атмосфері. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc (×3). Об'єднані органічні екстракти промивали насич. Na₂CO₃, насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (EtOAc : петролейний етер) з одержанням етилового естеру (5-бензилокси-4'трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (2,2 г) у вигляді безбарвної смоли з 74% виходом.

¹H ЯМР (CDCl₃): 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 етилового естеру (5-гідрокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти

До розчину (5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (2,5 г, 5,5 ммоль) в EtOH (50 мл) додавали 10% Pd/C (5 ваг.%) і одержану суспензію чорного кольору перемішували у атмосфері H₂ протягом 5 годин. Одержану суміш фільтрували через целіт та випарювали до сухого залишку. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (EtOAc : петролейний етер) з одержанням етилового естеру (5-гідрокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору, вихід 2,3 г (93 %).

Одержання етилового естеру (5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти

Трифторметансульфоновий ангідрид (570 мг, 2,0 ммоль) додавали краплями до розчину етилового естеру (5-гідрокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-

іл)оцтової кислоти (546 мг, 1,69 ммоль) та піридину (0,41 мл, 5,0 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С. Температуру підтримували при 0 °С протягом 15 хвилин перед нагріванням до кімнатної температури, і суміш перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли ДХМ, промивали H₂O, Na₂CO₃, розб. HCl, насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄) та випарювали при зниженому тиску з одержанням масла жовтого кольору. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (EtOAc : петролейний етер), вихід 695 мг (96 %).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,72 (д, 2H), 7,66 (д, 2H), 7,54 (т, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,28 (т, 1H), 4,19 (к, 2H), 3,73 (с, 2H), 1,28 (т, 3H).

Одержання метилового естеру (4"-хлор-4-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтової кислоти.

Розчин етилового естеру (5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (100 мг, 0,2 ммоль), 4-хлорфенілборонової кислоти (41 мг, 0,24 ммоль), K₂CO₃ (2 М розчин у H₂O, 220 мкл, 0,4 ммоль) в ДМЕ (2,0 мл) нагрівали до 80 °С в присутності біс(три-трет-бутилфосфін)паладію(0) (кат.) протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, розбавляли EtOAc, промивали Na₂CO₃, розб. HCl, насиченим

розчином солі, сушили (MgSO₄) та випарювали при зниженому тиску з одержанням твердої речовини білуватого кольору. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (EtOAc : петролейний етер).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,71 (с, 4H), 7,65-7,68 (м, 1H), 7,42 (д, 2H), 7,52-7,48 (м, 2H), 7,36 (д, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,74 (с, 3H).

Одержання (4"-хлор-4-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтової кислоти.

Розчин NaOH (1 мл, 1М водн.) додавали до розчину етилового естеру (5-бензилоксибіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (50 мг) в EtOH (2 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли розчином HCl (2М водн.) та екстрагували EtOAc (×3). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням безбарвної твердої речовини з 90% виходом.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,71 (с, 4H), 7,65-7,68 (м, 1H), 7,42 (д, 2H), 7,52-7,48 (м, 2H), 7,36 (д, 2H), 3,79 (с, 2H). РХМС ЧУ 3,4 хвил. (389 М -Н).

Аналогічним чином, з використанням придатної боронової кислоти, були отримані наступні сполуки:

Приклад №	Назва	Метод РХ	Час утримування (хвил.)
(ii)	(4"-Трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтова кислота (II)	A	3,3 (М-Н 355)
(iii)	(3-Хлор-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтова кислота (III)	A	3,5 (М-Н 389)
(IV)	(4-Гідрокси-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтова кислота (IV)	A	2,9 (М-Н 372)

Приклад (v) Одержання (4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтової кислоти

Одержання метилового естеру (3,5-біс-трифторметансульфонілоксибіфеніл)оцтової кислоти

Трифторметансульфоновий ангідрид (7,05 г, 25,0 ммоль) додавали краплями до розчину метилового естеру 3,5-дигідроксибіфенілоцтової кислоти (1,80 г, 10,0 ммоль) та піридину (4,9 мл, 60,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °С. Температуру підтримували при 0 °С протягом 15 хвилин перед нагріванням до кімнатної температури і суміш перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли ДХМ, промивали H₂O, Na₂CO₃, розб. HCl, насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄) і випарювали при зниженому тиску з одержанням масла жовтого кольору. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (EtOAc : петролейний етер), вихід 4,0 г (89 %).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,31 (д, 2H), 7,17 (т, 1H), 3,74 (с, 3H), 7,73 (с, 2H).

Одержання метилового естеру (4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтової кислоти

Розчин метилового естеру (3,5-біс-трифторметансульфонілоксибіфеніл)оцтової кислоти (250 мг, 0,56 ммоль), 4-хлорфенілборонової

кислоти (219 мг, 1,4 ммоль), K₂CO₃ (2 М розчин в H₂O, 1,1 мл, 2,24 ммоль) в ДМЕ (4,0 мл) і нагрівали до 80 °С в присутності біс(три-трет-бутилфосфін)паладію(0) (кат.) протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури фільтрували, розбавляли EtOAc, промивали Na₂CO₃, розб. HCl, насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄) і випарювали при зниженому тиску з одержанням твердої речовини білуватого кольору. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (EtOAc : петролейний етер).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,61 (т, 1H), 7,55 (д, 4H), 7,46 (д, 2H), 7,42 (д, 4H), 3,75 (с, 2H), 3,73 (с, 3H).

Одержання (4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтової кислоти

Метилловий естер (4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтової кислоти піддавали гідролізу в умовах, описаних раніше, з одержанням (4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтової кислоти у вигляді прозорого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,61-7,63 (м, 1H), 7,54 (д, 4H), 7,45-7,62 (м, 2H), 7,42 (д, 2H), 3,78 (с, 2H), РХМС Метод А R.T. 3,5 хвил.

Аналогічним чином, з використанням придатної боронової кислоти, були отримані наступні сполуки:

Приклад №	Назва	Метод РХ	Час утримування (хвил.)
(vi)	[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл-оцтова кислота (VI)	A	3,1
(vii)	(4,4"-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтова кислота (VII)	A	3,4
(viii)	(4,4"-Дифтор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтова кислота (VIII)	A	3,1
(ix)	(3,3"-Дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтова кислота (IX)	A	3,5
(x)	(3,3"-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтова кислота (X)	A	3,4
(xi)	(4,4"-Диметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтова кислота (XI)	A	3,2
(xii)	(4,4"-Диметокси-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтова кислота (XII)	A	3,1

Приклад (xiii) Одержання 2-(4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанової кислоти

Одержання метилового естеру 2-(4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанової кислоти

Розчин ЛДА (0,18 мл 1,8 М в ТГФ, 0,31 ммоль) додавали краплями при перемішуванні до розчину метилового естеру (4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтової кислоти (100 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78 °С перед додаванням краплями йодпропану (0,035 мл, 0,31 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Обережно додавали насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл) і залишок розподіляли між EtOAc та водою. Водні шари екстрагували EtOAc (×3). Об'єднані органічні шари промивали водою, насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (EtOAc : петролейний етер) з виходом 70 мг (66 %).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,60 (т, 1H), 7,55 (д, 4H), 7,48 (д, 2H), 7,42 (д, 4H), 3,65-3,72 (м, 4H), 2,11-2,23 (м, 1H), 1,78-1,89 (м, 1H), 1,28-1,40 (м, 4H), 0,94 (т, 3H).

Одержання 2-(4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанової кислоти

Метильний естер 2-(4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанової кислоти піддавали гідролізу в умовах, описаних раніше, з одержанням 2-(4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанової кислоти у вигляді прозорого масла.

Приклади (xiv) та (xv) Одержання (R)-2-(4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанової кислоти та (S)-2-(4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанової кислоти

Енантіомери 2-(4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанової кислоти розділяли на колонці з динамічною аксіальною компресією та внутрішнім діаметром 80 мм, заповненої 500 г 20 мкм Chiralpak AD [3,5-диметилфенілкарбамат амілози (Daicel)] з довжиною наповнення колонки: 21 см з етанолом та 0,1 % ТФК як елюентом при швидкості протікання 80 мл/хвил. при температурі навколишнього середовища. Перший пік, який виходив з колонки при 18,25 хвил., визначали як R*, а другий пік при 24,75 хвил. визначали як S*.

Приклад (xvi) Одержання 4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-карбонової кислоти

Одержання 4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-карбонітрилу

4,4"-Дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-карбонітрил отримували способом, аналогічним способу Прикладу 5, замінюючи метильний естер 3,5-дигідроксифенілоцтової кислоти 3,5-дигідроксибензонітрилом.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,91 (т, 1H), 7,80 (д, 2H), 7,52-7,52 (м, 4H), 7,45-7,49 (м, 4H). Одержання 4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-карбонової кислоти

Суспензію 4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-карбонітрилу (40 мг, 0,12 ммоль) в EtOH (1 мл) та NaOH (25% водн., 0,5 мл) нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 3 годин. Одержаний розчин коричневого кольору випарювали до сухого залишку, підкисляли розб. HCl і одержаний осад екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄), та випарювали з одержанням твердої речовини білуватого кольору. Розтиранням із сумішшю бензин/EtOAc отримували тверду речовину бежевого кольору 23 мг (55%).

¹H ЯМР (MDOD): δ 8,24 (т, 1H), 8,06 (д, 2H), 7,71-7,74 (м, 4H), 7,48-7,52 (м, 4H). РХМС Метод А R.T. 3,6 хвил.

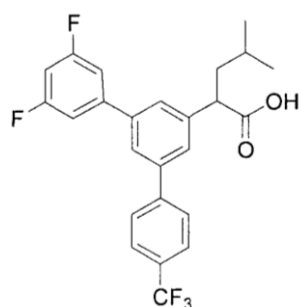
Приклад (xvii) Одержання 5-(4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-1H-тетразолу

Суміш 4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-карбонітрилу (50 мг, 0,15 ммоль), азиду натрію (20 мг, 0,31 ммоль) та хлориду амонію (16 мг, 0,31 ммоль) в ДМФ (1 мл) нагрівали при 100 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш підкисляли 1М розчином HCl, виливали у воду та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили (Na₂SO₄), і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 5-(4,4"-дихлор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-1H-тетразолу з виходом 36 мг (64%) у вигляді твердої речовини білуватого кольору.

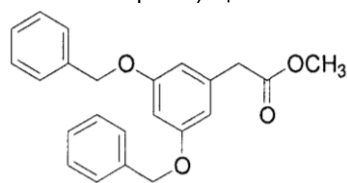
¹H ЯМР (DMCO): δ 7,49 (д, 2H), 7,23 (т, 1H), 7,17 (ш с, 1H), 6,96-6,99 (м, 4H), 6,71-6,74 (м, 4H), РХМС метод А R.T. 3,5

Приклад 1

2-(3,5-Дифтор-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



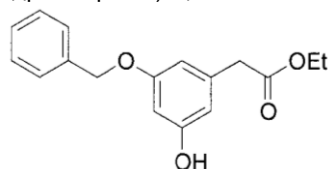
а) Метилловий естер (3,5-біс-бензилоксифеніл)оцтової кислоти



Суміш метилового естеру (3,5-дигідроксифеніл)оцтової кислоти (від Aldrich, 70 г, 0,385 моль), бензилброміду (137 мл, 1,16 моль), карбонату калію (160 г, 1,16 моль) та ДМФ (1,5 л) у атмосфері азоту N_2 механічно перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану реакційну суміш виливали в суміш 1,5 л лід-вода при перемішуванні. Осад отримували фільтруванням і промивали гептаном, поступово видаляючи бензилбромід, з одержанням вказаної у заголовку сполуки (123,7 г) у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку сушили на повітрі для наступної реакції.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 3,60 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 5,05 (с, 4H), 6,60 (с, 3H), 7,35-7,50 (м, 10H); Розраховано для $C_{23}H_{22}O_4$ (M+H) 363,15; Отримано 363.

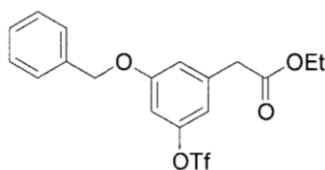
б) Етиловий естер 3-бензилокси-5-гідроксифеніл)оцтової кислоти



Розчин 50 г (1,38 моль) метилового естеру 3,5-біс-бензилоксифеніл)оцтової кислоти та NaOH (6,6 г, 1,65 моль) в 1 л EtOH в присутності 10 % Pd-C гідрували в шейкері Парра доти, поки не витрачався один еквівалент водню. Суміш підкисляли за допомогою конц. HCl і потім каталізатор та розчинник видаляли з одержанням маслянистого залишку. Сирий продукт очищали хроматографією на ISCO колонці з силікагелем з використанням як елюентів суміші EtOAc-гептан (градієнт від 10% до 75% EtOAc) з одержанням 25 г (65% вихід) вказаної у заголовку сполуки.

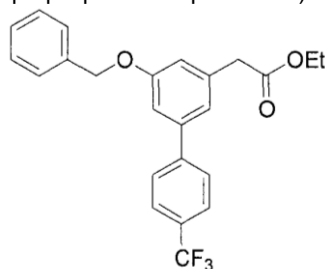
1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,15-1,20 (т, 3H), 3,4 (с, 2H), 4,05-4,1 (к, 2H), 4,9 (с, 2H), 5,5 (с, 1H), 6,4 (с, 2H), 6,5 (с, 1H), 7,20, 7,35 (м, 5H); Розраховано для $C_{17}H_{18}O_4$ (M+H) 287,3; Отримано 287.

с) Етиловий естер (3-бензилокси-5-трифторметансульфонілоксифеніл)оцтової кислоти



До розчину етилового естеру 3-(бензилокси-5-гідроксифеніл)оцтової кислоти (74,4 г, 0,26 моль) в дихлорметані (700 мл) додавали піридин (62,5 мл, 0,78 моль). Суміш охолоджували до 0 °C. До цього холодного розчину додавали трифторметансульфоновий ангідрид (65,6 мл, 0,39 моль) понад 1,5 години, підтримуючи температуру зсередини нижче 5 °C, і перемішували протягом додаткових 0,5 години при 0 °C. Цю реакційну суміш виливали до суміші 1N HCl (420 мл) та вологого льоду (105 г) і перемішували протягом 0,5 години. Водний шар екстрагували дихлорметаном (2 × 100 мл). Об'єднані фракції промивали водою (2 × 100 мл), насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (2 × 100 мл) та насиченим розчином солі (2 × 100 мл). Органічні фракції сушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі з одержанням рідини червоного кольору (108 г), яку використовували в наступній стадії реакції без подальшого очищення. Розраховано для $C_{18}H_{17}F_3O_6S$ (M+H) 419,07; Отримано 419,1.

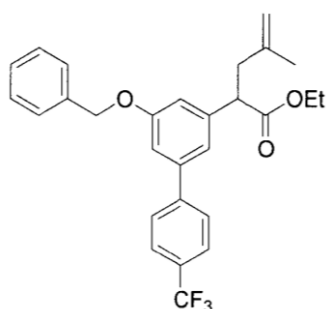
д) Етиловий естер (5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)оцтової кислоти



Суміш етилового естеру (3-бензилокси-5-трифторметансульфонілоксифеніл)оцтової кислоти (108 г, 0,26 моль), 4-(трифторметил)фенілборонової кислоти (55,6 г, 0,29 моль), 1,2-диметоксигетану (1,1 л) та водного Na_2CO_3 (2M, 129 мл, 0,26 моль) механічно перемішували, продуваючи N_2 при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До цієї системи додавали $Pd(Ph_3)_4$ (480 мг, 0,42 ммоль) і нагрівали до кипіння (95 °C) протягом 2,5 годин. Суміш червоно-коричневого кольору розбавляли EtOAc (0,5 л) і промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (3 × 200 мл) та насиченим розчином солі (2 × 200 мл). Органічні фракції сушили (Na_2SO_4) в концентрували у вакуумі. Сиру суміш очищали хроматографією на ISCO колонці з силікагелем з одержанням етилового естеру (5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)оцтової кислоти (107 г, 100%).

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,26 (т, 3H), 3,66 (с, 2H), 4,17 (к, 2H), 5,12 (с, 2H), 6,99 (с, 1H), 7,12 (с, 2H), 7,34-7,49 (м, 5H), 7,67 (с, 4H); Розраховано для $C_{24}H_{21}F_3O_3$ (M+H) 415,14; Отримано 415,2.

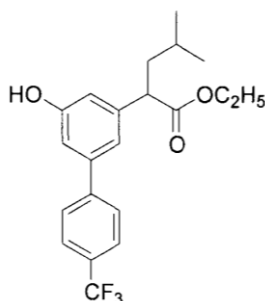
е) Етиловий естер 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпент-4-енової кислоти



До розчину сполуки 1d (4,9 г, 11,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78°C додавали краплями $\text{Li}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]$ (1N в ТГФ, 14,2 мл, 14,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при -78°C і потім додавали краплями 3-бром-2-метилпропен (1,25 мл, 12,4 ммоль). Розчин повільно нагрівали до -35°C і перемішували при -35°C протягом 0,5 години. Реакцію гасили насиченим розчином NH_4Cl та екстрагували EtOAc . Органічні екстракти сушили (Na_2SO_4), концентрували і очищали колонковою хроматографією з одержанням вказаної у заголовку сполуки (5,1 г, 92%) у вигляді прозорого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 1,19 - 1,29 (м, 3H), 1,74 (с, 3H), 2,47 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 4,11 (м, 2H), 4,72 (с, 1H), 4,77 (с, 1H), 5,12 (с, 2H), 7,03 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,35 - 7,48 (м, 5H), 7,67 (с, 4H); Розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_3$ (M+H) 469,19, Отримано 469.

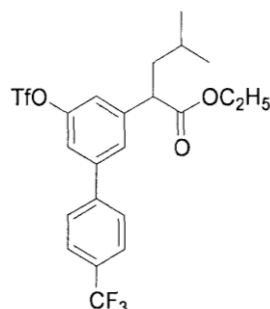
г) Етиловий естер 2-(5-Гідрокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти



Суміш сполуки 1e (5,1 г, 10,9 ммоль), 10% Pd/C (500 мг) в EtOH (50мл) гідрували під H_2 (40 psi) в шейкері Парра протягом 20 годин. Одержану реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували з одержанням вказаної у заголовку сполуки (4,2 г, 100%) у вигляді прозорого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,92 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,25 (м, 3H), 1,49- 1,61 (м, 1H), 1,65-1,70 (м, 1H), 1,95-2,05 (м, 1H), 3,67 (т, J=7J Гц, 1H), 4,10 - 4,29 (м, 2H), 6,91 (с, 1H), 6,97 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,65 (с, 4H); Розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_3$ (M+H) 381,16, Отримано 381.

г) Етиловий естер 4-метил-2-(5-трифторметилсульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти



До розчину сполуки 1f (2,8 г, 7,36 ммоль) та N-феніл-біс-(трифторметансульфонаміду) (3,16 г, 8,83 ммоль) в ТГФ (30 мл) під N_2 додавали Et_3N (2,05 мл, 14,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кипіння протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури розчин концентрували та очищали колонковою хроматографією з одержанням вказаної у заголовку сполуки (3,7 г, 98%) у вигляді безбарвного в'язкого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,94 (дд, J=6,60, 1,47 Гц, 6H), 1,22 - 1,28 (м, 3H), 1,46 - 1,52 (м, 1H), 1,69 (ддд, J=13,82, 7,09, 6,97 Гц, 1H), 1,98 - 2,06 (м, 1H), 3,75 (т, J=7,83 Гц, 1H), 4,10 - 4,21 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,65 - 7,75 (м, 4H); Розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{O}_5\text{S}$ (M+H) 513,11, Отримано 513.

г) 2-(3,5-Дифтор-4"-трифторметил-[1,1',3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

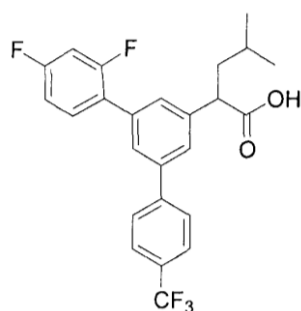
Суміш сполуки 1д (50 мг, 0,098 ммоль), 3,5-дифторбензолборонової кислоти (23 мг, 0,146 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 мг, 0,0196 ммоль) та Na_2CO_3 (2N в H_2O , 0,098 мл, 0,196 ммоль) в ДМЕ (1 мл) нагрівали при 85°C протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчин розподіляли між EtOAc та H_2O . Органічний шар сушили (Na_2SO_4), концентрували й очищали колонковою хроматографією з одержанням проміжної сполуки - етилового естеру.

Суміш вищезгаданої проміжної сполуки та NaOH (2N в H_2O , 0,147 мл, 0,294 ммоль) в ТГФ-MeOH (0,6 мл - 0,6 мл) перемішували протягом 18 годин і концентрували. Додавали CH_2Cl_2 і воду, і суміш підкисляли 1N HCl. Органічну фазу відокремлювали і водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили, концентрували та очищали колонковою хроматографією з одержанням 30 мг (69%, 2 етап) вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,88 (дд, J=6,60, 3,18 Гц, 6H), 1,43 - 1,50 (м, 1H), 1,66 (ддд, J=13,82, 7,09, 6,97 Гц, 1H), 1,92 - 1,98 (м, 1H), 3,76 (т, J=7,83 Гц, 1H), 6,87 (тт, J=9,08, 2,29 Гц, 1H), 7,21 - 7,26 (м, 2H), 7,55 (д, J=1,47 Гц, 1H), 7,58 - 7,60 (м, 1H), 7,66 - 7,72 (м, 3H), 7,79 (д, J=8,07 Гц, 2H).

Приклад 2

2-(2,4-Дифтор-4"-трифторметил-[1,1',3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

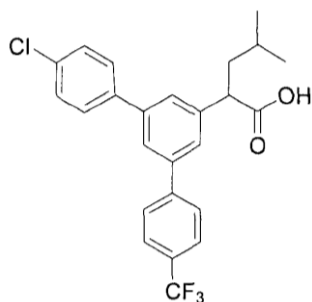


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 2,4-дифторфенілбороною кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,87 (дд, $J=6,60$, 2,45 Гц, 6H), 1,46 (дт, $J=13,39$, 6,63 Гц, 1H), 1,64 (ддд, $J=13,82$, 7,09, 6,97 Гц, 1H), 1,93 (дт, $J=13,63$, 7,61 Гц, 1H), 3,72 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 6,96 - 7,02 (м, 2H), 7,42 - 7,52 (м, 2H), 7,55 - 7,60 (м, 2H), 7,64 - 7,70 (м, 2H), 7,73 - 7,77 (м, 2H).

Приклад 3

2-(4-Хлор-4''-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

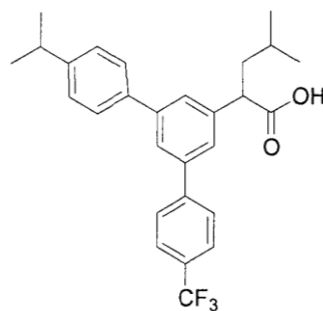


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 4-хлорфенілбороною кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,87 (дд, $J=6,60$, 3,18 Гц, 6H), 1,41 - 1,51 (м, 1H), 1,65 (ддд, $J=13,69$, 7,21, 6,97 Гц, 1H), 1,95 (ддд, $J=13,57$, 7,70, 7,58 Гц, 1H), 3,74 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,33 - 7,40 (м, 2H), 7,50 - 7,59 (м, 4H), 7,65 (с, 1H), 7,67 (д, $J=1,47$ Гц, 2H), 7,75 (д, $J=8,31$ Гц, 2H); Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{O}_2$ (M+H) 447,13; Отримано 447.

Приклад 4

2-(4-Ізопропіл-4''-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

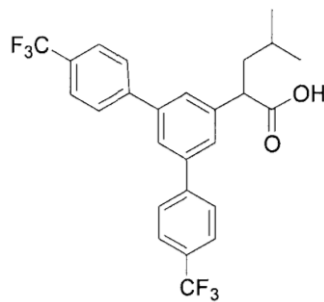


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 4-ізопропілфенілбороною кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,88 (дд, $J=6,60$, 3,42 Гц, 6H), 1,20 (д, $J=6,85$ Гц, 6H), 1,44 - 1,49 (м, 1H), 1,64 - 1,67 (м, 1H), 1,91 - 1,96 (м, 1H), 2,83 - 2,88 (м, 1H), 3,73 (т, $J=7,70$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,07$ Гц, 2H), 7,51 (дд, $J=8,44$, 1,83 Гц, 4H), 7,67 (м, 3H), 7,77 (д, $J=8,07$ Гц, 2H); Розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{O}_2$ (M+H) 455,5; Отримано 455.

Приклад 5

2-(4,4''-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

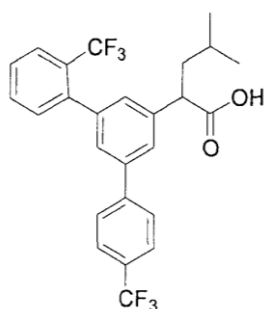


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 4-трифторметилфенілбороною кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,93 - 1,02 (м, 6H), 1,59 (дт, $J=13,39$, 6,63 Гц, 1H), 1,79 (ддд, $J=13,76$, 7,34, 7,03 Гц, 1H), 2,08 (дт, $J=13,69$, 7,58 Гц, 1H), 3,84 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,26 (с, 2H), 7,58 (д, $J=1,47$ Гц, 2H), 7,68 - 7,75 (м, 7H).

Приклад 6

2-(2,4''-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

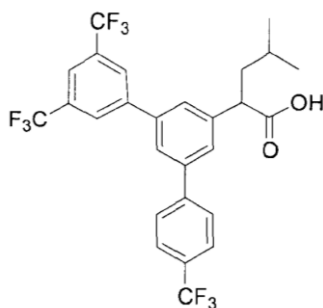


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 2-трифторметилфенілбороновою кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,86 - 0,97 (м, 6H), 1,54 (дт, $J=13,39$, 6,63 Гц, 1H), 1,75 - 1,85 (м, 1H), 2,01 (ддд, $J=13,94$, 7,95, 7,70 Гц, 1H), 3,78 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,38 (д, $J=7,34$ Гц, 1H), 7,45 - 7,53 (м, 2H), 7,56 - 7,62 (м, 2H), 7,67 - 7,78 (м, 5H); Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClF}_6\text{O}_2$ (M+Na) 503,44, Отримано 503.

Приклад 7

4-Метил-2-(3,5,4"-трис-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота

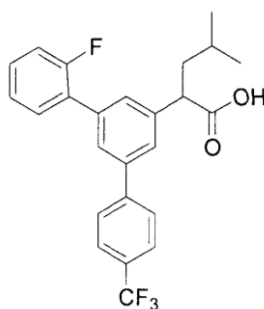


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 3,5-біс-трифторметилфенілбороновою кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,94 - 1,01 (м, 6H), 1,54 - 1,65 (м, 1H), 1,79 (ддд, $J=13,82$, 7,09, 6,97 Гц, 1H), 2,04-2,15 (м, 1H), 3,85 (т, $J=7,70$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=1,71$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,67 (т, $J=1,59$ Гц, 1H), 7,73 (с, 4H), 7,90 (с, 1H), 8,02 (с, 2H).

Приклад 8

2-(2-Фтор-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

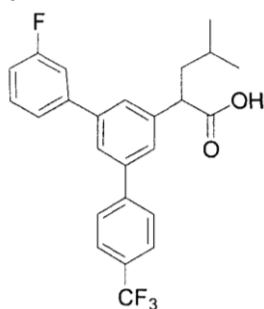


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 2-фторфенілбороновою кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,94 (тд, $J=19,93$, 6,60 Гц, 6H), 1,58 (дт, $J=13,39$, 6,63 Гц, 1H), 1,78 (ддд, $J=13,69$, 7,21, 6,97 Гц, 1H), 2,01 - 2,11 (м, 1H), 3,80 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,16 - 7,27 (м, 2H), 7,29 - 7,40 (м, 1H), 7,47 (тд, $J=7,70$, 1,71 Гц, 1H), 7,52 - 7,61 (м, 2H), 7,66 - 7,76 (м, 5H); Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{O}_2$ (M+Na) 453,16, Отримано 453.

Приклад 9

2-(3-Фтор-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



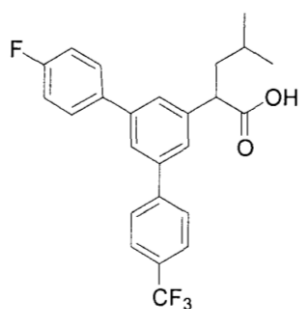
Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 3-фторфенілбороновою кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,89 - 1,00 (м, 6H), 1,58 (дт, $J=13,39$, 6,63 Гц, 1H), 1,78 (ддд, $J=13,76$, 7,34, 7,03 Гц, 1H), 2,01 - 2,13 (м, 1H), 3,82 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,05 - 7,13 (м, 1H), 7,32 (дд, $J=10,03$, 1,47 Гц, 1H), 7,36 - 7,47 (м, 2H), 7,52 - 7,61 (м, 2H), 7,66 - 7,76 (м, 5H); Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{O}_2$ (M+Na) 453,16, Отримано 453.

Приклад 10

2-(4-Фтор-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

73

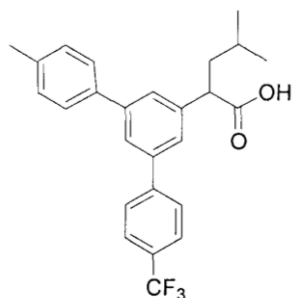


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 4-фторфенілбороновою кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,88 - 0,99 (м, 6H), 1,57 (ддд, $J=13,33, 6,85, 6,72$ Гц, 1H), 1,77 (ддд, $J=13,88, 7,21, 7,03$ Гц, 1H), 2,02 - 2,11 (м, 1H), 3,80 (т, $J=7,70$ Гц, 1H), 7,11 - 7,20 (м, 3H), 7,51 - 7,65 (м, 4H), 7,68 - 7,73 (м, 4H); Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{O}_2$ (M+Na) 453,16, Отримано 453.

Приклад 11

4-Метил-2-(4-метил-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 4-метилфенілбороновою кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

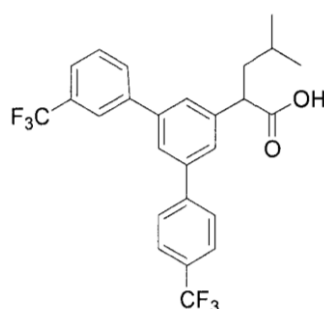
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,94 (т, $J=6,60$ Гц, 6H), 1,50 - 1,62 (м, 1H), 1,6 (с, 1H), 2,03 - 2,13 (м, 4H), 3,81 (т, $J=7,80$ Гц, 1H), 7,25 - 7,33 (м, 3H), 7,49 - 7,60 (м, 4H), 7,67 - 7,77 (м, 4H); Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_2$ (M+H) 427,18, Отримано 427.

Приклад 12

2-(3,4"-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

95766

74

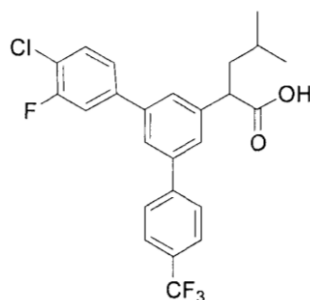


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 3-трифторметилфенілбороновою кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,88 - 0,99 (м, 6H), 1,53 - 1,63 (м, 1H), 1,78 (ддд, $J=13,82, 7,09, 6,97$ Гц, 1H), 2,0 - 2,15 (м, 1H), 3,83 (т, $J=7,70$ Гц, 1H), 7,56 - 7,61 (м, 3H), 7,63 - 7,74 (м, 6H), 7,74 - 7,86 (м, 2H); Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{O}_2$ (M+H) 481,44, Отримано 481.

Приклад 13

2-(4-Хлор-3-фтор-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



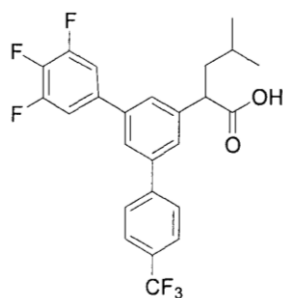
Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 4-хлор-3-фторфенілбороновою кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,88 - 0,99 (м, 6H), 1,58 (дт, $J=13,21, 6,60$ Гц, 1H), 1,77 (ддд, $J=13,69, 7,21, 6,97$ Гц, 1H), 2,07 (ддд, $J=13,57, 7,83, 7,70$ Гц, 1H), 3,82 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,33 - 7,43 (м, 2H), 7,45 - 7,50 (м, 1H), 7,52 - 7,58 (м, 2H), 7,61 - 7,69 (м, 1H), 7,71 (с, 4H); Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClF}_4\text{O}_2$ (M+H) 465,88, Отримано 465.

Приклад 14

4-Метил-2-(3,4,5-трифтор-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота

75

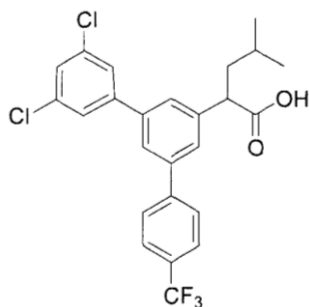


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 3,4,5-трифторфенілбороною кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,92 (д, $J=6,60$ Гц, 6H), 1,50 - 1,58 (м, 1H), 1,70 - 1,78 (м, 1H), 2,01 - 2,15 (м, 1H), 3,75 - 3,81 (м, 1H), 7,18 - 7,25 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,52 - 7,58 (м, 2H), 7,63 - 7,73 (м, 4H); Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{O}_2$ (M+Na) 489,42, Отримано 488,4.

Приклад 15

2-(3,5-Дихлор-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 3,5-дихлорфенілбороною кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

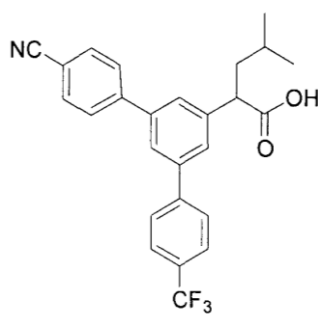
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,96 (д, $J=6,60$ Гц, 6H), 1,58 (дт, $J=13,45$, 6,72 Гц, 1H), 1,77 (ддд, $J=13,76$, 7,34, 7,03 Гц, 1H), 2,09 (ддд, $J=13,45$, 7,83, 7,58 Гц, 1H), 3,83 (т, $J=7,70$ Гц, 1H), 7,38 (т, $J=1,83$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=1,71$ Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,57 - 7,67 (м, 2H), 7,71 - 7,77 (м, 4H); Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_2$ (M+H) 482,33, Отримано 482.

Приклад 16

2-(4-Ціано-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

95766

76

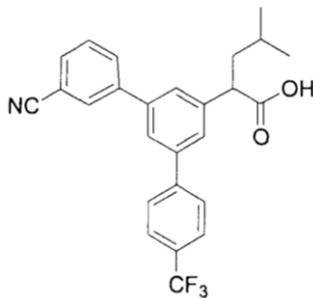


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 4-ціанофенілбороною кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,88 (дд, $J=6,60$, 3,18 Гц, 6H), 1,47 (дт, $J=13,45$, 6,72 Гц, 1H), 1,66 (ддд, $J=13,63$, 7,09, 6,91 Гц, 1H), 1,91 - 2,00 (м, 1H), 3,77 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=4,16$, 1,71 Гц, 2H), 7,68 (д, $J=8,31$ Гц, 2H), 7,73 - 7,81 (м, 7H).

Приклад 17

2-(3-Ціано-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



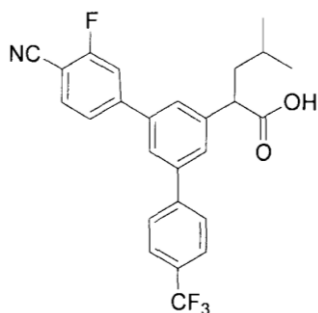
Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 3-ціанофенілбороною кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,88 (дд, $J=6,60$, 3,18 Гц, 6H), 1,47 (дт, $J=13,45$, 6,72 Гц, 1H), 1,66 (ддд, $J=13,63$, 7,09, 6,91 Гц, 1H), 1,91 - 2,00 (м, 1H), 3,77 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=4,16$, 1,71 Гц, 2H), 7,68 (д, $J=8,31$ Гц, 2H), 7,73-7,81 (м, 7H).

Приклад 18

2-(4-Ціано-3-фтор-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

77

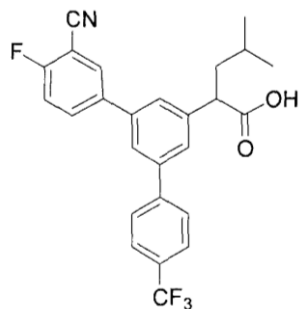


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 4-ціано-3-фторфенілбороною кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,88 (дд, $J=6,60$, 2,93 Гц, 6H), 1,46 (дт, $J=13,45$, 6,72 Гц, 1H), 1,66 (ддд, $J=13,69$, 7,21, 6,97 Гц, 1H), 1,96 (ддд, $J=13,27$, 7,95, 7,64 Гц, 1H), 3,78 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,59 - 7,70 (м, 6H) 7,72 - 7,82 (м, 4H); Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$ (M+H) 456,44, Отримано 456.

Приклад 19

2-(3-Ціано-4-фтор-4'-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 3-ціано-4-фторфенілбороною кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

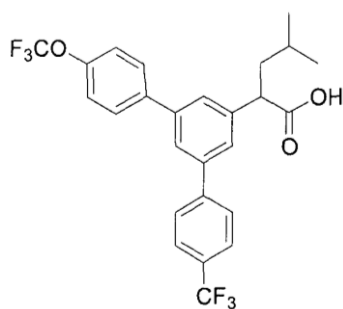
^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,87 (дд, $J=6,48$, 2,81 Гц, 6H), 1,47 (дт, $J=13,39$, 6,63 Гц, 1H), 1,65 (ддд, $J=13,63$, 7,09, 6,91 Гц, 1H), 1,92 - 2,00 (м, 1H), 3,71 - 3,77 (м, 1H), 7,54 (тд, $J=7,70$, 1,47 Гц, 1H), 7,59 - 7,61 (м, 1H), 7,65 - 7,72 (м, 3H), 7,77 - 7,81 (м, 2H), 7,86 - 7,89 (м, 1H), 7,96 (ддд, $J=8,80$, 5,14, 2,45 Гц, 1H), 8,02 (дд, $J=5,99$, 2,32 Гц, 1H); Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$ (M+H) 456,44, Отримано 456.

Приклад 20

4-Метил-2-(4-трифторметокси-4'-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота

95766

78

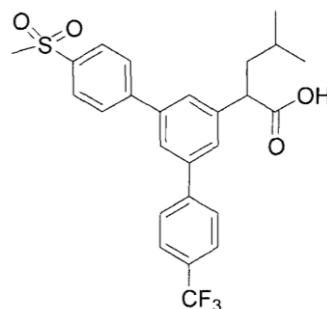


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 4-трифторметоксифенілбороною кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,87 - 0,98 (м, 6H), 1,56 (дт, $J=13,39$, 6,63 Гц, 1H), 1,75 (дт, $J=13,76$, 6,94 Гц, 1H), 1,98 - 2,08 (м, 1H), 3,84 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,36 (т, $J=8,56$ Гц, 2H), 7,64 (д, $J=5,62$ Гц, 2H), 7,70 - 7,80 (м, 5H), 7,84 - 7,89 (м, 2H).

Приклад 21

2-(4-Метансульфоніл-4'-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

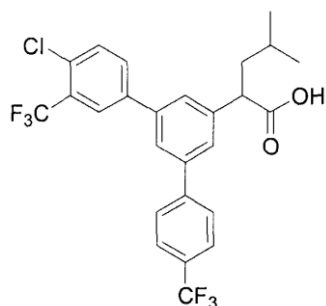


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 4-метилсульфонілфенілбороною кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,98 (дд, $J=6,60$, 3,18 Гц, 6H), 1,57 (дт, $J=13,45$, 6,72 Гц, 1H), 1,77 (ддд, $J=13,69$, 7,21, 6,97 Гц, 1H), 2,06 (ддд, $J=13,57$, 7,70, 7,58 Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 3,87 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,71$ Гц, 2H), 7,78 (д, $J=8,56$ Гц, 2H), 7,87 - 7,91 (м, 3H), 7,95 - 7,98 (м, 2H), 8,05 - 8,08 (м, 2H).

Приклад 22

2-(4-Хлор-3,4'-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

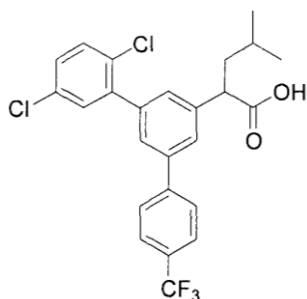


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 4-хлор-3-трифторметилфенілбороною кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,85 - 0,96 (м, 6H), 1,42 - 1,54 (м, 1H), 1,65 (ддд, $J=13,82$, 7,09, 6,97 Гц, 1H), 1,96 (дд, $J=13,57$, 7,21 Гц, 1H), 3,76 (т, $J=7,70$ Гц, 1H), 7,56 - 7,92 (м, 10H); Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClF}_6\text{O}_2$ (M+Na) 537,11, Отримано 537.

Приклад 23

2-(2,5-Дихлор-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

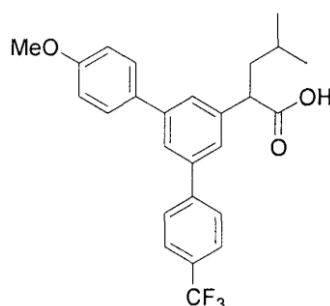


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 2,5-дихлорфенілбороною кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,97 - 1,08 (м, 6H), 1,59 (дд, $J=13,33$, 6,72 Гц, 1H), 1,78 (дт, $J=13,76$, 6,94 Гц, 1H), 2,04 (дд, $J=13,45$, 7,34 Гц, 1H), 3,85 (т, $J=7,70$ Гц, 1H), 7,39 - 7,87 (м, 10H); Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{O}_2$ (M+Na) 503,09, Отримано 503.

Приклад 24

2-(4-Метокси-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

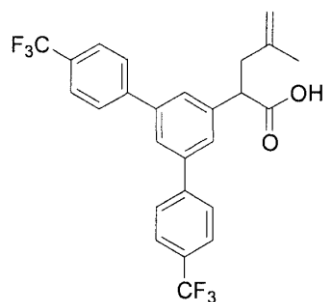


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 4-метоксифенілбороною кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

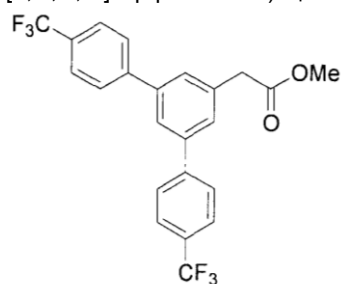
^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,79 - 0,90 (м, 6H), 1,46 (ддд, $J=13,33$, 6,85, 6,72 Гц, 1H), 1,64 (ддд, $J=13,63$, 7,09, 6,91 Гц, 1H), 1,87 - 1,98 (м, 1H), 3,67 - 3,77 (м, 4H), 6,87 - 6,95 (м, 2H), 7,43 - 7,54 (м, 4H), 7,59 - 7,69 (м, 3H), 7,73 (д, $J=8,07$ Гц, 2H); Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_3$ (M+Na) 465,18, Отримано 465.

Приклад 25

2-(4,4"-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпент-4-енова кислота



а) Метилловий естер (4,4"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)оцтової кислоти



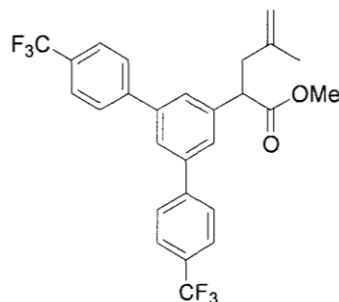
До суміші метилового естеру (3,5-дигідроксифеніл)оцтової кислоти (2 г, 11 ммоль), N-феніл-біс(трифторметансульфоніміду) (8,6 г, 24,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) в атмосфері N_2 додавали Et_3N (6,1 мл, 44 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50 °C протягом 48 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчин концентрували та очищали колонковою хроматографією з одержанням проміжної сполуки - біс-трифлату.

Біс-трифлатну проміжну сполуку отримували за тією ж процедурою конденсації Сузукі як і в

Прикладі 1h з одержанням вказаної у заголовку сполуки 25a.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 3,74 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 7,55 (с, 2H), 7,69 -7,78 (м, 9H); Розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{O}_2$ (M+H) 439,11, Отримано 439.

б) Метилловий естер 2-(4,4"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпент-4-енової кислоти



Вищезазначену проміжну сполуку 25a піддавали тій же процедурі алкілювання, як описано в Прикладі 1e з одержанням вказаної у заголовку сполуки 25b.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 1,68 (с, 3H), 2,46 (дд, J=14,67, 6,36 Гц, 1H), 2,86 (дд, J=14,55, 9,17 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,90 (дд, J=9,17, 6,48 Гц, 1H), 4,69 (д, J=16,38 Гц, 2H), 7,51 (д, J=1,47 Гц, 2H), 7,58 - 7,68 (м, 9H); Розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{O}_2$ (M+H) 493,15, Отримано 493.

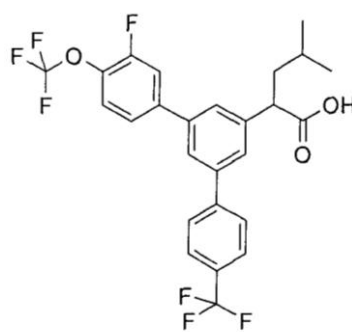
с) 2-(4,4"-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпент-4-енова кислота

Суміш проміжної сполуки 25b (40 мг, 0,081 ммоль) та NaOH (2N в H_2O , 0,121 мл, 0,243 ммоль) в ТГФ-МеОН (0,6 мл - 0,6 мл) перемішували протягом 18 годин і концентрували. Додавали CH_2Cl_2 та воду і суміш підкисляли 1N HCl. Органічну фазу відокремлювали і водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили, концентрували та очищали колонковою хроматографією з одержанням 33 мг (85%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

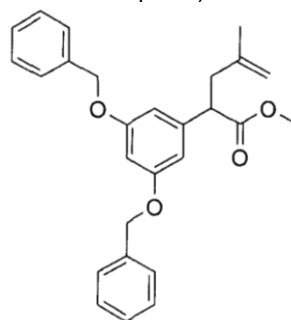
^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ млн.ч. 1,77 (с, 3H), 2,59 (дд, J=14,43, 7,09 Гц, 1H), 2,91 (дд, J=14,55, 8,44 Гц, 1H), 4,01 (т, J=7,83 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 7,70 (д, J=1,47 Гц, 2H), 7,77 (д, J=8,31 Гц, 4H), 7,82 - 7,90 (м, 5H); Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{O}_2$ (M+H) 479,14, Отримано 479.

Приклад 26

2-(3-Фтор-4-трифторметокси-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



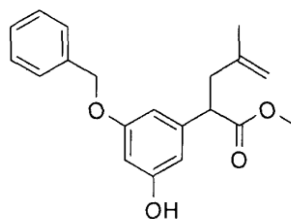
а) Метилловий естер 2-(3,5-біс-бензилоксифеніл)-4-метилпент-4-енової кислоти



2M розчин ЛДА в суміші ТГФ-гептан-етилбензол (21,5 мл, 43,0 ммоль) додавали краплями понад 12 хвилин при перемішуванні до розчину метилового естеру (3,5-біс-бензилоксифеніл)оцтової кислоти (отриманого в Прикладі 1, стадія (а)) (13,0 г, 35,9 ммоль) в ТГФ (80 мл) при -78°C у атмосфері азоту. Температуру підтримували нижче -70°C протягом додаткових 50 хвилин, потім додавали 3-бром-2-метилпропен (4,0 мл, 39,7 ммоль) однією порцією і реакційну суміш нагрівали до 0°C . Через 2 години суміш концентрували у вакуумі, розбавляли насич. водн. NH_4Cl (100 мл) та екстрагували EtOAc (100 мл). Органічний шар промивали насиченим розчином солі (100 мл), сушили (MgSO_4), концентрували у вакуумі й очищали флеш-хроматографією (кремнезем, 0-10% EtOAc в петролейному етері) з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору (14,1 г, 94%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,42-7,25 (м, 10H), 6,58 (с, 2H), 6,52 (с, 1H), 5,02 (с, 4H), 4,74 (с, 1H), 4,66 (с, 1H), 3,74 (т, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,79 (дд, 1H), 2,38 (дд, 1H), 1,70 (с, 3H).

б) Метилловий естер 2-(3-бензилокси-5-гідроксифеніл)-4-метилпент-4-енової кислоти

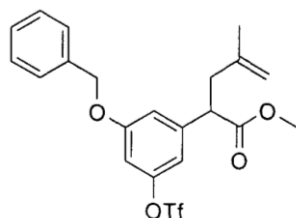


10% Pd/C (від Aldrich кат. № 205699, 0,55 г) додавали при перемішуванні до розчину метилового естеру 2-(3,5-біс-бензилоксифеніл)-4-метилпент-4-енової кислоти (14,1 г, 33,8 ммоль) та

NaOH (1,50 г, 37,5 ммоль) в MeOH (180 мл) при кімнатній температурі. Перемішування продовжували протягом 1 години під H_2 (1 атм.), потім суміш фільтрували через целіт, концентрували у вакуумі, суспендували у воді (100 мл) та доводили до pH 2 за допомогою 1M HCl. Суміш екстрагували EtOAc (2×180 мл); об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі (50 мл), сушили ($MgSO_4$), концентрували у вакуумі та очищали флеш-хроматографією (кремнезем, 0-30% EtOAc в петролейному етері) з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору (7,40 г, 67 %).

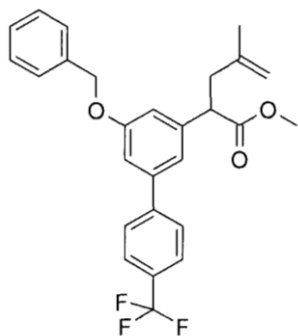
1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,41-7,25 (м, 5H), 6,54 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,01 (с, 3H), 4,74 (с, 1H), 4,67 (с, 1H), 3,70 (т, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,78 (дд, 1H), 2,38 (дд, 1H), 1,71 (с, 3H); Мас-спектр (ESI, m/z) 325 (M-1)

с) Метилловий естер 2-(3-бензилокси-5-трифторметансульфонілоксибеніл)-4-метилпент-4-енової кислоти



Трифторметансульфоновий ангідрид (3,3 мл, 10,1 ммоль) додавали краплями при перемішуванні до розчину метилового естеру 2-(3-бензилокси-5-гідроксифеніл)-4-метилпент-4-енової кислоти (4,5 г, 13,8 ммоль) та піридину (3,0 мл, 38,7 ммоль) в ДХМ (80 мл) при 0 °C і потім нагрівали до кімнатної температури. Через 1 годину суміш промивали 1M HCl (50 мл), сушили ($MgSO_4$) та концентрували у вакуумі з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору (6,10 г, 96 %). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,42-7,30 (м, 5H), 6,97 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,05 (с, 3H), 4,75 (с, 1H), 4,64 (с, 1H), 3,77 (т, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,77 (дд, 1H), 2,40 (дд, 1H), 1,69 (с, 3H).

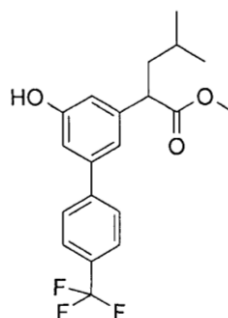
д) Метилловий естер 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпент-4-енової кислоти



Суміш метилового естеру 2-(3-бензилокси-5-трифторметансульфонілоксибеніл)-4-метилпент-4-енової кислоти (4,3 г, 9,4 ммоль), 4-трифторметилфенілборонової кислоти (2,6 г, 13,7 ммоль), розчину K_2CO_3 (2M, 9,4 мл) та ДМЕ (50

мл) продували N_2 три рази перед додаванням $Pd(PPh_3)_4$ (400 мг, 0,3 ммоль). Суміш нагрівали до 95 °C протягом 5 годин (після чого здійснювали ВЕРХ). Реакційну суміш розбавляли EtOAc (200 мл) і потім промивали послідовно розчином $NaHCO_3$ та насиченим розчином солі. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла. Залишок використовували без очищення на наступній стадії.

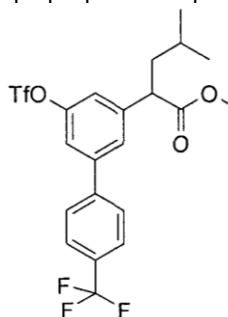
е) Метилловий естер 2-(5-гідрокси-4'-трифторметил-бифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти



10% Pd/C (від Aldrich кат. № 205699, 0,30 г) додавали при перемішуванні до розчину метилового естеру 2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпент-4-енової кислоти (2,71 г, 5,96 ммоль) в MeOH (75 мл) при кімнатній температурі. Перемішування продовжували протягом 2 днів у атмосфері H_2 (1 атм.). Потім суміш фільтрували через целіт, концентрували у вакуумі з одержанням сполуки (1,83 г, 84%) у вигляді масла жовтого кольору.

1H -ЯМР (400 МГц, CD_3Cl): δ 7,70-7,60 (м, 4H), 7,08 (т, 1H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,90-6,87 (м, 1H), 5,56 (ш с, 1H), 3,73-3,65 (м, 4H), 2,04-1,92 (м, 1H), 1,76-1,64 (м, 1H), 1,56-1,42 (м, 1H), 0,92 (д, 6H).

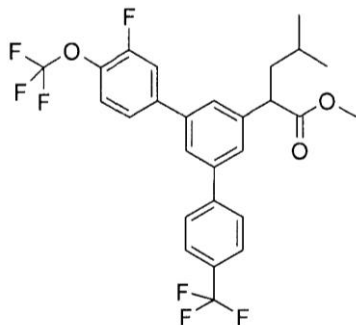
ф) Метилловий естер 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 95 % виходом з метилового естеру 2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних на стадії (с).

1H -ЯМР (400 МГц, CD_3Cl): δ 7,77-7,64 (м, 4H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,31-7,28 (м, 1H), 3,77 (т, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,07-1,95 (м, 1H), 1,75-1,65 (м, 1H), 1,54-1,40 (м, 1H), 0,93 (дд, 6H). MC (ESI, m/z): 365 (M-H)

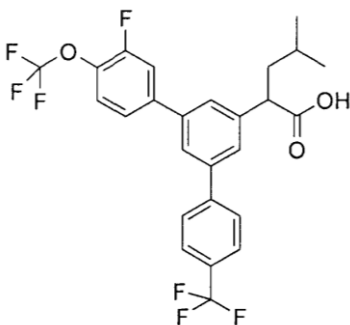
g) Метилловий естер 2-(3-фтор-4-трифторметокси-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-етилпентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 53 % виходом з метилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти та 3-фтор-4-трифторметоксибенілборонової кислоти в умовах, описаних на стадії (d).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃Cl): δ 7,73 (ш с, 4H), 7,63 (т, 1H), 7,57 (т, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,40 (м, 2H), 3,80 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,07 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 0,95 (д, 6H).

h) 2-(3-Фтор-4-трифторметокси-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-етилпентанова кислота

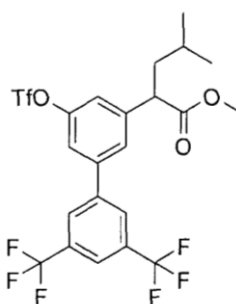


Суміш метилового естеру 2-(3-фтор-4-трифторметокси-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-етилпентанової кислоти (2 мг) в ТГФ (1 мл), 10% LiOH в MeOH (0,3 мл) та H₂O (0,3 мл) перемішували при 30 °C протягом 3 годин. Розчин концентрували у вакуумі і залишок розбавляли H₂O, а потім підкисляли конц. HCl. Водний розчин екстрагували ДХМ та фільтрували через політетрафторетиленовий фільтр. Розчин концентрували у вакуумі з одержанням твердого залишку. Тверду речовину очищали, використовуючи зворотно-фазову препаративну ВЕРХ (MeCN, H₂O) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (11 мг, 44 %).

¹H-ЯМР (CD₃Cl; 400 МГц): δ 7,70 (ш с, 4H), 7,61 (т, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,38 (м, 2H), 3,79 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 0,93 (д, 6H).

Проміжна сполука А

Метилловий естер 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-3',5'-біс-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти

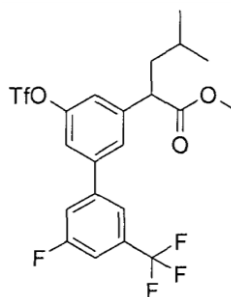


Вказану у заголовку сполуку отримували з 71 % виходом з метилового естеру 2-(3-бензилокси-5-трифторметансульфонілоксифеніл)-4-метилпент-4-енової кислоти (одержаного в Прикладі 26, стадія (с)) в умовах, описаних в Прикладі 26, стадії (d-f)) з використанням 3,5-біс-трифторметилфенілборонової кислоти на стадії (d).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃Cl): δ 7,96 (с, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,38 (м, 2H), 3,80 (т, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,01 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 0,94 (д, 6H).

Проміжна сполука В

Метилловий естер 2-(3'-фтор-5'-трифторметансульфонілокси-5'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти

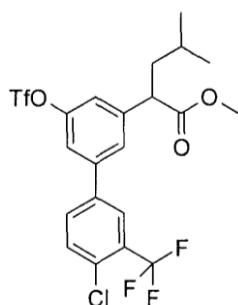


Вказану у заголовку сполуку отримували з 66% виходом з метилового естеру 2-(3-бензилокси-5-трифторметансульфонілоксифеніл)-4-метилпент-4-енової кислоти (одержаного в Прикладі 26, стадія (с)) в умовах, описаних в Прикладі 26, стадії (d-f)), використовуючи 3-фтор-5-трифторметилфенілборонову кислоту на стадії (d).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃Cl): δ 7,58 (с, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,44 (дм, 1H, J=9,1Гц) 7,39 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,03 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 0,94 (д, 6H, J=6,8Hz).

Проміжна сполука С

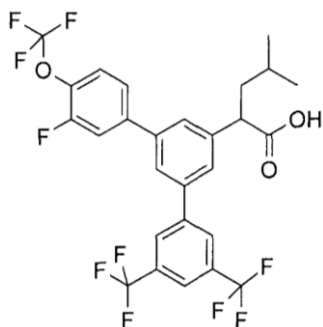
Метилловий естер 2-(4'-хлор-5'-трифторметансульфонілокси-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти



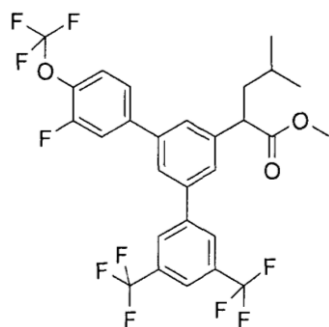
Вказану у заголовку сполуку отримували з 70 % виходом з метилового естеру 2-(3-бензилокси-5-трифторметансульфонілокси-феніл)-4-метилпент-4-енової кислоти (одержаного в Прикладі 26, стадія (с)) в умовах, описаних в Прикладі 26, стадії (d-f)), використовуючи 4-хлор-5-трифторметилфенілборонову кислоту на стадії (d).

Приклад 27

2-(3-Фтор-4-трифторметокси-3",5"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



а) Метильний естер 2-(3-фтор-4-трифторметокси-3",5"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 73 % виходом з метилового естеру А-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти (одержаного як Проміжна сполука А) та 3-фтор-4-трифторметоксифенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (d).

б) 2-(3-Фтор-4-трифторметокси-3",5"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

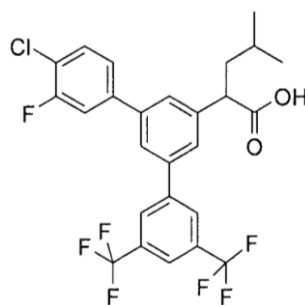
Вказану у заголовку сполуку отримували з 45 % виходом з метилового естеру 2-(3-фтор-4-трифторметокси-3",5"-біс-трифтормети[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-

метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (h).

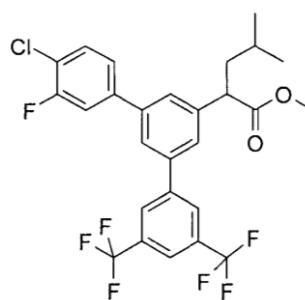
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,99 (м, 2H), 7,89 (м, 2H), 7,67 (т, 1H), 7,57 (т, 1H), 7,54 (т, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,39 (м, 2H), 3,81 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 0,96 (д, 6H).

Приклад 28

2-(3-Фтор-4-хлор-3",5"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



а) Метильний естер 2-(3-фтор-4-хлор-3",5"-біс-трифторметил[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 65 % виходом з метилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти (одержаного як Проміжна сполука А) та 3-фтор-4-хлорфенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (d).

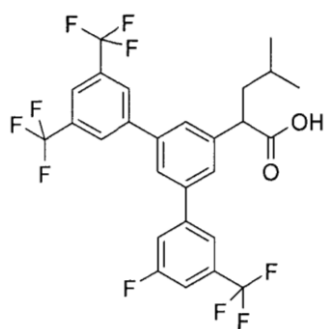
б) 2-(3-Фтор-4-хлор-3",5"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримували з 37 % виходом з метилового естеру 2-(3-фтор-4-хлор-3",5"-біс-трифторметил[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (h).

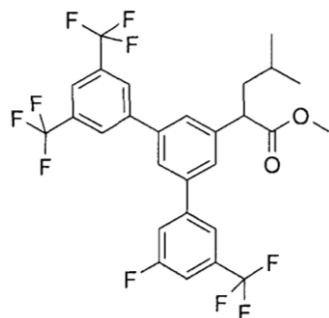
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,00 (м, 2H), 7,90 (м, 2H), 7,62 (т, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,54 (т, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,34 (дд, 1H), 3,84 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 0,97 (д, 6H).

Приклад 29

2-(3"-Фтор-3,5,5"-трис-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



а) Метиловий естер 2-(3'-фтор-3,5,5'-трис-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 91 % виходом з метилового естеру 2-(3'-фтор-5-трифторметансульфонілокси-5'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного як Проміжна сполука В) та 3,5-біс-трифторметилфенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (d).

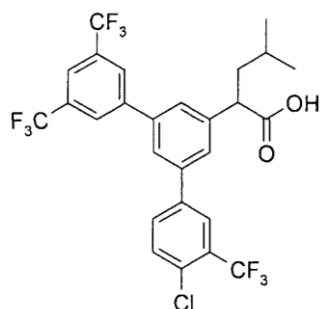
б) 2-(3'-фтор-3,5,5'-трис-трифторметил[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримували з 33 % виходом з метилового естеру 2-(3'-фтор-3,5,5'-трис-трифторметил[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (h).

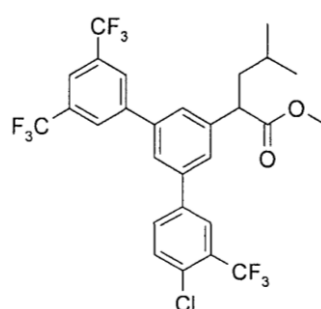
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,01 (ш с, 1H), 7,91 (ш с, 1H), 7,63 (ш д, 2H, J=6,1Гц), 7,59 (ш с, 2H), 7,50 (шд, 1H, J=8,3Гц), 7,37 (ш д, 1H, J=8,1Гц), 3,90 (ш с, 1H), 2,14 (ш с, 1H), 1,80 (ш с, 1H), 1,60 (ш с, 1H), 0,97 (ш с, 6H).

Приклад 30

2-(3,5-біс-Трифторметил-4"-хлор-3'-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



а) Метиловий естер 2-(3,5-біс-трифторметил-4"-хлор-3'-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 50 % виходом з метилового естеру 2-(4'-хлор-5-трифторметансульфонілокси-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного як Проміжна сполука С) та 3,5-біс-трифторметилфенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (d).

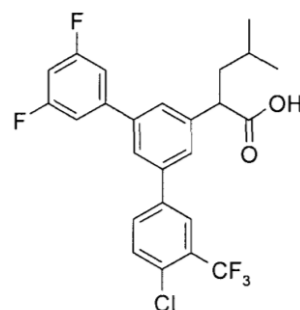
б) 2-(3,5-біс-трифторметил-4"-хлор-3'-терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримували з 61 % виходом з метилового естеру 2-(3,5-біс-трифторметил-4"-хлор-3'-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (h).

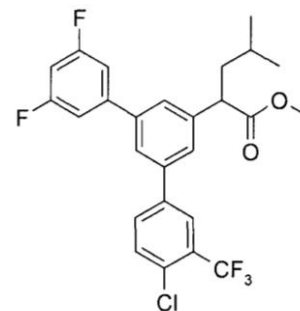
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,98 (с, 2H), 7,88 (1H), 7,85 (1H), 6,65 (д, 1H), 7,56-7,50 (м, 3H), 7,25 (1H), 3,73 (т, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,47 (м, 1H), 0,86 (м, 6H).

Приклад 31

2-(3,5-Дифтор-4"-хлор-3'-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



а) Метиловий естер 2-(3,5-дифтор-4"-хлор-3'-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 40 % виходом з метилового естеру 2-(4'-хлор-5-трифторметансульфонілокси-3'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного як Проміжна сполука С) та

3,5-дифторфенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (d).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,90 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,52 (с, 2H), 7,15 (д, 2H), 6,83 (т, 1H), 3,80 (т, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,04 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 0,95 (д, 6H).

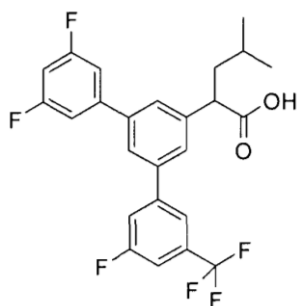
б) 2-(3,5-Дифтор-4"-хлор-3"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримували з 99 % виходом з метилового естеру 2-(3,5-дифтор-4"-хлор-3"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (h).

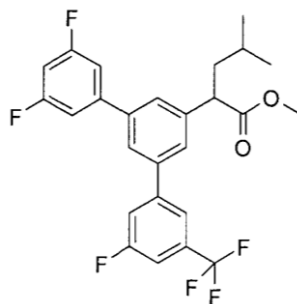
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,89 (д, 2H), 7,70 (дд, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,13 (м, 2H), 6,84 (тт, 1H), 3,84 (т, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 0,97 (д, 6H).

Приклад 32

4-Метил-2-(3,5,3"-трифтор-5"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота



а) Метилловий естер 4-метил-2-(3,5,3"-трифтор-5"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 95 % виходом з метилового естеру 2-(3'-фтор-5'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентанової кислоти (одержаного як Проміжна сполука В) та 3,5-дифторфенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (d).

б) 4-Метил-2-(3,5,3"-трифтор-5"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота

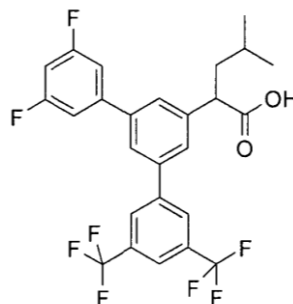
Вказану у заголовку сполуку отримували з 36 % виходом з метилового естеру 4-метил-2-(3,5,3"-трифтор-5"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (h).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,63 (ш с, 1H), 7,60 (ш с, 1H), 7,55 (ш с, 1H), 7,49 (ш д, 1H, J=9,1ru), 7,13 (дм, 2H, J=6,3ru), 6,84 (тм, 1H,

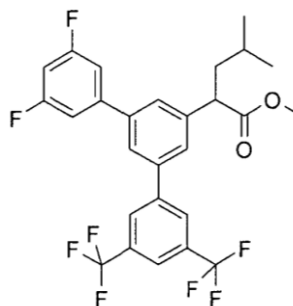
и=8,8Гц), 3,87 (ш с, 1H), 2,10 (ш с, 1H), 1,80 (ш с, 1H), 1,58 (ш с, 1H), 0,96 (д, 6H, J= 6,1 Гц).

Приклад 33

2-(3,5-Дифтор-3",5"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



а) Метилловий естер 2-(3,5-дифтор-3",5"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 72 % виходом з метилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-3',5'-біс-трифторметилбифеніл-3-іл)пентанової кислоти (одержаного як Проміжна сполука А) в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (d).

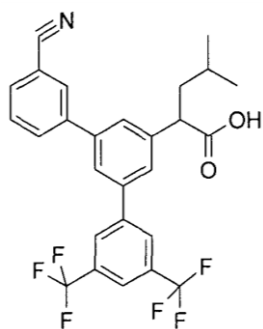
б) 2-(3,5-Дифтор-3",5"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримували з 61 % виходом з метилового естеру 2-(3,5-дифтор-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (h).

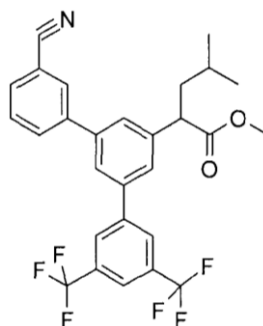
¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃Cl): δ 8,00 (м, 2H), 7,90 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,14 (м, 2H), 6,84 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 0,97 (д, 6H).

Приклад 34

2-(3-Ціано-3",5"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



а) Метильний естер 2-(3-Ціано-3',5'-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 48 % виходом з метилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-3',5'-біс-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (одержаного як Проміжна сполука А) та 3-ціанофенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (d).

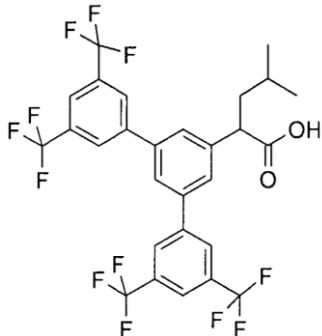
б) 2-(3-Ціано-3',5'-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота.

Вказану у заголовку сполуку отримували з 68 % виходом з метилового естеру 2-(3-ціано-3',5'-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (h).

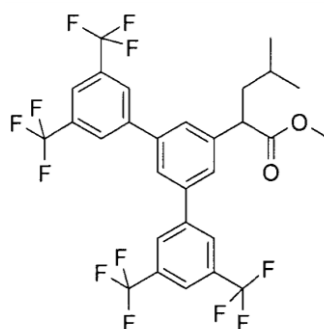
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,02 (м, 2H), 7,91 (м, 2H), 7,85 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,5-7,7 (м, 4H), 3,86 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,57 (м, 1H), 0,97 (д, 6H).

Приклад 35

4-Метил-2-(3,5,4'-трис-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота



а) Метильний естер 4-метил-2-(3,5,4'-трис-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 68 % виходом з метилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-3',5'-біс-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (одержаного як Проміжна сполука А) та 3,5-біс-трифторметилфенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (d).

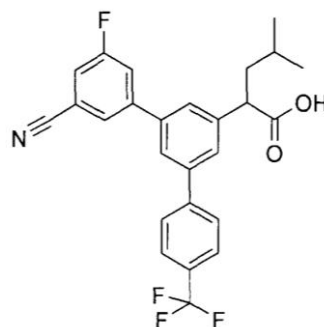
б) 2-(3,5-Дифтор-3',5'-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота.

Вказану у заголовку сполуку отримували з 65 % виходом з метилового естеру 4-метил-2-(3,5,4'-трис-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (h).

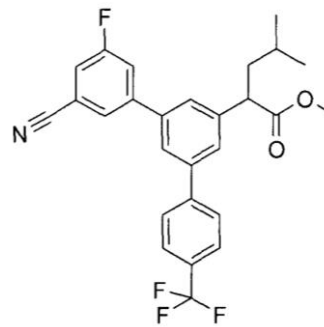
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,00 (м, 4H), 7,92 (м, 2H), 7,65 (м, 1H), 7,61 (м, 2H), 3,88 (т, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,61 (м, 1H), 0,97 (д, 6H).

Приклад 36

2-(5-Ціано-3-фтор-4'-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



а) Метильний естер 2-(5-ціано-3-фтор-4'-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували з 21 % виходом з метилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-

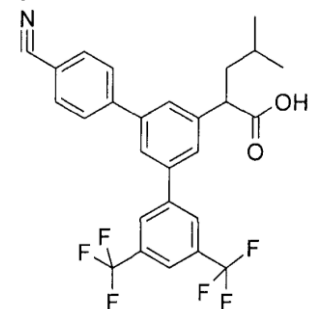
трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (одержаного в Прикладі 26, стадія (f)) та 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (d).

b) 2-(5-Ціано-3-фтор-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

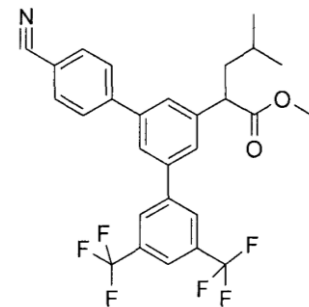
Вказану у заголовку сполуку отримували з 71 % виходом з метилового естеру 2-(5-ціано-3-фтор-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (h).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃Cl₃): δ 7,64 (к, 4H), 7,10 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,94-6,92 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 6,82 (д, 1H), 3,70 (т, 1H), 2,01-1,93 (м, 1H), 1,75-1,68 (м, 1H), 1,56-1,51 (м, 1H), 0,92 (д, 6H).

Приклад 37
2-(4-Ціано-3",5"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота.



a) Метильний естер 2-(4-ціано-3",5"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанової кислоти



Вказану у заголовку сполуку отримували з 57 % виходом з метилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-3',5'-біс-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (одержаного як Проміжна сполука А) та 4-ціанофенілборонової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (d).

b) 2-(3-Ціано-3",5"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

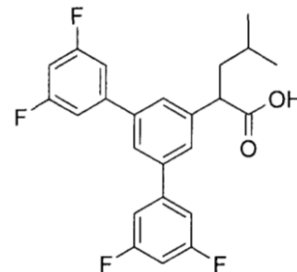
Вказану у заголовку сполуку отримували з 37 % виходом з метилового естеру 2-(4-ціано-3",5"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (h).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,00 (м, 2H), 7,91 (м, 2H), 7,77 (д, 2H), 7,72 (д, 2H), 7,66 (т, 1H), 7,63

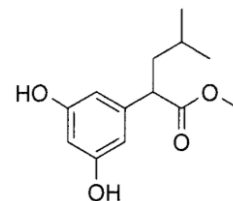
(т, 1H), 7,58 (т, 1H), 3,86 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 0,96 (д, 6H).

Приклад 38

4-Метил-2-(3,5,3",5"-тетрафтор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота

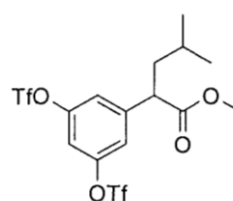


a) Метильний естер 2-(3,5-дигідроксифеніл)-4-метилпентанової кислоти



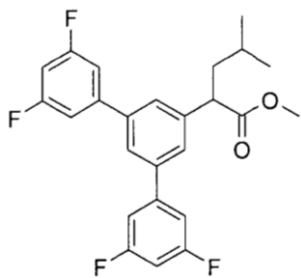
10% Pd/C (від Aldrich кат. № 205699, 214 мг) при перемішуванні додавали до розчину метилового естеру 2-(3,5-біс-бензилоксифеніл)-4-метилпент-4-енової кислоти (2,14 г, 5,1 ммоль) та NaOH (225 мг, 5,6 ммоль) в MeOH (30 мл) при кімнатній температурі. Перемішування продовжували протягом 2 годин у атмосфері H₂ (1 атм.), потім суміш фільтрували через целіт, концентрували у вакуумі, суспендували у воді (15 мл) та доводили до pH 2 за допомогою 1M HCl. Суміш екстрагували ДХМ (3 × 60 мл); об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі (20 мл), сушили (MgSO₄), концентрували у вакуумі та очищали флеш-хроматографією (кремнезем, 0-20% EtOAc в петролейному етері) з одержанням вказаного у заголовку продукту у вигляді сиропу білого кольору (1,1 г, 90 %).

b) Метильний естер 2-(3,5-біс-трифторметансульфонілоксифеніл)-4-метилпентанової кислоти



Трифторметансульфоновий ангідрид (208 мкл, 1,26 ммоль) додавали краплями при перемішуванні до розчину метилового естеру 2-(3,5-дигідроксифеніл)-4-метилпентанової кислоти (50 мг, 0,21 ммоль) та піридину (195 мкл, 2,52 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °C і потім нагрівали до кімнатної температури. Через 1 годину суміш промивали 1M HCl (2 мл), сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі з одержанням вказаного у заголовку продукту у вигляді масла жовтогарячого кольору (104 мг, 99 %). Продукт використовували без подальшого очищення на наступній стадії

с) Метилловий естер 4-метил-2-(3,5,3'',5''-тетрафтор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанової кислоти



Суміш метилового естеру 2-(3,5-біс-трифторметансульфонілоксифеніл)-4-метилпентанової кислоти (104 мг, 0,21 ммоль), 3,5-дифторфенілборонові кислоти (82 мг, 0,52 ммоль), розчину K_2CO_3 (2М, 310 мкл) та ДМЕ (2 мл) тричі продували N_2 перед додаванням $Pd(PPh_3)_4$ (10 мг, 0,01 ммоль). Суміш нагрівали при 95 °С протягом ночі (після чого здійснювали HPLC). Реакційну суміш розбавляли EtOAc (5 мл) і потім промивали послідовно розчином $NaHCO_3$ та насиченим розчином солі. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла. Залишок очищали флеш-хроматографією (0-15% EtOAc в петролейному етері) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (75 мг, 84%) у вигляді масла жовтого кольору.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,58 (ш с, 1H), 7,52 (ш с, 2H), 7,26 (ш с, 1H), 7,15-7,05 (м, 3H), 6,83 (м, 2H), 3,79 (ш с, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,06 (ш с, 1H), 1,73 (ш с, 1H), 1,52 (ш с, 1H), 0,94 (м, 6H).

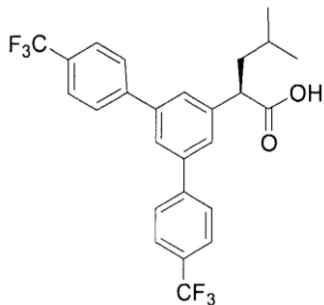
б) 4-Метил-2-(3,5,3'',5''-тетрафтор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримували з 74% виходом з метилового естеру 4-метил-2-(3,5,3'',5''-тетрафтор-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанової кислоти в умовах, описаних в Прикладі 26, стадія (h).

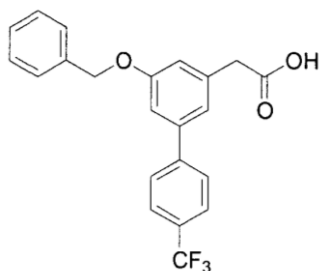
1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,58 (ш с, 1H), 7,52 (ш с, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,19 (ш с, 3H), 6,82 (м, 2H), 3,80 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 0,95 (м, 6H).

Приклад 39

(R)-2-(4,4''-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



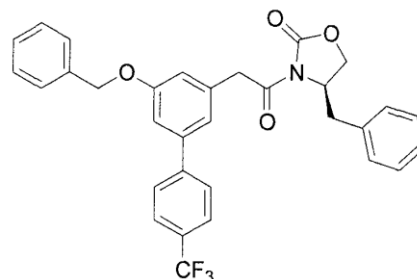
а) 5-Бензилокси-4'-трифторметил-біфеніл-3-іл)оцтова кислота



До розчину етилового естеру (5-бензилокси-4'-трифторметил-біфеніл-3-іл)оцтової кислоти (120 г, 0,29 моль) в ТГФ (1,2 л) додавали воду (240 мл), $LiOH \cdot H_2O$ (16 г, 0,32 моль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчин фільтрували і концентрували у вакуумі для видалення ТГФ. Одержану густу рідину підкисляли до рН 2 шляхом додавання 2N водного розчину HCl і суспензію білого кольору механічно перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Вологий продукт білого кольору вилучали після фільтрування і розчиняли в EtOAc (500 мл). Органічний шар відокремлювали від води, сушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі з одержанням (5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (105 г, 94%).

1H -ЯМР (d_6 -DMCO): δ 3,64 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 7,02 (с, 1H), 7,24 (д, 2H), 7,34-7,50 (м, 5H), 7,81 (д, 2H), 7,89 (д, 2H), 12,25 (шс, 0,6H); Розраховано для $C_{22}H_{17}F_3O_3$ (M+H) 387,11, Отримано 387,1.

б) 4-Бензил-3-[2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)ацетил]оксазолідин-2-он

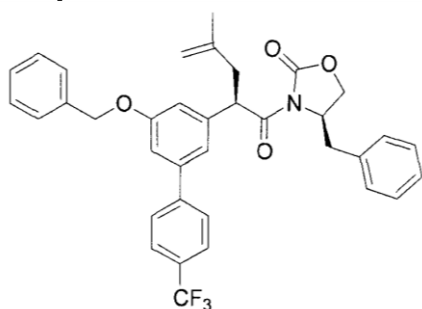


До механічно перемішаного розчину (5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти (20 г, 52 ммоль) в ТГФ (104 мл) при -78 °С додавали N-метилморфолін (6,3 мл, 57 ммоль) та триметилацетилхлорид (7,0 мл, 57 ммоль), підтримуючи зсередини температуру нижче -70 °С. Цю суміш перемішували при -78 °С протягом 15 хвилин та при 0 °С протягом 1 години. Тверду білу речовину відфільтровували для одержання ангідриду у фільтраті, який знову охолоджували до -78 °С. В окремій колбі до розчину (R)-(+)-4-бензил-2-оксазолідинону (9,6 г, 54,4 ммоль) в ТГФ (109 мл) при -78 °С додавали краплями n-BuLi (1,6М в гексані, 34 мл, 54,4 моль), підтримуючи зсередини температуру нижче -70 °С, і перемішували при -78 °С протягом 45 хвилин. Цю металовану хіральну допоміжну сполуку за допомогою трубочки подавали до ангідриду при -78 °С і нагрівали до 0 °С понад 1,5 години. Одержану суміш перемішували додатково при 0 °С протягом 30 хвилин і гасили додаванням надлишку насиченого водного розчи-

ну NH_4Cl . Розчин розбавляли EtOAc (200 мл) і органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (3×100 мл) і насиченим розчином солі (2×100 мл). Розчин сушили над MgSO_4 і розчинник видаляли у вакуумі. Сиру речовину очищали хроматографією на ISCO колонці з силікагелем, з одержанням 20,3 г (72%) 4-бензил-3-[2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)ацетил]оксазолідин-2-ону у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 2,76 (дд, 1H), 3,26 (дд, 1H), 4,19 (м, 2H), 4,35 (к, 2H), 4,69 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 7,04-7,46 (м, 13H), 7,67 (с, 4H); Розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_4$ (M+H) 546,18, Отримано 546,3.

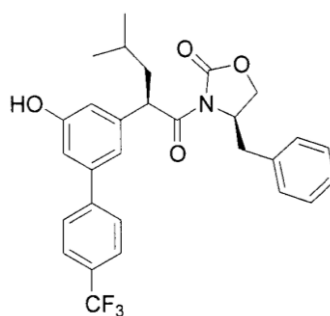
с) 4-Бензил-3-[2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпент-4-еноїл]оксазолідин-2-он



До безбарвного розчину 4-бензил-3-[2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)ацетил]оксазолідин-2-ону (6,0 г, 11,00 ммоль) в сухому ТГФ (22 мл) при -78°C додавали краплями NaHMDS (1М в ТГФ розчині, 12,11 мл, 12,11 ммоль), підтримуючи зсередини температуру нижче -75°C . Одержаний розчин червоного кольору перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. До нього додавали 3-бром-2-метилпропен (4,44 мл, 44 ммоль), підтримуючи температуру нижче -75°C . Коли додавання було майже закінченим, система набувала зеленого кольору. В цей момент баню із сухим льодом швидко прибирали і заміняли банею з вологим льодом, і додавання закінчували. Реакційну суміш перемішували додатково при 0°C протягом 30 хвилин і гасили насиченим водним розчином NH_4Cl . Систему розбавляли EtOAc (100 мл), і органічну фазу промивали насичене водним розчином NaHCO_3 (3×50 мл) та сушили (MgSO_4). Розчинник видаляли у вакуумі, і сиру суміш очищали на ISCO колонці з силікагелем з одержанням 4-бензил-3-[2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпент-4-еноїл]оксазолідин-2-ону (6,3 г, 95 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,80 (с, 3H), 2,46 (дд, 1H), 2,75 (дд, 1H), 3,05 (дд, 1H), 3,32 (дд, 1H), 4,08 (м, 2H), 4,59 (м, 1H), 4,80 (д, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,48 (дд, 1H), 7,11 (д, 2H), 7,21-7,49 (м, 11H), 7,67 (с, 4H); Розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NO}_4$ (M+H) 600,23, Отримано 600,3.

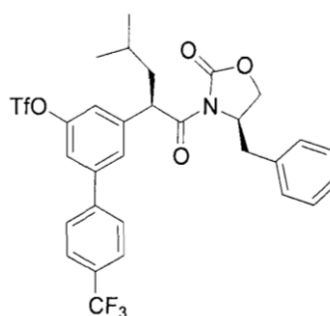
д) 4-Бензил-3-[2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентаноїл]оксазолідин-2-он



До розчину 4-бензил-3-[2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпент-4-еноїл]оксазолідин-2-ону (6,7 г, 11,2 ммоль) в MeOH (150 мл) додавали 10% Pd/C (670 мг, 10 ваг. %). Чорну суспензію гідрували при тиску 45-45 psi протягом ночі. Суміш фільтрували через целіт, і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням відносно чистого 4-бензил-3-[2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентаноїл]оксазолідин-2-ону (5,4 г, 93 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 0,94 (д, 3H), 0,98 (д, 3H), 1,54 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 2,79 (дд, 1H), 3,36 (дд, 1H), 4,11 (м, 2H), 4,62 (м, 1H), 5,25 (т, 1H), 6,97 (м, 2H), 7,21-7,37 (м, 6H), 7,67 (с, 4H); Розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_4$ (M+H) 512,20, Отримано 512,3.

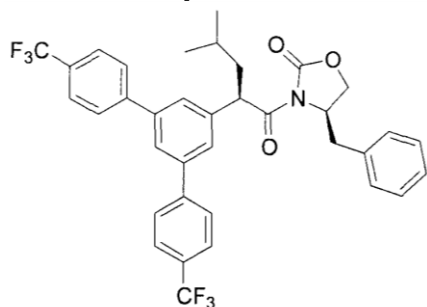
е) 5-[1-(4-Бензил-2-оксооксазолідин-3-карбоніл)-3-метилбутил]-4'-трифторметил-бифеніл-3-іловий естер трифторметансульфонової кислоти



До розчину 4-бензил-3-[2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентаноїл]оксазолідин-2-ону (32 г, 62,6 ммоль) в дихлорметані (170 мл) додавали піридин (15,0 мл). Систему охолоджували до 0°C . До цього охолодженого розчину додавали трифторметансульфоновий ангідрид (16 мл, 94 ммоль), підтримуючи зсередини температуру нижче 5°C , і перемішували протягом додаткових 0,5 годин при 0°C . Цю реакційну суміш виливали в суміш 1N HCl (100 мл) та вологого льоду (25 г) і перемішували протягом 0,5 годин. Водний шар екстрагували дихлорметаном (2×100 мл). Об'єднані фракції промивали водою (2×100 мл), насиченим водним розчином NaHCO_3 (2×100 мл), та насиченим розчином солі (2×100 мл). Органічні фракції сушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі з одержанням червонуватої рідини, яку очищали хроматографією на ISCO колонці з одержанням 5-[1-(4-бензил-2-оксо-оксазолідин-3-карбоніл)-3-метилбутил]-4'-трифторметилбифеніл-3-ілового естеру трифторметансульфонової кислоти (34 г, 84%).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 0,96 (д, 3H), 0,98 (д, 3H), 1,52 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 2,79 (дд, 1H), 3,37 (дд, 1H), 4,14 (м, 2H), 4,67 (м, 1H), 5,33 (т, 1H), 7,20-7,38 (м, 7H), 7,70 (м, 5H); Розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{NO}_6\text{S}$ (M+H) 644,15, Отримано 644,2.

f) 4-Бензил-3-[2-(4,4"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентаноїл]оксазолідин-2-он



Суміш 5-[1-(4-бензил-2-оксо-оксазолідин-3-карбоніл)-3-метилбутил]-4'-трифторметилбіфеніл-3-ілового естеру трифторметансульфонові кислоти (4,03 г, 6,27 ммоль), 4-(трифторметил)фенілборонової кислоти (1,34 г, 7,05 ммоль), 1,2-диметоксиетану (24 мл) та водного Na_2CO_3 (2M, 3,2 мл, 6,4 ммоль) перемішували, одночасно продуваючи N_2 , при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До цієї системи додавали $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (1,45 г, 1,25 ммоль) і нагрівали до кипіння (95 °C) протягом 1 години. Суміш червоно-коричневого кольору розбавляли EtOAc (50 мл) і промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (3 × 50 мл) та насиченим розчином солі (2 × 50 мл). Органічну фракцію сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Сирю суміш очищали хроматографією на ISCO колонці з одержанням 4-бензил-3-[2-(4,4"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентаноїл]оксазолідин-2-ону (3,2 г, 79%).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 0,97 (д, 3H), 0,99 (д, 3H), 1,58 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 2,79 (дд, 1H), 3,39 (дд, 1H), 4,12 (м, 2H), 4,65 (м, 1H), 5,35 (т, 1H), 7,22-7,37 (м, 5H), 7,68-7,76 (м, 11H); Розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{F}_6\text{NO}_3$ (M+H) 640,22, Отримано 640,3.

g) (R)-2-(4,4"-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

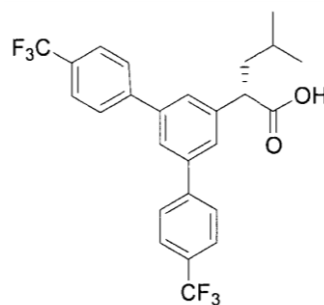
До розчину 4-бензил-3-[2-(4,4"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентаноїл] оксазолідин-2-ону (3,66 г, 5,7 ммоль) в ТГФ (24 мл) додавали воду (8 мл). Систему охолоджували до 0 °C. До цього охолодженого розчину додавали $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (240 мг, 5,7 ммоль) та 30% H_2O_2 (1,95 мл, 17,2 ммоль) і перемішували при 0 °C протягом 15 хвилин. Надлишок H_2O_2 гасили додаванням 1,5 M водного розчину Na_2SO_3 (11,5 мл, 17,2 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Органічний розчинник видаляли у вакуумі. Одержану рідину підкисляли до pH = 2 додаванням 1N водного розчину HCl . Водний шар екстрагували EtOAc (3 × 50 мл) і сушили (MgSO_4). Суміш концентрували у вакуумі для одержання сирі суміші, яку очищали хроматографією на ISCO колонці з силікагелем з одер-

жанням (R)-2-(4,4"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанові кислоти (2,5 г, 92 %).

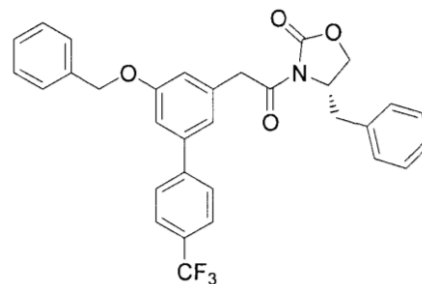
^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 0,96 (д, 6H), 1,59 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 3,83 (т, 1H), 7,58 (д, 2H), 7,69 (т, 1H), 7,72 (с, 8H); Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{O}_2$ (M+H) 481,15, Отримано 481,2.

Приклад 40

(S)- 2-(4,4"-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



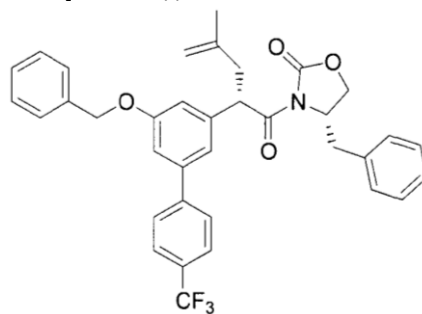
a) 4-Бензил-3-[2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)ацетил]оксазолідин-2-он



Вказану у заголовку сполуку отримували з (5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)оцтової кислоти та (S)-(-)-4-бензил-2-оксазолідину у відповідності з тією ж процедурою, за якою синтезували сполуку 39a.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 2,76 (дд, 1H), 3,26 (дд, 1H), 4,19 (м, 2H), 4,35 (к, 2H), 4,69 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 7,04-7,46 (м, 13H), 7,67 (с, 4H); Розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_4$ (M+H) 546,18, Отримано 546,3.

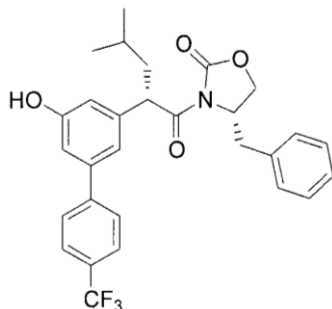
b) 4-Бензил-3-[2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)-4-метилпент-4-еноїл]оксазолідин-2-он



Вказану у заголовку сполуку отримували з 4-бензил-3-[2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)ацетил]оксазолідин-2-ону (40a) у відповідності з тією ж процедурою, за якою синтезували сполуку 39b.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,80 (с, 3H), 2,46 (дд, 1H), 2,75 (дд, 1H), 3,05 (дд, 1H), 3,32 (дд, 1H), 4,08 (м, 2H), 4,59 (м, 1H), 4,80 (д, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,48 (дд, 1H), 7,11 (д, 2H), 7,21-7,49 (м, 11H), 7,67 (с, 4H); Розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NO}_4$ (M+H) 600,23, Отримано 600,3.

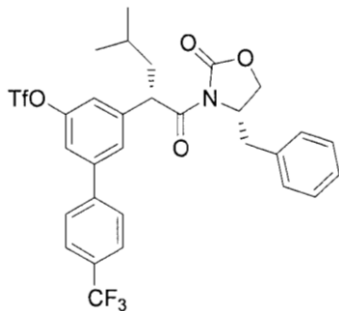
с) 4-Бензил-3-[2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентаноїл]оксазолідин-2-он



Вказану у заголовку сполуку отримували з 4-бензил-3-[2-(5-бензилокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпент-4-еноїл]оксазолідин-2-ону (40b) у відповідності з тієї ж процедурою, за якою синтезували сполуку 39с.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 0,94 (д, 3H), 0,98 (д, 3H), 1,54 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 2,79 (дд, 1H), 3,36 (дд, 1H), 4,11 (м, 2H), 4,62 (м, 1H), 5,25 (т, 1H), 6,97 (м, 2H), 7,21-7,37 (м, 6H), 7,67 (с, 4H); Розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_4$ (M+H) 512,20, Отримано 512,3.

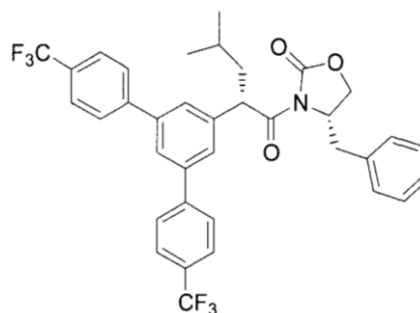
д) Трифторметансульфонові кислоти 5-[1-(4-бензил-2-оксо-оксазолідин-3-карбоніл)-3-метилбутил]-4'-трифторметилбифеніл-3-іловий естер



Вказану у заголовку сполуку отримували з 4-бензил-3-[2-(5-гідрокси-4'-трифторметилбифеніл-3-іл)-4-метилпентаноїл]оксазолідин-2-ону (40с) у відповідності з тієї ж процедурою, за якою синтезували сполуку 39d.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 0,96 (д, 3H), 0,98 (д, 3H), 1,52 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 2,79 (дд, 1H), 3,37 (дд, 1H), 4,14 (м, 2H), 4,67 (м, 1H), 5,33 (т, 1H), 7,20-7,38 (м, 7H), 7,70 (м, 5H); Розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{NO}_6\text{S}$ (M+H) 644,15, Отримано 644,2.

е) 4-Бензил-3-[2-(4,4"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфент-5'-іл)-4-метилпентаноїл]оксазолідин-2-он



Вказану у заголовку сполуку отримували з 5-[1-(4-бензил-2-оксо-оксазолідин-3-карбоніл)-3-метилбутил]-4'-трифторметилбифеніл-3-ілового естеру трифторметан-сульфонові кислоти (40d) у відповідності з тієї ж процедурою, за якою синтезували сполуку 39е.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 0,97 (д, 3H), 0,99 (д, 3H), 1,58 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 2,79 (дд, 1H), 3,39 (дд, 1H), 4,12 (м, 2H), 4,65 (м, 1H), 5,35 (т, 1H), 7,22-7,37 (м, 5H), 7,68-7,76 (м, 11H); Розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{F}_6\text{NO}_3$ (M+H) 640,22, Отримано 640,3.

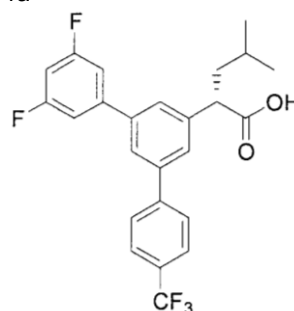
ф) (S)-2-(4,4"-Біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфент-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

Вказану у заголовку сполуку отримували з 4-бензил-3-[2-(4,4"-біс-трифторметил-[1,1';3',1'']терфент-5'-іл)-4-метилпентаноїл]оксазолідин-2-ону (40е) у відповідності з тієї ж процедурою, за якою синтезували сполуку 39.

^1H -ЯМР (COCl_2): δ 0,96 (д, 6H), 1,59 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 3,83 (т, 1H), 7,58 (д, 2H), 7,69 (т, 1H), 7,72 (с, 8H); Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{O}_2$ (M+H) 481,15, Отримано 481,2.

Приклад 41

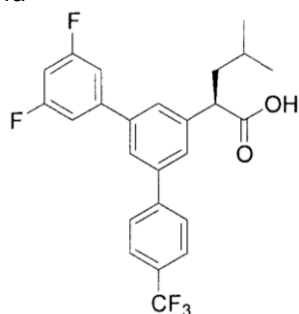
(S)-2-(3,5-Дифтор-4"-трифторметил-[1,1';3',1'']терфент-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі 5-[1-(4-бензил-2-оксо-оксазолідин-3-карбоніл)-3-метилбутил]-4'-трифторметилбифеніл-3-ілового естеру трифторметансульфонові кислоти (проміжна сполука Приклад 40с) з 3,5-дифторфеніл-бороновою кислотою в умовах, описаних в Прикладі 40.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,96 (д, J=6,60 Гц, 6H), 1,53 - 1,64 (м, 1H), 1,78 (дд, J=13,88, 7,21, 7,03 Гц, 1H), 2,04 - 2,12 (м, 1H), 3,83 (т, J=7,70 Гц, 1H), 6,80 - 6,86 (м, 1H), 7,11 - 7,16 (м, 2H), 7,54 (д, J=1,47 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,64 (т, J=1,59 Гц, 1H), 7,71 (с, 4H).

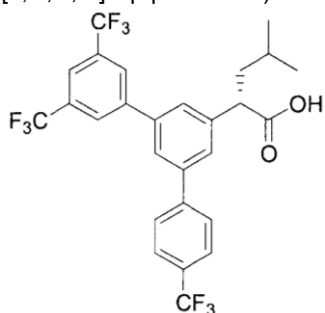
Приклад 42
(R)-2-(3,5-Дифтор-4"-трифторметил-
[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі 5-[1-(4-бензил-2-охо-оксазолідин-3-карбоніл)-3-метилбутил]-4'-трифторметилбифеніл-3-ілового естеру трифторметансульфонової кислоти (проміжна сполука Приклад 39d) з 3,5-дифторфеніл-бороновою кислотою в умовах, описаних в Прикладі 39;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,96 (д, J=6,60 Гц, 6H), 1,53 - 1,80 (м, 2H), 1,78 (дт, J=14,00, 7,06 Гц, 1H), 2,08 (дд, J=14,55, 7,46 Гц, 1H), 3,83 (т, J=7,70 Гц, 1H), 6,80 - 6,86 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,14 - 7,16 (м, 1H), 7,54 (д, J=1,22 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,64 (д, J=1,47 Гц, 1H), 7,72 (с, 4H).

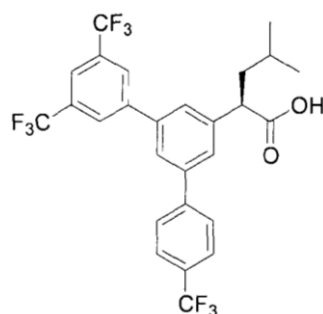
Приклад 43
(S)-4-Метил-2-(3,5,4"-трис-трифторметил-
[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі 5-[1-(4-бензил-2-охо-оксазолідин-3-карбоніл)-3-метилбутил]-4'-трифторметилбифеніл-3-ілового естеру трифторметансульфонової кислоти (проміжна сполука Приклад 40с) з 3,5-біс-трифторметилфенілбороновою кислотою в умовах, описаних в Прикладі 40.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,94 - 0,99 (м, 6H), 1,60 (дт, J=13,45, 6,72 Гц, 1H), 1,79 (ддд, J=13,82, 7,09, 6,97 Гц, 1H), 2,11 (дт, J=13,76, 7,67 Гц, 1H), 3,86 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,71 Гц, 1H), 7,63 - 7,68 (м, 2H), 7,73 (с, 4H), 7,90 (с, 1H), 8,02 (с, 2H).

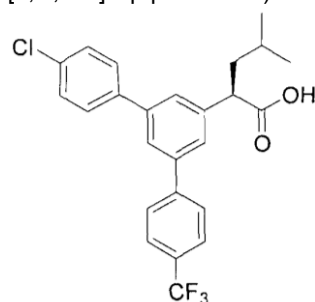
Приклад 44
(R)-4-Метил-2-(3,5,4"-трис-трифторметил-
[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)пентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі 5-[1-(4-бензил-2-охо-оксазолідин-3-карбоніл)-3-метилбутил]-4'-трифтормети-бифеніл-3-ілового естеру трифторметансульфонової кислоти (проміжна сполука Приклад 39d) з 3,5-біс-трифторметилфенілбороновою кислотою в умовах, описаних в Прикладі 39.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-D): δ млн.ч. 0,97 (д, J=6,60 Гц, 6H), 1,60 (ддд, J=13,33, 6,60, 6,48 Гц, 1H), 1,79 (ддд, J=13,88, 7,21, 7,03 Гц, 1H), 2,07 - 2,15 (м, 1H), 3,86 (т, J=7,70 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,65 (д, J=13,69 Гц, 2H), 7,73 (с, 4H), 7,90 (с, 1H), 8,02 (с, 2H).

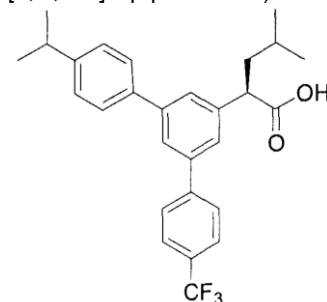
Приклад 45
(R)-2-(4-Хлор-4"-трифторметил-
[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку синтезували з використанням процедури, подібної до тої, що описана при одержанні сполуки 39 з використанням 4-хлорфенілборонової кислоти в Прикладі 39e.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,95 (д, 6H), 1,58 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 3,81 (т, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,54 (м, 4H), 7,64 (т, 1H), 7,71 (с, 4H); Розраховано для C₂₅H₂₂ClF₃O₂ (M+H) 447,13, Отримано 447.

Приклад 46
(R)-2-(4-Ізопропіл-4"-трифторметил-
[1,1';3',1'']терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



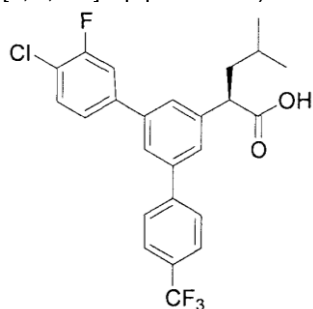
Вказану у заголовку сполуку синтезували з використанням процедури, подібної до тої, що опи-

сана при одержанні сполуки 39 з використанням 4-ізопропілфенілборонової кислоти в Прикладі 39e

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 0,94 (д, 6H), 1,30 (д, 6H), 1,58 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 3,80 (т, 1H), 7,32 (д, 2H), 7,54 (м, 4H), 7,70 (м, 5H); Розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{O}_2$ (M+H) 455,21, Отримано 455,3.

Приклад 47

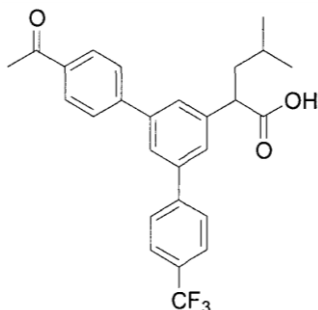
(R)-2-(4-Хлор-3-фтор-4"-трифторметил-[1,1';3'1"]терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку синтезували з використанням процедури, подібної до тої, що описана при одержанні сполуки 39 з використанням 4-хлор-3-фторфенілборонової кислоти в Прикладі 39e.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 0,96 (д, 6H), 1,58 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 3,83 (т, 1H), 7,33-7,64 (м, 6H), 7,71 (с, 4H); Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClF}_4\text{O}_2$ (M+H) 465,12, Отримано 465.

Приклад 48 2-(4-Ацетил-4"-трифторметил-[1,1';3'1"]терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

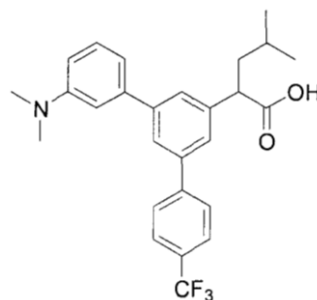


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 4-ацетилфенілбороновою кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,88 (дд, J=6,78, 2,26 Гц, 6H), 1,42 - 1,52 (м, 1H), 1,67 (ддд, J=13,75, 7,16, 6,97 Гц, 1H), 1,91 - 2,01 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 3,76 (т, J=7,72 Гц, 1H), 7,59 (т, J=5,84 Гц, 2H), 7,66 - 7,81 (м, 7 H.), 8,01 (д, J=8,29 Гц, 2H); Розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_3$ (M+H) 455,18, Отримано 455.

Приклад 49

2-(3-Диметиламіно-4"-трифторметил-[1,1';3'1"]терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

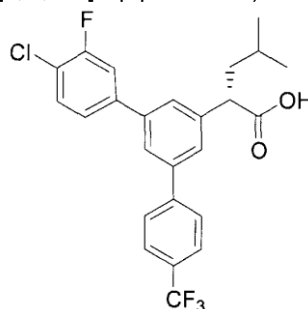


Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі етилового естеру 4-метил-2-(5-трифторметансульфонілокси-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл)пентанової кислоти (проміжна сполука Прикладу 1g) з 3-диметиламінофенілбороновою кислотою в умовах, описаних в Прикладі 1.

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,99 (дд, J=6,59, 2,45 Гц, 6H), 1,58 (дт, J=13,28, 6,73 Гц, 1H), 1,78 (ддд, J=13,75, 7,16, 6,97 Гц, 1H), 2,03 - 2,13 (м, 1H), 3,32 (с, 6H), 3,88 (т, J=7,72 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,91 Гц, 1H), 7,68 - 7,83 (м, 7H), 7,86 - 7,94 (м, 3H); Розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_2$ (M+H) 456,21, Отримано 456.

Приклад 50

(S)-2-(4-Хлор-3-фтор-4"-трифторметил-[1,1';3'1"]терфеніл-5'-іл)-4-метилпентанова кислота

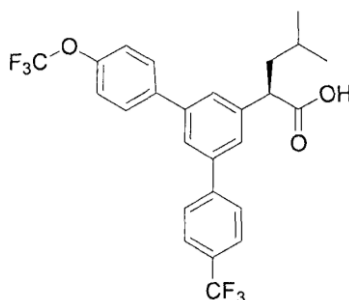


Вказану у заголовку сполуку синтезували з використанням процедури, подібної до тої, що описана при одержанні сполуки 40, використовуючи 4-хлор-3-фторфенілборонову кислоту в Прикладі 40e.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 0,96 (д, 6H), 1,58 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 3,83 (т, 1H), 7,33-7,64 (м, 6H), 7,71 (с, 4H); Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClF}_4\text{O}_2$ (M+H) 465,12, Отримано 465.

Приклад 51

(R)-4-Метил-2-(4-трифторметокси-4"-трифторметил-[1,1';3'1"]терфеніл-5'-іл)пентанова кислота



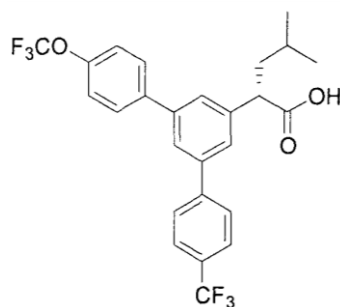
Вказану у заголовку сполуку синтезували з використанням процедури, подібної до тої, що опи-

сана при одержанні сполуки 39, використовуючи 4-(трифторметокси)фенілборонову кислоту та проміжну сполуку в Прикладі 39е.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,96 (д, 6H), 1,59 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 3,82 (т, 1H), 7,30 (д, 2H), 7,55 (д, 2H), 7,64 (м, 3H), 7,71 (с, 4H); Розраховано для C₂₆H₂₂F₆O₃ (M+H) 497,15, Отримано 497,2.

Приклад 52

(S)-4-Метил-2-(4-трифторметокси-4"-трифторметил-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-іл)пентанова кислота



Вказану у заголовку сполуку отримували конденсацією Сузукі 5-[1-(4-бензил-2-оксо-оксазолідин-3-карбоніл)-3-метилбутил]-4'-трифторметилбіфеніл-3-ілового естеру трифторметансульфонові кислоти (проміжна сполука Прикладу 40с) з 4-трифторметоксифенілбороною кислотою в умовах, описаних в Прикладі 40.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ млн.ч. 0,87 - 0,98 (м, 6H), 1,56 (дт, J=13,39, 6,63 Гц, 1H), 1,75 (дт, J=13,76, 6,94 Гц, 1H), 1,98 - 2,08 (м, 1H), 3,84 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,36 (т, J=8,56 Гц, 2H), 7,64 (д, J=5,62 Гц, 2H), 7,70 - 7,80 (м, 5H), 7,84 - 7,89 (м, 2H).

Визначення дії сполук за винаходом на циклооксигеназу-1 та циклооксигеназу-2 (Cox-1, Cox-2)

Інгібування Cox-1 та Cox-2 визначали, використовуючи скринінгове дослідження із застосуванням інгібітора Colorimetric Cox від Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, USA. (кат. № 760111) згідно з інструкцією із застосування.

Сполуки винаходу будуть проявляти <50% інгібування при 100 мкмоль.

Скринінгове дослідження сполук винаходу на модулюючу активність γ-секретази

Скринінгове дослідження здійснювали з використанням SKNBE2 клітин, що несуть APP 695 - дикого типу, які вирощували в середовищі DMEM/NUT-mix F12 (HAM) від Gibco (кат. № 31330-38), яке містило 5% сироватки/Fe з додатком 1% неесенціальних амінокислот.

Клітини вирощували майже до змикання моношарів.

Скринінг здійснювали, використовуючи дослідження, як описано в Citron та ін. (1997) Nature Medicine 3: 67.

IC50-значення вибраних сполук винаходу для активності γ-секретази

Інтервал активності: 1-10 мкМ

(4,4"-Дихлор-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-іл)оцтова кислота; (приклад v)

4,4"-Дихлор-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-карбонова кислота; (приклад xvi)

5-(4,4"-Дихлор-[1,1';3',1"]терфеніл-5'-іл)-1H-тетразол; (приклад xvii)

Додаткові IC50-значення вибраних сполук винаходу для активності γ-секретази

Сполука #	WTAPP SKNBE2 Aβ 42 EC ₅₀ , мкМ	WTAPP SKNBE2 Aβ 42 % Інгібування при 3 мкМ
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	
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	

Демонстрація ефективності in vivo

Засоби згідно з винаходом, які знижують Аβ42, можуть використовуватися для лікування AD у ссавців, таких як люди, або альтернативно для лікування затвердженої тваринної моделі, такої як миші, щури або морські свинки. У ссавця можуть не діагностувати AD або він може не мати генетичної схильності до AD, але може бути трансгенним ссавцем, організм якого у надлишку виробляє, а відтак і накопичує Аβ подібно до людини, ураженої AD.

Засоби, які знижують Аβ42, можуть вводитися у вигляді будь-яких стандартних форм, використовуючи стандартні методи. Наприклад, але не обмежуючись лише цими формами, засоби, які знижують Аβ42, можуть бути у формі рідини, таблеток або капсул, що приймають орально або шляхом ін'єкцій. Засоби, що знижують Аβ42, можуть призначатися в будь-якій дозі, що є достатньою для значного зменшення рівнів Аβ42 в крові, плазмі крові, сироватці, спинно-мозковій рідині (СМР), або мозку.

Для визначення того, чи буде відбуватися зниження рівнів Аβ42 *in vivo* при однократному прийомі Аβ42-знижувального засобу, можуть використовуватися нетрасгенні гризуни, наприклад, миші або щури. Альтернативно, можуть бути використані 2-3-місячні миші Tg2576, які експресують APP695, що містить "Swedish" варіант, або модель трансгенної миші, розроблена Dr. Fred Van Leuven (K.U.Leuven, Belgium) із співробітниками, з нейрон-специфічною експресією клінічного мутанту людського амілоїдного прекурсорного білка [V717I] (Moechars та ін., 1999 J. Biol. Chem. 274, 6483). Окрема трансгенна миша проявляє спотанне, поступове накопичення β-амілоїду (Аβ) в мозку, що в кінці кінців приводить до утворення амілоїдних бляшок в подушковидному міцелії, гіпокампі та корі головного мозку. Тварини цього віку мають високі рівні Аβ в мозку, але не виявляють відкладання Аβ. Мишей, оброблених Аβ42-знижувальним засобом досліджують та порівнюють з мишами, необробленими або обробленими носієм, і мозкові рівні розчинного Аβ42 та загального Аβ оцінюють кількісно за стандартними методами, наприклад, з використанням ELISA. Періоди лікування можуть змінюватися від годин до днів і будуть встановлюватися на основі результатів зниження Аβ42, як тільки можна буде встановити момент, коли стає помітною дія.

Нижче наводиться типовий протокол вимірювання зниження Аβ42 *in vivo*, але лише один з багатьох варіантів може бути використаний для оптимізації рівнів Аβ, що піддаються виявленню. Наприклад, аліквоти сполуки розчиняють в ДМСО (об'єм відповідає 1/10 кінцевого об'єму композиції), струшують і додатково розбавляють (1:10) 10 % розчином (ваг./об.) гідроксипропіл-β-циклодекстрину (HBC, Aldrich, зразок № 33,260-7) в ФСБ (фосфатного-сольовому буфері), після чого обробляють ультразвуком протягом 20 секунд.

Аβ42-знижувальні засоби можуть призначатися у вигляді разової оральної дози, яку дають за три - чотири години перед умертвінням тварини та аналізом, або альтернативно можуть даватися

протягом кількох днів, і тварин умертвляють через три-чотири години після прийому останньої дози.

Кров збирають в момент умертвіння. Забір крові здійснюють шляхом проколювання серця під час анестезії сумішшю Кеталару (Кетаміну), Ромпану (Ксилазину 2%) та Атропіну (2:1:1) та збирають в оброблені EDTA пробірки для збору зразків. Кров центрифугують при 4000 g протягом 5 хвилин при 4 °C і виділяють плазму для аналізу.

Мишей анестезують сумішшю Кеталару (Кетаміну), Ромпану (Ксилазину 2%) та Атропіну (2:1:1) і промивають через серце фізіологічною сироваткою при 4 °C.

Мозок видаляють з черепа і задній мозок та передній мозок відокремлюють один від іншого шляхом розрізання по корональній/фронтальній площині. Мозочок видаляють. Передній мозок розділяють рівномірно на ліву та праву півкулі, використовуючи серединний сагітальний (стріловидний) розріз.

Одну півкулю зразу ж занурюють у рідкий азот і зберігають при -70 °C до здійснення гомогенізації для біохімічних досліджень.

Мозок гомогенізують, використовуючи гомогенізатор Поттера, скляну пробірку (без миючих засобів, 2 см³) та механічний гомогенізатор (650 об./хвил.). Як гомогенізаційний буфер використовують об'єм 6,5 × Уг ваги мозку свіжо виготовленого 20 мМ Трис/HCl буферу (pH 8,5) з інгібіторами протеїнази (1 таблетка на 50 мл Трис/HCl буферу, Complete™, Roche, Mannheim, Germany).

Зразки переносять з температури -70 °C в тримач зразків з рідким азотом, і кожний індивідуальний зразок попередньо нагрівають шляхом інкубування на лабораторному столі протягом декількох секунд перед гомогенізацією. Гомогенати збирають в пробірки TLX центрифуги Бекмана та витримують на льоду перед центрифугуванням. Між двома зразками гомогенізатор Поттера та скляну пробірку ретельно промивають дистильованою водою без миючих засобів і сушать поглинальним папером.

Зразки центрифугують в попередньо охолодженій ультрацентрифугі (Beckman, Mannheim, Germany) протягом 1 години та 20 хвилин при 48000 об./хвил. (135,000 × g) при 4°C. Надосадову рідину (розчинна фракція, яка містить секретовану APP та амілоїдні пептиди) відокремлюють від осаду (мембранна фракція, яка містить мембранозв'язані APP-фрагменти та тромбоцит-зв'язані амілоїдні пептиди у випадку дорослих мишей).

Невеликі зворотно-фазові колонки (картриджі C18-Sep-Pack Vac 3cc, Waters, Massachusetts, MA) встановлюють на вакуумну систему і промивають 80% ацетонітрилом в 0,1% трифтороцтової кислоті (А-ТФК), після чого двічі промивають 0,1% ТФК. Потім пропускають зразки, і колонки промивають послідовно 5% та 25% А-ТФК. Амілоїдні пептиди елюють 75% А-ТФК, і елюати збирають в 2 мл пробірки на льоду. Елюати ліофілізують в SpeedVac концентраторі (Savant, Farmingdale, NY) протягом ночі і розчиняють в 240 мкл зразка розбавника, що входить до складу ELISA набору.

Для визначення кількості людського Аβ-42 в розчинній фракції гомогенатів мозку використову-

ють набори для фермент-зв'язувального імуносорбентного дослідження (Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay (ELISA)), що серійно випускаються промисловістю (h Amyloid β 42 ELISA high sensitive, The Genetics Company, Zurich, Switzerland). ELISA здійснюють згідно з протоколом виробника. Коротко, стандарт (розведення синтетичного А β 1-42) та зразки готують в 96-лунковому поліпропіленовому планшеті без білок-зв'язувальної здатності (Greiner bio-one, Frickenhausen, Germany). Стандартні розведення з кінцевими концентраціями 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3 та 15,6 пг/мл та зразки готують в зразку розбавника, що входить до складу ELISA набору, до кінцевого об'єму 60 мкл. Зразки, стандарти та бланки (50 мкл) додають до анти-А β -покритого полістирольного планшету (іммобілізоване антитіло селективно розпізнає С-термінальний кінець антигену) і додатково селективний кон'югат анти-А β -антитіло (біотинільоване детективне антитіло) та інкубують протягом ночі при 4 °С для того, щоб утворився комплекс антитіло-Амїлоїд-антитіло. Наступного дня додають кон'югат Стрептавідин-Пероксидаза, після чого через 30 хвилин додають суміш ТМВ/пероксид, що приводить до перетворення субстрату в забарвлений продукт. Цю реакцію зупиняють додаванням сірчаної кислоти (1М), та інтенсивність кольору вимірюють за допомогою фотометрії з використанням ELISA-рідера з 450 нм фільтром. Кількісне визначення вмісту А β ета зразків отримують шляхом порівняння поглинання із стандартною кривою, отриманою для синтетичного А β 1-42.

В такій моделі повинно спостерігатися щонайменше 20% А β 42 зниження порівняно з нелікованими тваринами.

Результати in vivo оральної дози 30 мг/кг за 4 годинний проміжок часу

Сполука #	Ефективність на мишах % зниження А β 42	Ефективність на щурах % зниження А β 42
4	30	відсут.
5	48	29
14	58	20
16	10	відсут.
20	50	20
39	50	27
40	40	40
41	58	відсут.
42	48	відсут.
43	40	відсут.
44	40	-10
47	45	відсут.
50	48	28
51	50	відсут.
52	48	відсут.

Не зважаючи на те, що вищевикладений опис розкриває принципи даного винаходу з прикладами, наведеними з метою ілюстрації, цілком зрозуміло, що практична реалізація винаходу охоплює усі звичайні варіанти, адаптації та/або модифікації, що входять в межі обсягу наступної формули винаходу, та його еквіваленти.

Усі публікації, що розкриті в даній заявці, включені в опис як посилання у всій повноті.